

УДК 616.89–085:615.214–06(048.8)

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ 2

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

Московский научно-исследовательский институт психиатрии

Патогенетические аспекты остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками (продолжение¹)

Большинство исследователей связывают снижение МПК при приеме антипсихотиков с вторичным гипогонадизмом, вызванным ГП [10, 13, 18, 24, 26, 33, 38, 48, 51, 54, 55, 67]. Следовательно, можно считать, что патогенетические механизмы развития остеопороза при СНГП сходны с таковыми при инволюционном (пресенильном, постменопаузальном) остеопорозе. Дефицит половых гормонов приводит к снижению уровня кальцитонина, уменьшению образования кальцитриола в почках, ухудшению всасывания кальция в кишечнике, а также реабсорбции его почками и усилением синтеза паратгормона.

Вторичный гипогонадизм сопровождается снижением прямого воздействия половых гормонов на костные клетки, а также посредством системы RANKL/RANK/OPG лигандов и рецепторов регуляции формирования, дифференцировки и активности клеток костной ткани [25, 30, 53, 64], что в конечном счете приводит к тому, что резорбция кости происходит быстрее, чем ее формирование.

В результате снижения уровня половых гормонов повышается продукция «провоспалительных» цитокинов, усиливающих процессы резорбции костной ткани (интерлейкинов -1, -2, -6, -11, ФНО-альфа и других), снижается и продукция цитокинов, усиливающих формирование костной ткани факторов роста (ТФР-бета-1,2,3 ИПФ-1, ИПФ-2) тканью костного мозга, что стимулирует резорбцию кости остеокластами [5, 23, 36, 66]. Можно предположить, что повышение концентрации кортизола при гиперпролактинемии [34] также может способствовать развитию остеопороза.

Важно отметить, что механизмы усиления резорбции костной ткани, связанные с систе-

мой RANKL/RANK/OPG, повышением «провоспалительных» цитокинов, а также активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением концентрации кортизола рассматриваются в патогенезе остеопороза при шизофрении и аффективных расстройствах независимо от психофармакотерапии и гипогонадизма [16, 27].

По мнению некоторых авторов [21, 54], дефицит половых гормонов, который возникает в результате ГП, может быть компенсирован повышением уровня половых гормонов в результате увеличения уровня липидов из которых синтезируются стероидные гормоны, включая эстрогены и андрогены. В исследовании M.Hummer [21] прием антипсихотиков, которые традиционно рассматриваются как повышающие уровень пролактина, не был связан со снижением МПК. При этом авторы обнаружили положительную корреляцию между индексом массы тела (ИМТ) и МПК: чем больше ИМТ, тем больше МПК независимо от пола.

Еще раз отметим, что из всех пациентов с остеопорозом 80% составляют женщины [4–6, 12, 15, 28, 45, 47, 54, 55]. С учетом того, что вторичная гиперпролактинемия (ГП) также в большей степени распространена среди женщин [14, 26, 38, 56–58], следовало бы ожидать, что при приеме антипсихотиков остеопороз будет чаще встречаться у женщин по сравнению с соответствующими им по ряду параметров мужчинами, однако данные по этому вопросу достаточно разноречивы. В кросс-секционном (поперечном) Корейском исследовании D.U.Jung и соавт. [26] только у пациенток женского пола, принимавших монотерапию галоперидолом на протяжении по крайней мере 2 лет, наблюдалось значимое снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в сравнении с соответствующими по полу и возрасту пациентками из группы контроля. Из 18 пациенток со сниженной МПК у 17 наблюдалась ГП, а у 7 – также наблюдалась гипоэстрогемия [26]. K.Parti и соавт. [50] рассматривают шизофрению только у женщин в качестве независимого фактора риска развития остеопороза. С другой стороны, в исследовании A.M.Meaney и соавт. [41]

¹ См. Горобец Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В., Василенко Л.Н., Буланов В.С. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть 1 // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т.22, № 3. С. 107–112.

связанное с возрастом снижение МПК у мужчин, принимавших повышающие уровень пролактина антипсихотики, выявлялось чаще (57%), чем у женщин (32%). Причем, чем выше была доза антипсихотика, тем ниже была МПК [41]. Сходные данные о преимущественном снижении МПК при СНГП у мужчин были получены и в других работах [16, 19, 21]. Так, L.Howard и соавт. [19] обнаружили значимую связь между приемом повышающих пролактин антипсихотиков и частотой переломов костей у мужчин и женщин: относительный риск (OR) равен 2,12 – для мужчин и 1,93 – для женщин. В кросс-секционном исследовании M.Hummer и соавт. [21] с участием 75 пациентов с шизофренией, получавших антипсихотики по крайней мере в течение 1 года, только у мужчин (не у женщин) было выявлено снижение МПК в поясничной области.

Такого рода половые отличия могут быть связаны с разницей возраста начала шизофрении [16, 19]: у мужчин возраст начала эндогенно-процессуального заболевания примерно на 5 лет меньше, чем у женщин. Следовательно, мужчины подвержены более длительному воздействию связанных с психическим заболеванием факторов риска развития сомато-эндокринных нарушений (в частности, остеопороза), в том числе, опосредованных психофармакотерапией. Альтернативным объяснением большей частоты встречаемости остеопороза у мужчин, страдающих шизофренией, является мнение некоторых исследователей о том, что женщины с шизофренией проявляют большую заботу о собственном здоровье, в том числе, в отношении питания и физических нагрузок, что снижает риск развития остеопороза [21].

Таким образом, в настоящее время у исследователей не сложилось единой точки зрения о том, кто подвержен большему риску развития остеопороза при терапии антипсихотиками – женщины или мужчины.

Альтернативный механизм патогенеза остеопороза, не связанный с ГП, предположительно ассоциируется с процессами регуляции уровня серотонина при приеме атипичных антипсихотиков второго поколения (SGAs) и других препаратов, например, селективных ингибиторов серотонина (SSRIs) [29]. Также рассматривается влияние серотонина на ремоделирование костной ткани посредством системы RANKL/RANK/OPG [9].

Некоторые авторы считают, что риск развития переломов, обусловленных остеопорозом при терапии антипсихотиками, связан с такими эффектами этих препаратов, как седация, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидная симптоматика, которые могут способствовать падению пациентов [22, 43, 62].

Наряду с терапией антипсихотиками необходимо учитывать и другие факторы риска развития остеопороза у пациентов, страдающих шизофрени-

ей: недостаток физических нагрузок, дефицит инсоляции, несбалансированное питание, в том числе недостаток продуктов, богатых кальцием и витамином D, курение, полидипсия [16, 44, 67]. Так, по данным [16], курение является достоверным фактором риска развития остеопороза у пациентов с шизофренией, сопоставимым по значимости с терапией антипсихотиками. Полидипсия способствует снижению уровня кальция, связанному со снижением его почечной реабсорбции при полиурии.

С учетом того, что остеопороз является мультифакториальным заболеванием с генетической предрасположенностью [5, 46, 68], можно считать, что развитие остеопороза при терапии антипсихотиками наряду с ГП сопряжено и с другими факторами риска формирования остеопороза, к которым относятся немодифицируемые (1 группа) и модифицируемые (2 группа) факторы [4–6, 12, 28, 45, 47, 55]. В 1 группу входят: исходно низкая минеральная плотность костной ткани; женский пол; возраст старше 65 лет; предшествующие переломы; семейный анамнез остеопороза; позднее менархе; гипогонадизм; ранняя менопауза; белая (европеоидная) раса. Ко 2 группе факторов относят: низкую физическую активность; склонность к падениям; курение; недостаточное потребление кальция; дефицит витамина D; злоупотребление алкоголем и кофеином; ИМТ < 20 и/или масса тела < 57 кг; НМЦ; грудное вскармливание более 6 месяцев, более 3 родов; снижение клиренса креатинина и/или клубочковой фильтрации.

Диагностика остеопороза (биохимические маркеры, инструментальная диагностика)

Сложность ранней диагностики остеопороза объясняется нередким (50%) бессимптомным или малосимптомным его течением; заболевание часто выявляется уже при наличии переломов костей [4–6, 12, 15, 28, 45, 47, 54, 55]. Переломы нередко предшествуют появлению других клинических симптомов остеопороза, возникая намного раньше. Причем происходят они при минимальной травме, иногда при падении с высоты собственного роста. При осмотре пациентов следует обращать внимание на изменение осанки, деформацию грудной клетки, снижение роста, нарушение походки, складки на боковой поверхности грудной клетки. Снижение роста на 2 см и более за 1–3 года наблюдения и на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет — повод для рентгенографии позвоночника с целью выявления переломов позвонков.

Наиболее характерными клиническими проявлениями остеопороза являются перелом проксимального отдела бедра (прежде всего шейки бедра), компрессионные деформации тел позвонков и перелом костей дистального отдела предплечья (так называемый перелом луча в типичном месте, или перелом Коллеса) [4–6, 12, 15, 28, 45, 47, 54, 55].

При остеопорозе, развивающемся на фоне приема антипсихотиков, как правило, выявляются и другие клинические проявления СНГП: гинекомастия, галакторея, сексуальные дисфункции у мужчин и женщин, атрофические изменения уретры и слизистой влагалища, дисфункция яичников, бесплодие, олигоменоррея, аменорея, гипотимия, ожирение [10, 13, 18, 20, 31, 32, 34, 51, 54, 55]. Также при СНГП выявляются дис- и гиперлипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа [8, 42, 54, 55]. Однако следует отметить, что гиперпролактинемия часто остается «скрытым» побочным эффектом ряда антипсихотиков. Пациенты редко сообщают о симптомах гиперпролактинемии самостоятельно, поэтому в ходе терапии антипсихотиками клиницист должен регулярно расспрашивать пациента с целью выявления этих симптомов.

Рентгенография информативна при потере костной массы более 25–30%, а также важна для выявления переломов. Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (ДЭРА) получила наиболее широкое распространение в клинике и по праву рассматривается как “золотой стандарт” среди методов костной денситометрии [4–6, 12, 15, 28, 45, 47, 54, 55]. ДЭРА позволяет диагностировать остеопороз и остеопению. Остеопороз характеризуется снижением МПК более чем на 2,5 стандартных отклонения (SD) от пиковой костной массы у молодых здоровых женщин. При остеопении МПК находится в пределах 1–2,5 стандартных отклонений от среднего значения пиковой костной массы. Пик костной массы достигает своего максимального значения к 25 годам. Исходная (пиковая) костная масса у мужчин к этому возрасту всегда больше, приблизительно на 13%. Примерно до 40 лет количество костной ткани не изменяется, а затем у лиц обоих полов до 50 лет происходит незначительная ее убыль около 0,5 % в год. У мужчин такое снижение костной массы происходит равномерно до преклонного возраста, а у женщин после 50 лет ускоряется до 0,9–1,1% в год, что является нормальным показателем.

В настоящее время Международным фондом изучения остеопороза [4, 5, 45] рекомендуются тест-системы Остеокальцин и CrossLaps как маркеры мониторинга антирезорбционной терапии. Нормальными являются референсные значения, определенные для здоровых женщин в период пременопаузы в возрасте 30–45 лет. Маркеры костной резорбции следует определить до начала терапии, а затем через 3 или 6 месяцев. Маркеры образования костей – до начала терапии и 6 месяцев спустя. В случае неоднозначных изменений костных маркеров необходимо провести третье измерение спустя 3 месяца. Высокие уровни маркеров резорбции костей (превышение пременопаузального уровня на 2 стандартных отклонения) связывают с примерно двукратным увеличением риска переломов. Паци-

енты с остеопорозом, у которых уровень маркеров костного метаболизма превышает норму более чем в 3 раза, предположительно, имеют другую метаболическую костную патологию, включая злокачественную.

Для диагностики остеопороза при терапии антипсихотиками целесообразно измерение уровня пролактина. Высокие уровни пролактина в сыворотке, определяемые радиоиммунологическими методами, не всегда коррелируют с клиническими проявлениями [1, 14]. Этот феномен можно объяснить большей представленностью неактивной фракции – макропролактина в общем определяемом уровне гормона.

СНГП требует обязательной коррекции, поскольку наряду с остеопорозом к тяжелым последствиям длительно существующей гиперпролактинемии относят также сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболии, рак молочной железы, рак простаты, опухоли гипофиза, аутоиммунные заболевания, стойкие изменения клеточного состава крови [3, 13, 38, 54, 55, 61, 65].

Лечение и профилактика остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками

Для профилактики и лечения остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками, целесообразно в первую очередь проводить коррекцию ГП, которой отводится основная роль в развитии остеопороза. Существует несколько подходов для минимизации указанного побочного эффекта терапии антипсихотиками: постепенная титрация дозировок препаратов, снижение дозировок антипсихотиков при наличии высокого уровня пролактина, изменение основной антипсихотической терапии (назначение нейролептика, у которого отсутствует пролактогенный эффект), назначение корректирующей терапии [1, 3, 38, 58]. Если принято решение о целесообразности медикаментозной коррекции ГП, следует учитывать, что агонисты D₂-рецепторов (препараты, наиболее часто применяемые для коррекции ГП, к которым относятся бромкриптин и каберголин) могут способствовать эксацербации психопатологического процесса за счет повышения содержания дофамина и, в свою очередь, имеют побочные эффекты. С учетом этих моментов, проведение коррекционных мероприятий по купированию нейролептической ГП в психиатрической практике имеет ряд особенностей (постепенное наращивание доз корректора, применение умеренных доз препаратов, ежемесячный мониторинг уровня пролактина и т.д.) [1–3].

В настоящее время каберголин (дистинекс) можно отнести к препаратам выбора для коррекции ГП, учитывая высокую эффективность, селективность, длительность действия, хорошую переносимость, удобство дозирования [3, 49].

К профилактическим мерам возможных осложнений при коррекционной терапии можно отнести регулярный контроль артериального давления, назначение противорвотных средств за час до приема корректора, приём препарата после еды.

Важным направлением борьбы с остеопорозом любого генеза, в том числе, связанного с терапией антипсихотиками, является предупреждение развития заболевания. Чаще всего под понятием «профилактика остеопороза» понимают профилактику переломов, которые ведут к утрате трудоспособности, ограничению самообслуживания и ухудшению качества жизни в целом и даже к преждевременной смерти [4, 12, 15, 54, 60]. Поскольку главным фактором защиты от переломов является сохранная минеральная плотность костной ткани (МПК), профилактика ее потери служит основным механизмом снижения риска переломов. Первичную профилактику следует проводить при наличии факторов риска остеопороза и переломов.

Для профилактики и лечения дефицита кальция предпочтительны рациональное питание и препараты кальция [4, 6, 11, 12, 28, 35, 37, 45, 47, 52, 55, 60]. Карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наибольшим процентным содержанием элементарного кальция из солей, поэтому их приём наиболее предпочтителен. Абсорбция карбоната кальция снижается при разовой дозе больше 600 мг ионизированного кальция, поэтому его надо принимать в несколько приёмов [4]. В целом эффективность всех солей кальция одинакова и зависит только от суточной дозы потребления элементарного кальция. Основаниями для выбора препарата кальция должны служить прежде всего качество, удобство применения, стоимость и особенности переносимости. Следует отметить, что меньше всего кальция содержится в широко распространенном в России глюконате кальция (в 1 г соли содержится всего 89 мг элементарного кальция) [4].

Монотерапия кальцием характеризуется более слабыми клиническими возможностями в профилактике и комплексной терапии остеопороза, чем

в комбинации с витамином D [4, 11, 12, 35, 52], поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция целесообразно сочетать с препаратами витамина D. Так как витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма, его хронический недостаток вызывает вторичный гиперпаратирозидизм и, как следствие, активацию костного метаболизма и быструю потерю костной массы [4, 7, 40]. В нескольких контролируемых исследованиях выявлена высокая эффективность комбинированного приема кальция и витамина D₃ в замедлении скорости потери костной ткани и снижении частоты переломов [11, 28, 35], а также снижении активности щелочной фосфатазы и выраженности болевого синдрома [4].

Средние рекомендуемые дозы при лечении пожилых больных остеопорозом составляют для кальция 1000 мг/сут, витамина D₃ – 800 МЕ/сут [4, 6, 11, 12, 35, 37, 40, 45, 55, 60]. Для минимизации риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция [4, 5, 45, 55]. Кроме того при приеме препаратов кальция в рекомендованном режиме, по данным ряда авторов, снижается риск камнеобразования [4, 5, 17, 55].

Комбинированная терапия кальцием и витамином D₃ должна быть не только обязательной составляющей профилактики, но и использоваться при лечении установленного остеопороза в сочетании с антирезорбтивными препаратами – бисфосфонатами, ралоксифеном, кальцитонином, стронция ранелатом, ЗГТ [4, 6, 11, 45, 52, 55, 59, 60].

Важно отметить, что наряду с медикаментозной профилактикой и терапией остеопороза необходимы и другие мероприятия, направленные на минимизацию модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования заболевания и его осложнений: соблюдение диеты, организация стиля жизни (прежде всего – предупреждение падений), проведение лечебной физкультуры, массажа, ношение корсета и т.д. [4, 6, 12, 28, 45, 47, 55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М., 2007. 312 с.
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М. Практические рекомендации по диагностике, коррекции и профилактике нейроэндокринных дисфункций у психически больных в процессе нейролептической терапии. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2010. 32 с.
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии каберголином (Достинексом) и бромокриптином синдрома нейролептической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. Т. 13, №1. С. 22–27.
4. Остеопороз / Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
5. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз. Медицина климатерия / Под ред. В.П.Сметник. М.: Издательство Литера, 2006. С. 656–727.
6. American association of endocrinologists (AAACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. 2003. Vol. 9, № 6. P. 544–564.
7. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D. et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD000227.
8. Baptista T., Da'vila A., El Fakih Y. et al. Similar frequency of abnormal correlation between serum leptin levels and BMI before and after olanzapine treatment in schizophrenia // Int. Clin. Psychopharmacol. 2007. Vol. 22. P. 205–211.
9. Battaglini R., Fu J., Späte U. et al. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. P. 1420–1431.
10. 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.

11. 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 metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Clinical Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 92, N 4. P. 1415–1423.
12. 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.
13. 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.
14. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 90–97.
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. Heaney R.P. Calcium Supplementation and Incident Kidney Stone Risk: A Systematic Review // *J. Am. Coll. Nutr.* 2008. Vol. 27. P. 519–527.
18. Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011. Vol. 74, N 2. P. 141–147.
19. Howard L., Kirkwood G., Leesem O. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia // *Br. J. Psychiatr.* 2007. Vol. 190. P. 129–134.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Inada M., Miyaura C. Cytokines in bone diseases. Cytokine and postmenopausal osteoporosis // *Clin. Calcium.* 2010. Vol. 20, N 10. P. 1467–1472.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* 2008. Vol. 19. P. 399–428.
29. Kawai M., Rosen C.J. Minireview: A Skeleton in Serotonin's Closet? // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151, N 9. P. 4103–4108.
30. 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 // *Endocr. Rev.* 2008. Vol. 29. P. 155–192.
31. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 69–82.
32. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 109–123.
33. Kohen D., Wildgust H.J. The evolution of hyperprolactinaemia as an entity in psychiatric patients // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 6–11.
34. Kovacs L., Kovacs G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2006. Vol. 8. P. 61–66.
35. 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. 955–996.
36. Li J.Y., Tawfeek H., Bedi B. et al. Ovariectomy dysregulates osteoblast and osteoclast formation through the T-cell receptor CD40 ligand // *PNAS.* 2011. Vol. 108. P. 768–773.
37. Mackowiak E.D. Calcium: An Essential Mineral // *Complementary Health Practice Review.* 2011. Vol. 16. P. 138–144.
38. 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.
39. 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.
40. Mastaglia S.R., Mautulen C.A., Parisi M.S. et al. Vitamin D2 dose required to rapidly increase 25OHD levels in osteoporotic women // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 60, N 5. P. 681–687.
41. 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.
42. Melkersson K., Berinder K., Hulting A.L. Effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on anthropometric measures, insulin sensitivity and lipid profile in patients with schizophrenia or related psychoses // *NeuroEndocrinolLett.* 2011. Vol. 32, N 4. P. 428–436.
43. Misra M., Papakostas G.L., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatr.* 2004. Vol. 65. P. 1607–1618.
44. Naidoo U., Goff D. C., Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 97–108.
45. National Osteoporosis Foundation, 2012. – www.nof.org
46. Nguyen T.V. Genetics of Osteoporosis: From Population Association to Individualized Prognosis of Fracture // *IBMS BoneKey.* 2008. Vol. 5. P. 212–221.
47. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // *JAMA.* 2000. Vol. 287. P. 785–795.
48. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 70–75.
49. Ono M., Miki N., Kawamata T. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 4721–4727.
50. 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.
51. Riecher-Rössler A., Schmid C., Bleuer S. et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy // *Neuropsychiatr.* 2009. Vol. 23, N 2. P. 71–83.
52. 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.
53. 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.
54. Sandhu S.K., Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* 2011. Vol. 64. P. 1042–1050.
55. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) N 71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline. 2003. www.sign.ac.uk.
56. Seeman M.V. Women at Greater Risk Than Men // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 35. P. 937–948.
57. Seeman M.V. Schizophrenia: Women Bear a Disproportionate Toll of Antipsychotic Side Effects // *J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc.* 2010. Vol. 16. P. 21–29.
58. 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. Psychiatr.* 2007. Vol. 164, N 9. P. 1404–1410.
59. Shapses S.A., Kendler D.L., Robson R. et al. Effect of alendronate and vitamin D on fractional calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26, N 8. P. 1836–1844.
60. Spangler M., Phillips B.B., Ross M.B. et al. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2011. Vol. 68. P. 309–318.
61. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy.* 2006. Vol. 26. P. 748–758.
62. 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.

63. 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.
64. Vega D., Maalouf N.M., Sakhaee 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.
65. Wang P.S., Walker A.M., Tsuang M.T. et al. Dopamine antagonists and the development of breast cancer // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 1147–1154.
66. Weitzmann M.N., Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. P.1186–1194.
67. 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.
68. Xu X.H., Dong S.S., Guo Y. et al. Molecular Genetic Studies of Gene Identification for Osteoporosis: The 2009 Update // *Endocr. Rev.* 2010. Vol. 31. P. 447–505.

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ 2

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

В данном сообщении представлена вторая часть обзора литературы по актуальной проблеме связанного с терапией антипсихотиками остеопороза. Особое внимание уделяется патогенетическим механизмами и гендерным различиям риска формирования остеопороза, связанного с терапией антипсихотиками. Приведены современные дан-

ные о методах диагностики остеопороза с учетом возможной связи с синдромом нейролептической гиперпролактинемии. Обсуждаются возможные способы коррекции и профилактики нарушений ремоделирования костной ткани у больных, принимающих антипсихотики.

Ключевые слова: остеопороз, антипсихотики, гиперпролактинемия.

THE PROBLEM OF OSTEOPOROSIS IN MENTAL PATIENTS RECEIVING NEUROLEPTICS. PART 2

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

This is the second part of a review of literature on the subject of osteoporosis caused by use of antipsychotics. The authors focus on pathogenetic mechanisms and gender differences of the risks of osteoporosis associated with use of antipsychotics. The review contains modern data on methods of detection of osteoporosis in the light of its

possible association with the neuroleptic hyperprolactinemia syndrome. The authors also discuss possible approaches to bone tissue remodeling in patients using antipsychotics.

Key words: osteoporosis, antipsychotics, hyperprolactinemia.

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

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

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

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

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