

УДК 616.89–08–06:615.214(048.8)

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ 1

Л. Н. Горобец, Т. П. Поляковская, А. В. Литвинов, Л. М. Василенко, В. С. Буланов

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Остеопороз на сегодняшний день можно назвать «скрытой эпидемией», поскольку патология развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после переломов костей [5, 52, 61, 62]. При этом остеопороз – одно из наиболее распространенных заболеваний, которое, по данным экспертов ВОЗ, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [1, 5, 52, 61, 62]. Каждый год в мире остеопороз приводит к 1,5 млн. переломов костей, включая 300 тысяч переломов шейки бедра, которые снижают ожидаемую среднюю продолжительность жизни на 12–15% [52]. Смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 30,8 до 35,1%, причём из выживших 78% спустя год и 65,5% после двух лет нуждаются в постоянном уходе [1]. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями ВОЗ остеопороз в России выявляется у каждой третьей женщины и каждого пятого мужчины [1, 2]. Из всех пациентов с остеопорозом 80% составляют женщины [1, 2, 5, 33, 52, 62]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Москве среди женщин 50 лет и старше, показало, что частота остеопороза и остеопении составила 34 и 43% соответственно [1]. При анализе распространенности остеопороза в зависимости от возраста отмечена отчетливая тенденция к росту этого показателя в старших возрастных группах: более 30% женщин старше 50 лет страдают остеопорозом, а в возрасте более 80 лет эта цифра возрастает до 70%. Следовательно, увеличение в последние десятилетия продолжительности жизни в развитых странах и, соответственно, рост числа пожилых лиц, особенно женщин, ведут к нарастанию частоты остеопороза, что делает его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире [1, 5, 15, 33, 52, 61, 62].

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному повышению хрупкости костей и возможности их переломов [1, 52]. Вы-

деляют два основных типа остеопороза – первичный и вторичный [1, 5, 15, 52, 61, 62]. Первичный остеопороз является наиболее распространенным: отношение его частоты к частоте всех форм вторичного остеопороза приблизительно 4:1. К первичному остеопорозу относятся постменопаузальный (I тип), сенильный (II тип), ювенильный и идиопатический остеопороз.

Вторичный остеопороз можно разделить на две большие группы: остеопороз, обусловленный основным заболеванием, и остеопороз, возникший в результате проводимого лечения (лекарственный). Вторичный остеопороз может развиваться при эндокринной патологии, ревматических болезнях, заболеваниях органов пищеварения, почек, крови, а также при других заболеваниях и состояниях (например, алкоголизме, иммобилизации, трансплантации органов), при генетических нарушениях. Вторичный лекарственный остеопороз может развиваться при употреблении глюкокортикоидов, гепарина, тироксина, содержащих алюминий антацидных препаратов, ингибиторов протонной помпы, а также длительном приеме психотропных препаратов [3, 7, 10, 13, 14, 17, 19, 20, 26, 30, 34, 36, 38, 45, 46, 48, 55, 57, 68, 73, 75, 82] – антиконвульсантов, антидепрессантов, антипсихотиков, бензодиазепинов, гипнотиков, опиоидов.

Современные исследования свидетельствуют о распространенности остеопении и остеопороза, а также остеопоретических переломов костей у пациентов, страдающих психическими расстройствами, превышающей показатели в общей популяции [7, 10, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 26, 28, 30, 34, 45, 46, 48, 49, 51, 54, 55, 57, 68, 73, 75].

Некоторые исследователи связывают повышение риска развития остеопороза и его осложнений (переломов костей) при психических расстройствах с соматическими проявлениями основного заболевания, в частности большой депрессии, а также расстройств биполярного и шизофренического спектра [16, 32, 48, 66, 56]. Так, в исследовании K.G.Kahl [32] большая депрессия, в особенности, у пациен-

тов с коморбидным пограничным расстройством личности (ПРЛ), была связана со снижением минеральной плотности костной ткани (МПК). Полученные результаты авторы объясняют эндокринными и иммунными нарушениями, ассоциированными с большой депрессией и ПРЛ, и предлагают рассматривать большую депрессию в качестве фактора риска развития остеопороза. По данным K.Partti и соавт. [56], у женщин с шизофренией, а также у мужчин с аффективным психозом наблюдались достоверно более низкие показатели плотности кости по результатам УЗИ в сравнении с общепопуляционной группой контроля ($Z\text{-BUA}=-0,54$, $p=0,001$ и $Z\text{-BUA}=-0,37$, $p=0,04$, соответственно). При этом шизофрения выступала в качестве детерминанты более низкой МПК, независимой от других факторов риска остеопороза, уровня витамина D, приема антипсихотиков и стабилизаторов настроения ($Z\text{-BUA}=-0,54$, $p=0,002$). Следовательно, K.Partti и соавт. [56] рассматривают шизофрению у женщин в качестве независимого фактора риска развития остеопороза.

Многие исследователи связывают повышение риска развития переломов, обусловленных остеопорозом при психических расстройствах, с психофармакотерапией. При этом одни авторы делают акцент на таких эффектах, как седация, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидная симптоматика, которые могут способствовать падению пациентов [19, 26, 49, 68, 73]. Другие исследователи подчеркивают связь развития остеопороза с эндокринными нарушениями, которые развиваются на фоне психофармакотерапии. При этом в большинстве публикаций о развитии остеопороза при лечении шизофрении речь идет о синдроме нейролептической гиперпролактинемии (СНГП) [3, 7, 10, 20, 22, 31, 40, 46, 48, 51, 54, 75]. Согласно приводимым авторами данным, у 25–65% пациентов, принимающих нейролептическую терапию по поводу шизофрении, наблюдается остеопения. У этого контингента также чаще возникают переломы костей в сравнении с психически здоровыми лицами. Так, при анализе базы данных научных исследований в области общей практики (General Practice Research Database) L.Howard и соавт. [22] выявили статистически значимую связь между риском перелома шейки бедра и шизофренией (относительный риск – OR 1,73; 95% доверительный интервал – CI 1,32–2,28), а также зависимость риска перелома от приема нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина (OR 2,6; 95% CI 2,43–2,78). С помощью многофакторного анализа авторы показали, что увеличение риска перелома шейки бедра при шизофрении связано с приемом нейролептиков.

Однако некоторые исследователи утверждают, что в настоящее время точно не установлено, что именно СНГП приводит к увеличению риска остеопороза [16, 24, 63], за исключением некоторых ней-

ролептиков (рисперидон, амисульприд), особенно в высоких дозах [63]. Вероятно, в силу недостаточного количества исследований отдаленных последствий гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками, ВОЗ не включает антипсихотики в список препаратов, ассоциированных с развитием остеопороза.

Актуальность изучения проблемы остеопороза у пациентов, принимающих антипсихотики, определяется следующими факторами. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме остеопороза, эпидемиология нарушений структуры и минерализации костной ткани, а также динамика этих изменений у пациентов с шизофренией до настоящего времени остается изученной недостаточно. Необходимо уточнить гендерные и возрастные характеристики, связанные с предрасположенностью к остеопорозу при нейролептической терапии. Недостаточно изучены патогенетические механизмы развития остеопороза при лечении антипсихотиками. До сих пор не существует достоверной информации о том, прием каких именно препаратов, в течение какого периода времени может приводить к изменениям в костной ткани. Не разработаны методики профилактики и коррекции остеопороза при нейролептической терапии.

Основные физиологические механизмы регуляции ремоделирования костной ткани и обмена кальция в организме

Кальций является одним из основных структурных макроэлементов и выполняет многочисленные функции. Вне костной системы кальций активен в виде ионов кальция, входит в состав многочисленных кальций-содержащих соединений: белков, ферментов, витаминов, гормонов, комплексов с аминокислотами и др. Более 90% кальция и 70% фосфора находится в костях в виде неорганических солей в составе 3 типов клеток: остеобластов, остеоцитов и остеокластов. Известно, что в течение всей жизни после остановки роста организма трабекулярная (губчатая) и кортикальная (пластинчатая) костные ткани подвергаются постоянному обновлению. Этот феномен называется костным ремоделированием. Формирующаяся при этом костная ткань приводит к обновлению кости (в норме ежегодно заменяется около 4–10% общего объема) [1, 2, 15, 43, 61]. Клетки костной ткани являются своеобразным депо, в котором кальций находится в состоянии динамического равновесия с кальцием кровеносной системы и служит буфером для поддержания стабильного уровня его циркуляции. Регуляция обмена кальция главным образом связана с паратгормоном (ПТГ), который секретируется паращитовидными железами, кальцитонином, гормоном щитовидной железы и витамином D. Кальцитонин, являясь антагонистом ПТГ, при гиперкальциемии сни-

жает содержание кальция в крови и число остеокластов, усиливает выведение фосфата кальция почками. Несмотря на некоторое усиление реабсорбции кальция в почечных канальцах под влиянием ПТГ, выделение кальция с мочой из-за нарастающей гиперкальциемии в конечном счете увеличивается. Под влиянием ПТГ в почках стимулируется образование активного метаболита витамина D – 1,25-дихолекальциферола, который способствует увеличению всасывания кальция из кишечника [1, 2, 15, 21, 43, 61].

Витамин D – жирорастворимый витамин, существующий в двух формах: витамин D₂ (эргокальциферол) поступает в организм человека путем абсорбции в двенадцатиперстной и тонкой кишке из пищевых продуктов, витамин D₃ (колекальциферол) образуется в коже из 7-дегидрохлестерола под воздействием ультрафиолетового излучения. С возрастом (особенно после 65 лет) снижается способность кожи синтезировать витамин D₃, в связи с ослаблением функции почек снижается уровень вырабатываемого в почках активного метаболита витамина D – 1,25-дихолекальциферола, что способствует широкой распространённости дефицита витамина D среди пожилых людей [1, 2, 4, 15, 21, 43, 61, 69]. В частности, данные российских исследований продемонстрировали широкую распространённость дефицита витамина D среди женщин в постменопаузе [1, 2].

Иммунная система также участвует в регуляции метаболизма костной ткани посредством изменения концентрации цитокинов, усиливающих либо процессы резорбции (интерлейкины – 1,6 (ИЛ-1, ИЛ-6), ФНО-альфа и др.), либо – формирования костной ткани (ТФР-бета и др.) [27, 42, 47, 74].

В современных исследованиях ключевая роль в делении, дифференцировке и активности клеток костной ткани отводится локальной молекулярной системе регуляции членами семейств лигандов и рецепторов фактора некроза опухолей (TNF) – остеопротегерину (OPG) и лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (RANKL) [25, 29, 35, 39, 60, 72]. RANKL является ключевым фактором активации остеокластов. Связываясь со специфическим рецептором остеокластов, который обозначается как рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B (RANK), RANKL стимулирует резорбирующую активность этих клеток. Исследователи полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется соотношением продукции OPG и RANKL. OPG, связывая RANKL, предотвращает активирующее влияние последнего на RANK остеокластов, что снижает как остеокластогенез, так и активность остеокластов.

Регуляция метаболизма костной ткани происходит при участии половых стероидов, эстрогена и тестостерона, которые в целом способствуют процессам формирования костной ткани. Следователь-

но, гормоны, регулирующие баланс половых стероидов (например, гонадотропные гормоны, пролактин), также могут участвовать в регуляции костного обмена. Половые гормоны участвуют в поддержании баланса между уровнем кальция в сыворотке крови, паратиреоидным гормоном, кальцитриолом (активном метаболитом колекальциферола) и кальцитонином: способствуют повышению синтеза кальцитонина, а также кальцитриола в почках, всасывания кальция в кишечнике, снижают синтез паратгормона [1, 2, 15, 43, 61].

Кроме опосредованной регуляции ремоделирования костной ткани половыми стероидами в настоящее время рассматриваются и другие механизмы. Так, установлено наличие эстрогенных рецепторов в остеобластоподобных клетках, на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах [2, 27, 29, 42, 47, 74]. Влияние эстрогенов осуществляется в том числе посредством системы RANKL/RANK/OPG лигандов и рецепторов регуляции формирования, дифференцировки и активности клеток костной ткани [2, 29, 35].

В регуляции метаболизма кальция и моделирования костной ткани играют роль глюкокортикоиды (ГК). При повышенной концентрации ГК усиливают процессы резорбции, угнетают костеобразование, способствуют потере кальция с мочой, снижению абсорбции кальция в ЖКТ, блокируют анаболический эффект половых стероидов на кость [8, 12, 18, 25, 39, 67], что в конечном счете и приводит к развернутому системному генерализованному остеопорозу.

Вероятность развития остеопороза у взрослого человека обусловлена двумя основными факторами, первым из которых является пиковая костная масса или максимальное «количество» кости, которое человек может достичь в своей жизни. Формирование максимальной пиковой массы крайне важно в связи с тем, что от этого будет зависеть уровень потери кости в последующей жизни и, в частности, в постменопаузе. Вторым фактором, обуславливающим развитие остеопороза, является скорость потери кости в течение жизни, а также нарушение процессов ее ремоделирования. Как правило, костная масса достигает максимального значения в возрасте 20–22 лет, когда доминируют процессы костеобразования. Питание, гормональные и механические факторы играют важную роль в формировании массы кости, а различные патогенные влияния могут приводить к низкому ее значению [1, 2, 5, 33, 52, 62].

В процессе создания пиковой костной массы определяющее значение имеют также генетические факторы. Данные недавних исследований [2, 47, 50, 53, 70, 71, 76, 77] указывают на зависимость набора пиковой костной массы от экспрессии множества генов: рецепторов (витамина D, кальцитонина, эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, остео-

прогерина и др.), факторов роста и цитокинов, ферментов и т.д. Следовательно, на современном уровне знаний остеопороз можно рассматривать как классическое мультифакторное заболевание, генетическая составляющая которого формируется за счет взаимодействия многих генов [2, 53, 76].

Патогенетические аспекты остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками

Антипсихотики блокируют рецепторы дофамина 2 типа (D_2) на лактотропных клетках передней доли гипофиза, освобождая эти клетки от ингибирования их дофамином, что приводит к повышению секреции пролактина. Следует отметить, что гиперпролактинемия также наблюдается при приеме других психотропных препаратов, например, некоторых антидепрессантов. Гиперпролактинемия – частый и серьезный побочный эффект терапии антипсихотиками, который наблюдается у 48–93% женщин и у 42–47% мужчин [10, 20, 31, 36, 44, 58, 63, 64]. Без терапии антипсихотиками уровень пролактина у больных шизофренией не отличается от такового в общей популяции (вне периода лактации) и варьирует от 1 до 25 нг/л. Применение типичных нейролептиков часто сопряжено с повышением уровня пролактина. В ряду атипичных антипсихотиков максимально высокие показатели пролактина, в десятки раз превышающие нормативные, могут выявляться при терапии амисульпридом, сульпиридом и рисперидоном [3, 7, 44, 63, 64]. Так, по данным G.A.Maguire [44], у женщин в пременопаузальном

периоде, получающих рисперидон, зафиксировано повышение уровня пролактина до 100–200 нг/л. При использовании клозапина, оланзапина, кветиапина и зипразидона столь значимого увеличения содержания пролактина не наблюдается в результате относительно менее выраженного действия на тубероинфундибулярный тракт.

В отличие от других современных антипсихотиков арипипразол обладает иным механизмом действия, являясь частичным агонистом D_2 -дофаминовых рецепторов [6, 9, 11, 65, 66], что определяет минимальную степень его влияния на уровень пролактина. Более того, перевод на арипипразол с предшествующей терапии рисперидоном, торидазином или оланзапином в открытом рандомизированном многоцентровом исследовании сопровождался снижением уровня пролактина [9]. Сходные данные о снижении уровня пролактина при переводе пациентов на арипипразол приводятся и другими авторами [11, 65], что позволяет авторам рекомендовать этот препарат в качестве терапии СНГП.

Высокий уровень пролактина ингибирует пульсовую продукцию гонадотропин-релизинг фактора гипоталамусом, а также прямо снижает секрецию эстрогенов и тестостерона половыми железами [3, 7, 23, 31, 36, 37, 40, 44, 54, 58, 63, 64]. Так, в исследовании M.V.Seeman [63] у одной трети женщин в период пременопаузы с СНГП наблюдались уровни эстрадиола, соответствующие периоду постменопаузы, то есть $\leq 19,8$ нг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Остеопороз / Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
2. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз // Медицина климактерия / Под ред. В.П.Сметник. М.: Издательство Литера, 2006. С. 656–727.
3. Byerly M., Suppes T., Tran Q.V. et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives // J. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 27. P. 639–661.
4. Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Endocrinol. & Metabol. 2007. Vol. 92, N 4. P. 1415–1423.
5. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada Council of the Osteoporosis Society of Canada // Can. Med. Assoc. J. 2002. Vol. 167, Suppl. 10. P. 1–34.
6. Burrell K.D., Molski T.F., Xu C. et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D_2 -receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002. Vol. 302. P. 381–389.
7. Bushe C., Bradley A., Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? // Ann. Clin. Biochem. 2010. Vol. 47. P. 292–300.
8. Canalis E., Mazziotti G., Giustina A. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy // Osteoporosis Int. 2007. Vol. 18, N 10. P. 1319–1328.
9. Casey D.E., Carson W.H., Saha A.R. et al. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study // Psychopharmacology. 2003. Vol. 166. P. 391–399.
10. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // J. Psychopharmacol. 2008. Vol. 22. P. 90–97.
11. De Hert M., Hanssens L., van Winkel R. et al. A case series: evaluation of the metabolic safety of aripiprazole // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 33 P. 823–830.
12. De Nijs R.N. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options // Minerva Med. 2008. Vol. 99, N 1. P. 23–43.
13. Diem S.J., Blackwell T.L., Stone K.L. et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures // Arch. Int. Med. 2007. Vol. 167. P. 1240–1245.
14. Ensrud K.E., Walczak T.S., Blackwell T.L. et al. Antiepileptic drug use and rates of hipbone loss in older men: a prospective study // Neurology. 2008. Vol. 71. P. 723–730.
15. Grob G.N. From aging to pathology: The case of osteoporosis // J. Hist. Med. Allied Sci. 2011. N 66. P. 1–39.
16. Halbreich U. Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotics: the need for a comprehensive multifactorial evaluation // CNS Drugs. 2007. Vol. 21, N 8. P. 641–657.
17. Haney E.M., Chan B.K., Diem S.J. et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men // Arch. Int. Med. 2007. Vol. 167. P. 1246–1251.
18. Hofbauer L.C., Rauner M. Live and let die: effects of glucocorticoids on bone cells // Mol. Endocrinol. 2009. Vol. 23. P. 1525–1531.
19. Hofbauer L.C., Hamann Ch., Ebeling P.R. Approach to the patient with secondary osteoporosis // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 162. P. 1009–1020.
20. Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // Clin. Endocrinol. 2011. Vol. 74, N 2. P. 141–147.
21. Horwitz M.J., Tedesco M.B., Garcia-Ocana A. et al. Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: Defining the maximal tolerable dose // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 1279–1287.
22. Howard L., Kirkwood G., Leesem O. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2007. Vol. 190. P. 129–134.
23. Howes O.D., Wheeler M.J., Pilowsky L.S. et al. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder // J. Clin. Psychiatry. 2007. Vol. 68. P. 361–367.

24. Hummer M., Malik P., Gasser R.W. et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 162, N 1. P. 162–167.
25. Humphrey E.L., Williams J.H., Davie M.W. et al. Effects of dissociated glucocorticoids on OPG and RANKL in osteoblastic cells // *Bone*. 2006. Vol. 38. P. 652–661.
26. Huybrechts K.F., Rothman K.J., Silliman R.A. et al. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes // *Can. Med. Assoc. J.* 2011. Vol. 183. P. 411–419.
27. Inada M., Miyaura C. Cytokines in bone diseases. Cytokine and postmenopausal osteoporosis // *Clin. Calcium*. 2010. Vol. 20, N 10. P. 1467–1472.
28. Inoue D. Control of bone remodeling by nervous system. Effect of antipsychotics, antidepressants and β -blockers on bone metabolism // *Clin. Calcium*. 2010. Vol. 20, N 12. P. 1865–1871.
29. Jabbar S., Drury J., Fordham J.N. et al. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* 2011. Vol. 64. P. 354–357.
30. Jette N., Lix L.M., Metge C.J. et al. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: A population-based analysis // *Arch. Neurol.* 2011. Vol. 68. P. 107–112.
31. Jung D.U., Conley R.R., Kelly D.L. et al. Prevalence of bone mineral density loss in Korean patients with schizophrenia: a cross-sectional study // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1391–1396.
32. Kahl K.G., Greggersen W., Rudolf S. Bone mineral density, bone turnover, and osteoprotegerin in depressed women with and without borderline personality disorder // *Psychosom. Med.* 2006. Vol. 68. P. 669–674.
33. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporosis Int.* 2008. Vol. 19. P. 399–428.
34. Kawai M., Rosen C.J. Mini-review: A skeleton in serotonin's closet? // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, N 9. P. 4103–4108.
35. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease // *Endocrinol. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 155–192.
36. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // *Psychoneuroendocrinol.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 69–82.
37. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinol.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 109–123.
38. Kohen D., Wildgust H.J. The evolution of hyperprolactinemia as an entity in psychiatric patients // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 6–11.
39. Kondo T., Kitazawa R., Yamaguchi A. et al. Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels // *J. Cell Biochem.* 2008. Vol. 103. P. 335–345.
40. Kovacs L., Kovacs G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2006. Vol. 8. P. 61–66.
41. Kukuljan S., Nowson C.A., Sanders K.M. et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: An 18-month factorial design randomized controlled trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 955–966.
42. Li J.Y., Tawfeek H., Bedi B. et al. Ovariectomy disregulates osteoblast and osteoclast formation through the T-cell receptor CD40 ligand // *PNAS*. 2011. Vol. 108. P. 768–773.
43. Mackowiak E.D. Calcium: An essential mineral // *Complementary Health Practice Review*. 2011. Vol. 16. P. 138–144.
44. Maguire G.A. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63, Suppl. 4. P. 56–62.
45. Maher A.R., Maglione M., Bagley S. et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2011. Vol. 306, N 12. P. 1359–1369.
46. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 503–508.
47. Mencej S., Albagha O.M.E., Prezelj J. et al. Tumor necrosis factor superfamily member 11 gene promoter polymorphisms modulate promoter activity and influence bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis // *Mol. Endocrinol.* 2008. Vol. 40. P. 273–279.
48. Mezuk B., Eaton W.W., Golden S.H. et al. Depression, antidepressants, and bone mineral density in a population-based cohort // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008. Vol. 63. P. 1410–1415.
49. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1607–1618.
50. Moron F.J., Mendoza N., Vazquez A. et al. Multilocus analysis of estrogen-related genes in Spanish postmenopausal women suggests an interactive role of ESR1, ESR2 and NR1P1 genes in the pathogenesis of osteoporosis // *Bone*. 2006. Vol. 39, N 1. P. 213–221.
51. Naidoo U., Goff D.C., Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents // *Psychoneuroendocrinol.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 97–108.
52. National Osteoporosis Foundation, 2012. – www.nof.org
53. Nguyen T.V. Genetics of osteoporosis: From population association to individualized prognosis of fracture // *IBMS Bone*. 2008. Vol. 5. P. 212–221.
54. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 70–75.
55. Pack A.M., Morrell M.J., Randall A. et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 1586–1593.
56. Partti K., Heliövaara M., Impivaara O. et al. Skeletal status in psychotic disorders: A population-based study // *Psychosom. Med.* 2010. Vol. 72. P. 933–940.
57. Richards J.B., Papaioannou A., Adachi J.D. et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture // *Arch. Int. Med.* 2007. Vol. 67. P. 188–194.
58. Riecher-Rössler A., Schmid C., Bleuer S. et al. Antipsychotics and hyperprolactinemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy // *Neuropsychiatry*. 2009. Vol. 23, N 2. P. 71–83.
59. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // *Bone*. 2008. Vol. 42. P. 246–249.
60. Rogers A., Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor κ B ligand: Clinical utility in metabolic bone disease Assessment // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6323–6331.
61. Sandhu S.K., Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* 2011. Vol. 64. P. 1042–1050.
62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) N 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. 2003. www.sign.ac.uk.
63. Seeman M.V. Women at greater risk than men // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 937–948.
64. Seeman M.V. Schizophrenia: Women bear a disproportionate toll of antipsychotic side effects // *J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc.* 2010. Vol. 16. P. 21–29.
65. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, N 9. P. 1404–1410.
66. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28. P. 1400–1411.
67. Takayanagi R. Secondary osteoporosis. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Clin. Calcium*. 2007. Vol. 17, N 2. P. 270–274.
68. Takkouche B., Montes-Martinez A., Gill S.S. et al. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis // *Drug. Saf.* 2007. Vol. 30, N 2. P. 171–184.
69. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 370. P. 657–666.
70. Tran B.N., Nguyen N.D., Center J.R. et al. Enhancement of absolute fracture risk prognosis with genetic marker: the collagen I alpha 1 gene // *Calcif. Tissue Int.* 2009. Vol. 85, N 5. P. 379–388.
71. Uitterlinden A.G., van Meurs J.B., Rivadeneira F. et al. Identifying genetic risk factors for osteoporosis // *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2006. Vol. 6, N 1. P. 16–26.
72. Vega D., Maalouf N.M., Sakhae K. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand/Osteoprotegerin: Clinical implications // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4514–4521.
73. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 260. P. 76–87.
74. Weitzmann M.N., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P. 1186–1194.
75. Wyszogrodzka-Kucharska A., Rabe-Jablonska J. Decrease in mineral bone density in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics // *Psychiatr. Pol.* 2005. Vol. 39, N 6. P. 1173–1184.
76. Xu X.H., Dong S.S., Guo Y. et al. Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis: the 2009 update // *Endocrinol. Rev.* 2010. Vol. 31. P. 447–505.
77. Zambrano-Morales M., Borjas L., Fernandez E. et al. Association of the vitamin D receptor gene BBAAt haplotype with osteoporosis in post-menopause women // *Invest. Clin.* 2008. Vol. 49, N 1. P. 29–38.

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ 1

Л. Н. Горобец, Т. П. Поляковская, А. В. Литвинов, Л. М. Василенко, В. С. Буланов

В данном сообщении представлена первая часть обзора литературы по актуальной проблеме связанного с терапией антипсихотиками остеопороза – патологии, занимающей одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Обсуждаются возможные причины повышенной распространенности остеопороза у пациентов с психическими расстройствами, в частности, при синдроме

нейролептической гиперпролактинемии. В обзоре представлены данные о механизмах регуляции ремоделирования костной ткани и обмена кальция в организме в норме и при формировании остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками.

Ключевые слова: остеопороз, антипсихотики, гиперпролактинемия.

THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS IN MENTAL PATIENTS RECEIVING NEUROLEPTICS. PART 1

L. N. Gorobets, T. P. Polyakovskaya, A. V. Litvinov, L. M. Vasilenko, V. S. Boulanov

This is the first part of review of literature on the subject of osteoporosis caused by use of antipsychotics. Osteoporosis is a common and potentially lethal disease. The authors discuss possible causes for higher prevalence of osteoporosis in mental patients, specifically, in those with neuroleptic

hyperprolactinemia syndrome. The review contains data about the regulation mechanisms for bone tissue and calcium metabolism remodeling in normals and persons developing antipsychotics-related osteoporosis.

Key words: osteoporosis, antipsychotics, hyperprolactinemia.

Горобец Людмила Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: gorobetsln@mail.ru

Поляковская Татьяна Павловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: yanta@inbox.ru

Литвинов Александр Викторович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: vccontact@gmail.com

Василенко Любовь Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: vvvasilenko@inbox.ru

Буланов Вадим Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрической эндокринологии ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздравсоцразвития России; e-mail: bulanov70@mail.ru