

© ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016
УДК 616.895.8(615.035.2)

Для корреспонденции

Соболев Никита Александрович — аспирант ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России
Адрес: 119991, г. Москва, Кропоткинский пер., д. 23.
Телефон: (495) 637-42-44
E-mail: nikita.sobolev.2015@inbox.ru

Н.А. Соболев¹, М.И. Ягубов²

Сексуальные расстройства у пациентов с заболеваниями шизофренического спектра, получающих лечение атипичными антипсихотиками

Научный обзор

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

В статье представлен обзор современной литературы по проблеме сексуальной функции у больных с расстройствами шизофренического спектра, получающих антипсихотическую терапию. Анализ опубликованных данных позволяет сделать вывод о том, что расстройства сексуальной функции шире распространены среди данной группы больных, чем в популяции в целом. Факторами формирования сексуальной дисфункции могут служить психофармакотерапия, продуктивная и негативная симптоматика в рамках основного заболевания, социальная дизадаптация, стигматизация. Обсуждаются основные направления решения данной медико-социальной проблемы. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для дальнейшего планирования научно-исследовательских мероприятий.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция, шизофрения, психофармакотерапия, антипсихотики, комплаентность

N.A. Sobolev¹, M.I. Yagoubov²

Sexual dysfunctions in patients with schizophrenia spectrum disorders, who receive atypical antipsychotics

Review

¹ FSBI «V. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology»

² Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of FSBI «V. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology»

The review presents a literature review on the problem of sexual dysfunction among patients with schizophrenia spectrum disorders. Analysis of available data allows us to draw the conclusion that disturbances of the sexual function are encountered much more frequently in this group of patients, than in the general population. Psychopharmacotherapy, positive and negative psychopathological symptoms of the primary disorder, social maladaptation and stigmatization may serve as factors in developing sexual dysfunction. We submit the discussion of the main ways of resolving this medical and social problem. The results of the study may be used for further planning of scientific-research activities.

Keywords: psychopharmacotherapy, sexual dysfunction, schizophrenia, antipsychotic, compliance

Шизофренией страдает приблизительно 1% населения Земли (ВОЗ). Средний возраст начала заболевания 25 лет, и чаще всего оно длится в течение всей оставшейся жизни. Отмечено, что в последнюю декаду XX в. доля медицинских затрат на шизофрению в бюджете здравоохранения экономически развитых стран соответствовала 1,5–3%, или трети психиатрического бюджета, или 0,03% национальных валовых внутренних продуктов (ВВП). Медицинские затраты на шизофрению в РФ (0,14% ВВП) равны 66,5% суммарных медицинских расходов на всю психическую патологию [1]. В то же время, несмотря на огромное финансовое бремя этого заболевания, на исследовательские работы по шизофрении тратится в пересчете на каждого больного лишь по 14 долл., в то время как на исследования по онкологии в пересчете на каждого больного приходится в среднем 300 долл. США [2]. Известно, что 70% пациентов с данной патологией бросают поддерживающую психофармакотерапию в 1-й год от начала лечения [3]. Данная проблематика является актуальной и для сексологии, так как, во-первых, дебют заболеваний шизофренического спектра чаще всего приходится на молодой возраст, т.е. в период активной половой жизни, и, во-вторых, сексуальные дисфункции при этих заболеваниях возникают как в рамках психопатологического процесса, так и вследствие побочного эффекта антипсихотической терапии. Иногда сексуальная дисфункция бывает причиной нарушения терапевтического комплайенса, что проявляется отсутствием регулярности приема психофармакотерапии, уменьшения дозировок, вплоть до полного отказа от приема лекарственных средств [4–6].

По данным литературы, сексуальная дисфункция при заболеваниях шизофренического спектра имеется как у леченых, так и не леченых пациенток и встречается [4–6] у 30–96% женщин. Сексуальные расстройства у пациентов с заболеваниями шизофренического спектра встречаются чаще, чем у пациентов, страдающих иными психическими заболеваниями, например, такими, как униполярное депрессивное расстройство, алкогольная и наркотическая зависимость, не осложненная эндогенно-процессуальным заболеванием, и т.д. [5, 7, 8]. Распространенность сексуальных дисфункций при нейролептической терапии, по данным разных авторов, составляет от 12 до 100% [9–13] и чаще проявляется снижением сексуального желания, аноргазмией, у мужчин – эректильной дисфункцией и снижением объема эякулята, у женщин – нарушением любрикации влагалища [5, 14].

Варианты сексуальных дисфункций

В настоящее время сексуальные дисфункции рассматриваются в связи с определенной фазой цикла

сексуальных реакций – влечение, возбуждение, оргазм, разрешение [15, 16]. В изученных нами публикациях последних лет описаны и проанализированы расстройства сексуального влечения, возбуждения, эякуляции, оргазмические и репродуктивные дисфункции, характерные для больных с шизофреническим процессом.

Расстройство сексуального влечения. Снижение сексуального влечения наблюдается как у получавших психофармакотерапию пациентов с заболеваниями шизофренического спектра, так и у не получавших ее [14, 17, 18] и встречается чаще, чем в контрольной группе [19]. Не всегда удается установить механизмы снижения либидо в рамках шизофренического процесса. Его можно рассматривать или как отдельный психопатологический симптом, или как проявление «дефекта» – в рамках общего снижения инициативы и активности или же как побочное явление антипсихотической терапии [15].

Расстройство сексуального возбуждения. Пациенты, получающие лечение антипсихотиками, часто сообщают о том, что им значительно труднее стало достичь сексуального возбуждения (у мужчин – нарушение эрекции, у женщин – недостаточная любрикация), чем до начала их применения [19]. Проведенные исследования показывают, что женщины испытывают трудности с любрикацией с частотой, сравнимой с эректильной дисфункцией у мужчин, которые лечатся теми же антипсихотиками [17, 20]. Одной из часто встречающихся сексуальных дисфункций у пациентов с расстройствами шизофренического спектра является нарушение эрекции во время коитуса [19], однако лица, получающие антипсихотики, испытывают значительно больше трудностей с эрекцией, чем их не получающие [5].

Приапизм, как побочный эффект при лечении антипсихотиками, встречается редко. Описанные случаи относились к приему галоперидола, клозапина, рисперидона, оланзапина, арипипразола, кветиапина. Механизмы возникновения данного расстройства во время лечения антипсихотиками остаются недостаточно изученными, но скорее всего в этом участвуют α -адренергические рецепторы, так как именно антипсихотики с сильным α_1 - и α_2 -адреноблокирующим действием чаще всего и вызывают приапизм. Рисперидон, клозапин и кветиапин имеют более высокий аффинитет к адренергическим рецепторам, чем оланзапин. В литературе известно всего лишь несколько случаев приапизма при приеме зипрасидона, несмотря на его высокий аффинитет к α -рецепторам. Возможным объяснением этому факту является недавнее его появление на рынке и отсутствие достаточных данных.

Клиторальный приапизм, как побочный эффект, – еще менее распространенный феномен, чем приапизм полового члена [21, 22], известны случаи лишь при приеме оланзапина [23].

Расстройство эякуляции. В литературе для обозначения расстройства эякуляции применяют такие термины, как аспермия, анэякуляторное расстройство, сухая эякуляция, ретроградная эякуляция. При этом часто ошибочно термины «ретроградная эякуляция» и «аспермия» используют в качестве синонимов [24]. Однако это разные расстройства: аспермия – это отсутствие эякулята [25], а ретроградная эякуляция – заброс эякулята в мочевой пузырь во время оргазма, что может быть обнаружено при анализе мочи.

Пациенты, получающие лечение антипсихотиками, часто отмечают снижение объема эякулята. Снижение объема эякулята наблюдается у пациентов, леченных антипсихотиками, с частотой от 7 до 40% (варьируя от 0% при приеме арипипразола до 40% – рисперидона) и связано с α -адреноблокирующим действием этих средств [14, 15].

Сухая эякуляция встречается при применении таких антипсихотиков, как тиоридазин, хлорпромазин, сертиндол, рисперидон, оланзапин [10, 14, 24–26].

Самопроизвольные эякуляции – редко встречающийся побочный эффект, наблюдающийся у пациентов, принимающих зуклопентиксол, трифлуоперазин, тиоридазин и рисперидон [27–29].

Оргазмические дисфункции. В исследованиях по изучению сексуальной функции у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих антипсихотики, были выявлены разные по выраженности нарушения качества оргазма и боли при оргазме (в том числе и болезненная эякуляция) [30, 31]. Так, Д. Айзенбергом и соавт. [32] при оценке таких параметров, как «наслаждение сексом» и «сексуальное удовлетворение», было установлено, что эти показатели значительно выше у пациентов, которых лечили клозапином, чем у тех, которые получали типичные антипсихотики.

Расстройство репродуктивной функции. Высокий уровень пролактина, которым сопровождается прием антипсихотиков, часто является основной причиной как сексуальных дисфункций, так и нарушений менструального цикла, галактореи и гинекомастии [33]. Литературные источники [5, 17] указывают на то, что коррекция уровня пролактина с помощью агонистов допамина (бромкрипитина и др.) или переход на антипсихотики, не повышающие его уровень, часто оказываются успешными в устранении антипсихотикиндуцированных менструальных дисфункций, галактореи, а также сопровождающей их сексуальной дисфункции.

Причины возникновения сексуальной дисфункции

В начале XX века одной из теорий возникновения шизофрении считался дефицит половых гормонов [34]. Психоналитики раннего периода считали, что психоз может быть вызван бессознательны-

ми гомосексуальными тенденциями [35]. Нарушение сексуально-эротического поведения у больных с пре-шизофреническим статусом некоторыми врачами рассматривается в качестве предиктора шизофрении [36]. В настоящее время можно условно выделить 2 блока причин возникновения сексуальных дисфункций при расстройствах шизофренического спектра: нефармакогенные и фармакогенные. К нефармакогенным причинам можно отнести психопатологические факторы, представленные как продуктивной, так и негативной симптоматикой и часто встречающейся у данных пациентов задержкой психосексуального развития [37, 38], а также социальные факторы. К социальным факторам относят частое, длительное пребывание в стационаре и социальную стигматизацию.

Фармакогенное влияние связано с приемом антипсихотиков и их «корректоров» [5, 15]. Нередко бывает трудно определить, являются ли фармакогенно обусловленными сопутствующие соматические заболевания (например, сахарный диабет второго типа и др.), которые так же негативно влияют на сексуальную функцию. Таким образом, совокупность нефармакогенных факторов ведет к серьезной социальной дизадаптации пациента, проявляясь и в сексуальной сфере, а фармакотерапия ухудшает и без того нарушенную сексуальную функцию [15].

Существование различных механизмов возникновения сексуальной дисфункции при расстройствах шизофренического спектра предполагает, что у некоторых пациентов назначение антипсихотика может улучшить сексуальное функционирование, если она обусловлена психической патологией. В то же время назначение психофармакотерапии может ухудшить сексуальную функцию, даже если она эффективна в отношении психопатологической симптоматики [39]. В настоящее время известно несколько механизмов возникновения сексуальных дисфункций, обусловленных приемом антипсихотиков: антагонизм к постсинаптическому допамину; повышение уровня пролактина; антагонизм к α_1 -рецепторам.

Большинство антипсихотиков, являясь постсинаптическим антагонистом допамина, вызывает повышение пролактина [14, 31, 37]. Допамин – важный нейротрансмиттер тех областей мозга, которые ответственны за процесс «получения удовольствия», в том числе за сексуальную мотивацию и желание [16, 40]. В связи с этим блокада допамина – одна из главных причин возникновения сексуальной дисфункции [14].

Антипсихотики, блокируя D_2 -рецепторы в мезолимбических и мезокортикальных областях головного мозга, способствуют редукции психотической симптоматики, но вызывают при этом негативные побочные эффекты, блокируя эти же типы рецепторов в других областях. Так, блокада D_2 -рецепторов в стриатуме вызывает лекарственный паркинсо-

низм, а в лактотрофных клетках – гиперпролактинемия (табл. 1). По данным ряда исследований [41–44], уровень пролактина у пациентов, страдающих заболеваниями шизофренического спектра и не получающих антипсихотическую терапию, не отличается (даже несколько ниже и имеет меньшую амплитуду суточных колебаний) от здоровых испытуемых из группы контроля. По данным этих же исследований, у нелеченных пациентов с расстройствами шизофренического спектра наблюдается опережение по фазе в циркадном ритме выработки уровня сывороточного пролактина и достижение пика суточного уровня на 1,5 ч раньше, чем у здоровой группы контроля. Значимость этих данных остается не до конца ясной, хотя сдвиг фазы в циркадном ритме выработки различных гормонов наблюдается и при ряде других психических заболеваниях: сывороточного кортизола и мелатонина при депрессиях [45, 46] и мелатонина при шизофрении.

Гиперпролактинемия, вызванную приемом антипсихотиков, можно по течению разделить на субклиническую, т. е. характеризуемую бессимптомным течением, и вариант с клиническими проявлениями, где сексуальная дисфункция является одним из них.

Некоторые исследования [47] не находят связи между гиперпролактинемией и сексуальной дисфункцией вовсе. Так, известно, что атипичные антипсихотики кветиапин, арипипразол, клозапин не вызывают гиперпролактинемии, в некоторых случаях даже снижают ее уровень, но в то же самое время могут быть причиной сексуальной дисфункции [4, 9, 21, 48, 49].

Антипсихотики помимо взаимодействия с допаминовыми рецепторами влияют и на другие трансмисмиттерные системы: серотонинергическую, норадренергическую, гистаминергическую, холинергическую/мускариновую [50–52] (см. табл. 1).

Агонисты серотонина, действуя на 5-НТ₂-рецепторы, затрудняют достижение оргазма, а агонисты 5-НТ_{1a}-рецепторов и агонисты 5-НТ_{2a}- и 5-НТ_{2c}-рецепторов могут оказать стимулирующий эффект на сексуальную функцию.

Некоторые антипсихотики за счет блокады α₁- и α₂-рецепторов могут влиять на эрекцию, любрикацию и эякуляцию [22, 53, 54]. Так, α₂-блокирующий эффект аналогично йохимбину может стимулировать эрекцию [55, 56]. Ацетилхолин играет вспомогательную роль в обеспечении эрекции и эякуляции. Мало изучены центральные антихолинергические эффекты психотропных средств, которые, возможно, могут ингибировать сексуальную функцию [57–60].

Влияние центральных агонистов или антагонистов гистаминовых рецепторов на сексуальную функцию в настоящее время не до конца изучено. По немногочисленным данным [37], блокада гистаминовых рецепторов может способствовать снижению сексуальной активности опосредованно за счет их седативного эффекта [86, 87].

Помимо непосредственного влияния на рецепторы существуют еще иные механизмы воздействия антипсихотиков на сексуальную функцию. Наиболее значимыми из них являются: способность прохождения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), метаболизм в печени и присутствие активных

Таблица 1. Эффекты антипсихотиков при взаимодействии с различными типами рецепторов [15]

Тип действия на рецептор	Эффект антипсихотиков
D ₂ -агонизм	Повышение сексуального желания (предвосхищение награды)
D ₂ -антагонизм	Снижение сексуального желания, сексуальной активности, эрекции, эякуляции
5-НТ ₂ -агонизм	Задержка наступления оргазма
5-НТ _{1a} -агонизм	Активация сексуального поведения, улучшение оргазма
5-НТ _{2a} ; 5-НТ _{2c} -антагонизм	Возможно, стимуляция сексуального поведения
α ₁ -антагонизм	Центральный эффект: снижение эрекции и эякуляции. Периферический эффект: возможно, существует и стимулирующий эффект (пример на эрекцию)
α ₂ -антагонизм	Стимуляция эрекции
H ₁ -антагонизм	Косвенный негативный эффект на сексуальное функционирование через седацию
M ₁ -антагонизм	Снижение эрекции и любрикации

Условные обозначения:

D – допаминовые рецепторы; 5-НТ – серотониновые рецепторы; α – альфа-адренергические рецепторы (или альфа-адренорецепторы); H – гистаминовые рецепторы; M – мускариновые рецепторы (подтип ацетилхолиновых рецепторов).

метаболизмов. В силу того что гипофиз лежит вне ГЭБ, лекарства с низкой способностью к прохождению ГЭБ [70] значительно влияют на выработку пролактина гипофизом [61]. Так, палиперидон (гидрофильный метаболит рисперидона), несмотря на низкий его аффинитет к D₂-рецепторам, за счет низкой способности проходить через ГЭБ в такой же степени повышает уровень пролактина, как и рисперидон [14, 62].

Проявление сексуальных дисфункций

По некоторым данным, статистически значимой зависимости между назначением конкретного типа антипсихотика и возникновением сексуальной дисфункции нет [11, 63, 64]. Однако по результатам большей части исследований установлена значительная зависимость между определенными антипсихотиками и степенью выраженности вызванных ими сексуальных нарушений [5, 12, 13, 15, 19]. Степень их тропности отличается у различных антипсихотиков (табл. 2). По этим данным можно выстроить следующий ряд от наихудшего к наилучшему: рисперидон – типичные антипсихотики – клозапин – оланзапин – зипрасидон – кветиапин – арипипразол [5, 65–67].

Рисперидон – среди атипичных антипсихотиков обладает самой высокой способностью повышать уровень пролактина, которая носит дозозависимый характер. При применении в терапевтических

дозах уровень пролактина достигает 30–60 ng/ml [5, 20], что схоже с галоперидолом. Это неудивительно, так как рисперидон – модифицированный галоперидол. От 60 до 70% пациентов, получающих рисперидон, отмечают возникновение сексуальных дисфункций в виде эректильной дисфункции, снижения либидо, затрудненного семяизвержения, снижения интенсивности оргастических ощущений у мужчин и расстройства оргазма, снижения полового влечения, недостаточности lubricации влагалища и нарушения менструального цикла у женщин [13, 68].

Галоперидол – типичный антипсихотик, значительно повышает уровень пролактина (до 20–40 ng/ml) при использовании в терапевтических дозах [20, 69]. 71% пациентов, как мужчин, так и женщин, получающих галоперидол в течение 12 мес и более, предъявляют жалобы на сексуальные нарушения, чаще всего в виде снижения либидо (68%), расстройства эрекции (50%) [12, 13, 70] и аменореи (53,8%) [71].

Клозапин – первый представитель атипичных антипсихотиков. Несмотря на то что его прием не сопровождается повышением уровня пролактина, в то же самое время он вызывает выраженные сексуальные расстройства в виде нарушения эрекции и эякуляции за счет выраженного антихолинергического, антиадренергического эффекта и гиперседации [69], но в меньшей степени, чем типичные антипсихотики и рисперидон [32].

Таблица 2. Тропность антипсихотиков к различным рецепторам [15]

Название	D ₁	D ₂	5-HT _{1a}	5-HT _{2a}	5-HT _{2c}	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁
Амисульпирид	?	+++	0	0	0	0	0	0	?
Арипипразол*	+	++++	+++	++	++	++	++	++	0
Хлорпромазин	+	+++	0	+++	++	+++	?	+++	+
Клозапин	+	+	+	+++	++	+++	+	+++	+++
Галоперидол	++	+++	0	+	0	++	++	+	0
Оланзапин	++	++	0	+++	++	++	+	++++	+++
Палиперидон	+	+++	+	+++	++	+++	++	+++	+
Перфеназин	?	++++	+	+++	+	++	+	+++	0
Кветиапин	+	+	+	+	0	++	+	++	+
Рисперидон	++	+++	+	++++	++	+++	+++	+++	0
Зипрасидон	++	+++	++	++++	++	+++	+	+++	+

Условные обозначения:

* – частичный агонист допамина; D – допаминовый рецептор; 5-НТ – серотониновый рецептор; α – альфа-адренергический рецептор (или альфа-адренорецептор); H – гистаминовые рецепторы; M – мускариновые рецепторы (подтип ацетилхолиновых рецепторов).

Аффинитет к рецепторам: 0 – отсутствует или очень низкий (K_i >1000); + – низкий (K_i 100–1000); ++ – средний (K_i 10–100); +++ – высокий (K_i 1–10); ++++ – очень высокий (K_i <1); ? – неизвестно.

Прием *оланзапина* может сопровождаться транзиторным поднятием уровня пролактина, которое может нормализоваться через несколько недель. По сравнению с типичными антипсихотиками и рисперидоном он реже приводит к нарушению сексуальной функции [68]. Однако чуть более половины пациентов, получающих его, предъявляют жалобы на проблемы с сексуальной функцией [14, 72, 73]. Так, К. Kim и соавт. [74] в своем исследовании, проводимом на 20 женщинах с расстройствами шизофренического спектра и повышенным в результате приема рисперидона уровнем пролактина, при переходе на оланзапин ко 2-й неделе терапии отмечали снижение уровня пролактина, улучшение сексуальной функции и менструального цикла к 10-й неделе лечения.

Исследования по применению *зипрасидона* многочисленны. Однако, по некоторым данным [75], при переходе с других пролактинповышающих антипсихотиков на зипрасидон наблюдается улучшение сексуальной функции. Были получены некоторые данные и о его способности вызывать приапизм [68]. Исследование L. Nunes и соавт. показало улучшение в сексуальном функционировании при переходе с пролактинповышающих антипсихотиков на пролактинснижающие, в том числе зипрасидон [75].

По данным литературы, прием *кветиапина* не приводит к повышению уровня пролактина даже в максимальных терапевтических дозах [69] и по сравнению с другими атипичными и типичными нейролептиками в меньшей степени влияет на сексуальную функцию [76, 77]. Прием кветиапина только на начальных этапах (1-я – 2-я неделя терапии) за счет его седативного эффекта (блокада H_1 -гистаминовых рецепторов) приводит к кратковременному снижению либидо, а на последующих этапах его приема половое влечение восстанавливается [9, 78]. В отличие от рисперидона и оланзапина, кветиапин не вызывает расстройств эякуляции, что, вероятно, связано со слабым взаимодействием его с α_1 -адренергическими рецепторами, тогда как при приеме рисперидона и оланзапина это достаточно частое (41–48%) и тягостно переносимое побочное явление.

Арипипразол с теоретической точки зрения, в силу допаминстабилизирующего механизма действия, не должен приводить к повышению уровня пролактина. Более того, хотя количество исследований по арипипразолу немногочисленно, установлено, что данный антипсихотик за счет стабилизации уровня пролактина может способствовать восстановлению сексуальной функции при назначении его пациентам, которые ранее получали оланзапин, рисперидон, азалептин и кветиапин. Так, в исследованиях [48, 79] было показано, что у пациентов, переведенных на арипипразол, заметно улучшалась сексуальная функция (подтвержденная результатами арizonской шкалы сек-

суальной функции ASEX). По некоторым данным [80, 81], у пациенток, получающих адъювантную терапию арипипразолом, восстанавливается уровень пролактина и нормализуется менструальный цикл.

Гендерные особенности

По данным ряда исследований [7, 15, 38, 63], сексуальная дисфункция у женщин с заболеваниями шизофренического спектра встречается чаще, чем в общей популяции, даже в сравнении с пациентками с гинекологической патологией. Помимо фармакогенных влияний это обусловлено трудностями социальной адаптации, установлением стабильных межличностных отношений, включая и сексуальные. Однако по сравнению с мужчинами, страдающими заболеваниями шизофренического спектра, женщины лучше адаптируются, чаще имеют постоянного сексуального партнера и детей.

Это, по всей видимости, объясняется некоторыми гендерными различиями особенностей сексуальной функции и социальной роли. Мужчине отводится более активная роль в установлении отношений, что затруднительно для лиц, страдающих психическими заболеваниями. Были отмечены некие гендерные различия по побочным эффектам при приеме различных антипсихотиков. Так, по данным A. Serretti и A. Chiesa, у мужчин, получающих лечение рисперидоном и галоперидолом, способность к сексуальному возбуждению и переживаниям оргастических ощущений более сохранна, чем у женщин, а при приеме оланзапина и кветиапина таких различий не выявляется [17]. Также есть исследования, свидетельствующие о том, что у женщин при длительной терапии антипсихотиками возникает гиперпролактинемия чаще, чем у мужчин [44, 75]. По данным P. Haddad и соавт. [82], рожавшие женщины более чувствительны к пролактинповышающему эффекту антипсихотиков, чем никогда не рожавшие. Возможно, это касается и сексуальных нарушений, но таких данных в литературе нет.

Имеются любопытные сведения о гендерных различиях по влиянию антипсихотиков на сексуальную функцию у курящих и некурящих пациентов [63]. Было установлено, что различия в частоте возникновения сексуальных дисфункций у курящих и некурящих женщин, больных заболеваниями шизофренического спектра, принимающих антипсихотики, нет, а у мужчин таковая имеется. У курящих мужчин при приеме антипсихотиков сексуальная функция более сохранна, чем у некурящих. Авторы [63] объясняют данный факт тем, что табакокурение замедляет метаболизм антипсихотиков, понижая его концентрацию в крови. Однако не совсем ясным остается вопрос, чем объясняются гендерные различия.

Методы восстановления сексуальной функции

На современном этапе существует определенный алгоритм ведения больных с сексуальными дисфункциями, возникающими в процессе психотропной терапии.

1. Необходимо информировать пациентов о механизмах развития сексуальных нарушений, о дозозависимом их характере, возможности самостоятельной редукции сексуальных расстройств при адаптации к лечению.

2. При сохранении сексуальных нарушений, после адаптации к лечению, следует уменьшить дозу препарата. Если психическое состояние больного не позволяет снизить дозу, то рекомендуется рассмотреть возможность замены психотропного средства на другой, с минимальным побочным влиянием на половую функцию, т.е. на атипичные антипсихотики, не повышающие уровня пролактина: в первую очередь это арипипразол и кветиапин [37, 77, 81].

3. При неэффективности указанных мероприятий на этапе поддерживающей терапии рекомендуется проведение различных методов коррекции сексуальных нарушений с учетом возможного механизма их возникновения. Среди них существуют методы с сомнительной эффективностью. В частности, метод «Лекарственных каникул» («drug holidays»), который рекомендует пропуск приема препарата в дни предполагаемой интимной близости. Метод сам по себе довольно рискованный, и не всегда допустимо его применение в силу возможного ухудшения психического состояния. К тому же такой метод применим только для препаратов с коротким периодом полувыведения. К таким же методам относится метод «Выбор правильного времени приема препарата», т.е. планирование проведения полового акта в период минимальной концентрации препарата в организме. К фармакологическим методам коррекции сексуальных дисфункций относится адьювантная терапия, включающая назначение арипипразола [80], кветиапина [37] и агонистов дофамина (амантадин, бромкриптин, селегилин) в качестве средств, снижающих уровень пролактина. Добавление агонистов D₂-рецепторов может спровоцировать обострение психопатологической симптоматики, но этот риск, как отмечают ряд исследователей, не велик у стабильных пациентов, которые систематически принимают назначенную врачом психофармакотерапию. К рекомендуемым методам фармакологической коррекции также относится прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил цитрат, тадалафил, варденафил) и тразадона (за счет блокады α₂-адренорецепторов) для восстановления эректильной функции. Для восстановления эякуляторной функции рекомендуется назначение имипрамина за счет его симпатомиметического действия. Помимо фарма-

кологической коррекции необходимо проведение психотерапии, включающей психотерапию сексуальных взаимоотношений [83].

Заключение

Рассматриваемая в статье проблематика является актуальной как для психиатров, так и для сексологов в силу большой распространенности данной патологии в популяции и частого дебюта заболеваний шизофренического спектра в молодом возрасте, т.е. в период активной половой жизни. Сексуальные дисфункции при данных расстройствах возникают как в рамках самого психопатологического процесса, так и вследствие побочного эффекта антипсихотической терапии, что может быть причиной нарушения терапевтического комплайенса, вплоть до полного отказа от терапии. Сексуальные дисфункции при расстройствах шизофренического спектра проявляются: расстройством сексуального влечения в виде его снижения; расстройством сексуального возбуждения в виде нарушения эрекции у мужчин, недостаточной lubricации и клиторальной приапизма у женщин; расстройством эякуляции у мужчин в виде снижения объема эякулята, сухой и самопроизвольной эякуляции; оргастическими дисфункциями в виде снижения остроты оргастических ощущений или их потери и болей при оргазме.

Высокий уровень пролактина, которым сопровождается прием антипсихотиков, часто является основной причиной как сексуальных дисфункций, так и нарушений менструального цикла, галактореи и гинекомастии. Нефармакогенными причинами возникновения сексуальных дисфункций при расстройствах шизофренического спектра являются: негативная и продуктивная психопатологическая симптоматика, задержка психосексуального развития, длительное пребывание в стационаре и социальная стигматизация. Фармакогенные побочные эффекты зависят не только от взаимодействия принимаемых пациентами антипсихотиков с различными типами рецепторов, но и от способности прохождения антипсихотика через гематоэнцефалический барьер. Сексуальные дисфункции возникают при взаимодействии антипсихотиков на D₂-, 5-HT₂-, α₁-, H₁-, M₁-рецепторы. Так, D₂-антагонизм вызывает нарушение сексуального желания, сексуальной активности, эрекции, эякуляции; 5-HT₂-агонизм – задержку наступления оргазма; α₁-антагонизм – нарушение эрекции и эякуляции; H₁-антагонизм действует косвенно негативно на сексуальную функцию посредством общей седации; M₁-антагонизм вызывает расстройство эрекции и lubricации. По результатам большей части исследований установлена статистически значимая зависимость между определенным видом антипсихотика и степенью выраженности вызван-

ных им сексуальных нарушений. По этим данным можно выстроить следующий ряд от наихудшего к наилучшему: рисперидон – типичные антипсихотики – клозапин – оланзапин – zipрасидон – кветиапин – арипипразол. По сравнению с мужчинами с заболеваниями шизофренического спектра женщины лучше адаптируются, чаще имеют постоянного сексуального партнера и детей. Основными методами восстановления сексуальной дисфункции у больных с расстройствами шизофренического спектра являются: снижение дозировок; замена антипсихотика на препараты с минимальным побочным влиянием на половую функцию, прежде всего на арипипразол и кветиапин; адьювантная терапия, включающая дополнительное на-

значение арипипразола, кветиапина и агонистов дофамина (амантадин, бромкриптин, селегилин) в качестве средств, снижающих уровень пролактина. Для восстановления эректильной функции могут назначаться ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил цитрат, тадалафил, варденафил) и тразадон. Для восстановления эякуляторной функции возможно назначение имипрамина. Помимо фармакологической коррекции необходимо проведение психотерапии, включающей парную психотерапию и секстерапию.

Полученные в ходе проведенного анализа литературы данные свидетельствуют о недостаточной изученности рассматриваемой проблемы и необходимости дальнейшего ее изучения.

Сведения об авторах

Соболев Никита Александрович – аспирант отдела сексопатологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва); врач-психиатр отделения неотложной психиатрии и помощи при чрезвычайных ситуациях ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

E-mail: nikita.sobolev.2015@inbox.ru

Ягубов Михаил Ибрагимович – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела сексопатологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва)

E-mail: yagubov@mail.ru

Литература

- Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении // Соц. и клинич. психиатр. 2012. Т. 22, № 2. С. 100-108.
- Каплан Г.И., Сэдок Б. Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. / Пер. с англ. М.: Медицина, 1998. 672 с.
- Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Социально-политическая мысль, 2012. 1080 с.
- Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007. 311 с.
- Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence // Human psychopharmacology: clinical and experimental. 2008. Vol. 23, no. 3. P. 201-209.
- Zemishlany Z., Weizman A. The Impact of Mental Illness on Sexual Dysfunction // Adv. Psychosom. Med. 2008. Vol. 29. P. 89-106.
- Bhui K., Puffet A., Herriot P. A survey of sexual problems amongst psychiatric inpatients // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1995. Vol. 30, no. 2. P. 73-77.
- Teusch L., Scherbaum N., Böhme H. et al. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts // Pharmacopsychiatry. 1995. Vol. 28, no. 3. P. 84-92.
- Штарк Л.Н., Ягубов М.И. Сексуальные дисфункции, возникающие в процессе антипсихотической терапии, у больных шизофренией // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2010. № 2. С. 8-13.
- Kotin J., Wilbert D. E., Verburg D. et al. Thioridazine and sexual dysfunction // Am. J. Psychiatry. 1976. Vol. 133, no. 1. P. 82-85.
- Fujii A., Yasui-Furukori N., Sugawara N. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 34, no. 2. P. 288-293.
- Dossenbach M., Dyachkova Y., Pirildar S. et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study // Eur. Psychiatry. 2006. Vol. 21, no. 4. P. 251-258.
- Dossenbach M., Hodge A., Anders M. et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005. Vol. 8, no. 2. P. 195-201.

Литература

14. Knegtering H., van den Bosch R., Castelein S. et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin // *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33, no. 6. P. 711-717.
15. de Boer M. K., Castelein S., Wiersma D. et al. The facts about sexual dysfunction in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings // *Schizophr. Bull.* 2015. Vol. 41, no. 3. P. 674-686.
16. Meston C. M., Frohlich P.F. The neurobiology of sexual function // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57, no. 11. P. 1012-1030.
17. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26, no. 3. P. 130-140.
18. de Boer M.K., Wiersma D., Bous J., et al. A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study) // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 31, no. 4. P. 523-525.
19. Aizenberg D., Zemishlany Z., Dorfman-Etrog P. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 1995. Vol. 56, no.4. P. 137-141.
20. 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, no.2. P. 109-123.
21. Compton M.T., Miller A.H. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, no. 5. P. 362-366.
22. Sood S., James W., Bailon M.J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23, no. 1. P. 9-17.
23. Bucur M., Mahmood T. Olanzapine-induced clitoral priapism // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 24, no. 5. P. 572-573.
24. Shader R.I., Elkins R. The effects of anti-anxiety and antipsychotic drugs and sexual behavior // *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry*. 1980. Vol. 15. P. 91-110.
25. Girgis S.M., Etriby A., el-Hefnawy H. et al. Aspermia: a survey of 49 cases // *Fertil Steril*. 1968. Vol. 19, no. 4. P. 580-588.
26. Patel A.G., Mukherji K., Lee A. Priapism associated with psychotropic drugs // *Br. J. Hosp. Med.* 1996. Vol. 55, no.6. P. 315-319.
27. Gitlin M.J. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches // *J. Clin. Psychiatry*. 1994. Vol. 55, no. 9. P. 406-413.
28. Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release // *J. Neurochem*. 2001. Vol. 76, no. 5. P. 1521-1531.
29. Keitner G.I., Selub S. Spontaneous ejaculations and neuroleptics // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1983. Vol. 3, no.1. P. 34-36.
30. Berger S.H. Trifluoperazine and haloperidol: sources of ejaculatory pain? // *Am. J. Psychiatry*. 1979. Vol. 136, no. 3. P. 350.
31. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1982. Vol. 170, no. 8. P. 463-467.
32. Aizenberg D., Modai I., Landa A. et al. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, no. 7. P. 541-544.
33. Ouwehand A.J., Mollema-Schelwald B.M., Knegtering H. The relationship between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia; a systematic review // *Tijdschr. Psychiatr.* 2012. Vol. 54, no. 10. P. 861-868.
34. Jacobs P., Bobek S.C. Sexual needs of the schizophrenic client // *Perspect. Psychiatr. Care*. 1991. Vol. 27, no.1. P. 15-20.
35. Norman J.P. Evidence and clinical significance of homosexuality in 100 unanalyzed cases of dementia praecox // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1948. Vol. 107, no. 7. P. 484-489.
36. Arieti S. New views on the psychodynamics of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1967. Vol. 124, no. 4. P. 453-458.
37. Штарк Л.Н., Ягубов М.И., Шмуклер А.Б. и др. Особенности сексуальных дисфункций, выявляемых в процессе современной нейролептической терапии у больных шизофренией // *Соц. и клинич. психиатр.* 2011. Т. 21, № 4. С. 77-84.
38. Raboch J. The sexual development and life of female schizophrenic patients // *Arch. Sex. Behav.* 1984. Vol. 13, no. 4. P. 341-349.
39. Barnes T. R., Harvey C. A. Psychiatric drugs and sexuality // *Sexual pharmacology*. 1993. P. 176-196.
40. Giuliano F., Allard J. Dopamine and sexual function // *Int. J. Impot. Res.* 2001. Vol. 3, P.18-28.
41. Rao M.L., Gross G., Halaris A. et al. Hyperdopaminergia in schizophreniform psychosis: a chronobiological study // *Psychiatry Res.* 1993. Vol. 47, no.2. P. 187-203.
42. Meltzer H.Y., Sachar E.J., Frantz A.G. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1974. Vol. 31, no. 4. P. 564-569.
43. Keks N.A., Copolov D.L., Singh B.S. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1987. Vol. 144, no. 10. P. 1335-1337.
44. Kuruvilla A., Peedicayil J., Srikrishna G., et al. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females // *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992. Vol. 19, no. 9. P. 603-606.
45. Beck-Friis J., Ljunggren J.G., Thoren M. et al. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test // *Psychoneuroendocrinology*. 1985. Vol. 10, no. 2. P. 173-186.
46. Goetze U., Tolle R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy // *Neuropsychobiology*. 1987. Vol. 18, no. 4. P. 175-184.
47. 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, no. 3. P. 361-367.
48. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22, no. 3. P. 244-253.
49. Chen J.X., Su Y.A., Wang S.L. et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70, no. 7. P. 1058-1059.
50. Leysen J.E., Gommeren W. The dissociation rate of unlabelled receptor, application of an original filter method // *J. Recept. Res.* 1984. Vol. 4, no. 7. P. 817-845.
51. Correll C.U. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics // *Eur. Psychiatry*. 2010. Vol. 25, no. 2. P. 12-21.
52. Richtand N.M., Welge J.A., Logue A.D. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy // *Prog. Brain Res.* 2008. Vol. 172. P. 155-175.
53. Thompson J.W. Jr., Ware M.R., Blashfield R.K. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review // *J. Clin. Psychiatry*. 1990. Vol. 51, no. 10. P. 430-433.
54. Sanbe A., Tanaka Y., Fujiwara Y. et al. Alpha1-adrenoceptors are required for normal male sexual function // *Br. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 152, no. 3. P. 332-340.
55. Smith E.R., Lee R.L., Schnur S.L. et al. Alpha 2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: II. Erectile and ejaculatory reflexes // *Physiol. Behav.* 1987. Vol. 41, no. 1. P. 15-19.
56. Tallentire D., McRae G., Spedding M. et al. Modulation of sexual behaviour in the rat by a potent and selective alpha 2-adrenoceptor antagonist, delequamine (RS-15385-197) // *Br. J. Pharmacol.* 1996. Vol. 118, no. 1. P. 63-72.
57. Floody O.R. Cholinergic control of male mating behavior in hamsters: effects of systemic agonist or antagonist treatment // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011. Vol. 100, no. 2. P. 289-298.
58. Canevelli M., Talarico G., Tosto G. et al. Rivastigmine in the treatment of hypersexuality in Alzheimer disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013. Vol. 27, no. 3. P. 287-288.
59. White J.M., Rumbold G.R. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review // *Psychopharmacology*. 1988. Vol. 95, no. 1. P. 1-14.

Литература

60. Uckert S., Wilken M., Stief C. et al. Is there a significance of histamine in the control of the human male sexual response? // *Andrologia*. 2012. Vol. 44, no. 1. P. 538-542.
61. Rettenbacher M.A., Hofer A., Ebenbichler C. et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychopharmacology*. 2010. Vol. 30, no. 6. P. 711-715.
62. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, no. 6. P. 761-767.
63. Macdonald S., Halliday J., MacEwan T. et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction Case-control study // *Br. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 182. P. 50-56.
64. Malik P., Kemmler G., Hummer M. et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: Results from European First Episode Schizophrenia Trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 31, no. 3. P. 274-280.
65. Gopalakrishnan R., Jacob K.S., Kuruvilla A. et al. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled, flexible-dose, two-way crossover trial // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163, no. 3. P. 494-499.
66. Costa A.M., Lima M.S., Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia // *Sao Paulo Med. J.* 2006. Vol. 124, no. 5. P. 291-297.
67. Kodesh A., Weizman A., Aizenberg D. Selegiline in the treatment of sexual dysfunction in schizophrenic patients maintained on neuroleptics: a pilot study // *Clin. Neuropharmacology*. 2003. Vol. 26, no. 4. P. 193-195.
68. Kelly D.L., Conley R. R. Sexuality and schizophrenia: a review // *Schizophr. Bull.* 2004. Vol. 30, no. 4. P. 767-779.
69. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28, no. 1. P. 69-82.
70. Olsson M., Uttaro T., Carson W.H. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66, no. 3. P. 331-338.
71. Park Y., Kim Y., Lee J. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management // *World J. Mens Health*. 2012. Vol. 30, no. 3. P. 153-159.
72. Kinon B.J., Ahl J., Liu-Seifert H. et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine // *Psychoneuroendocrinology*. 2006. Vol. 31, no. 5. P. 577-588.
73. Ahl J., Kinon B.J., Liu-Seifert H. Sexual dysfunction associated with neuroleptic-induced hyperprolactinemia improves with reduction in prolactin levels // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1032. P. 289-290.
74. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H. et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63, no.5. P. 408-413.
75. Nunes L.V., Moreira H.C., Razzouk D. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review // *J. Sex. Marital Ther.* 2012. Vol. 38, no. 3. P. 281-301.
76. Nakonezny P.A., Byerly M.J., Rush A.J. The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine // *J. Sex Marital Ther.* 2007. Vol. 33, no. 3. P. 203-216.
77. Byerly M.J., Nakonezny P.A., Rush A.J. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind pilot trial // *Psychiatry Res.* 2008. Vol. 159, no. 1-2. P. 115-120.
78. Иванов М.В., Чомский А.Н., Казанцева К.В. Психозендокринологические аспекты терапии кветиапином больных шизофренией // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009. Т. 11, № 4. С. 42-47.
79. Hanssens L., L'Italien G., Loze J.Y. et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. P. 95.
80. 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, no. 9. P. 1404-1410.
81. Nunes L.V., Lacaz F.S., Bressan R.A. et al. Adjunctive treatment with lodenafil carbonate for erectile dysfunction in outpatients with schizophrenia and spectrum: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial // *J Sex Med*. 2013. Vol. 10, no. 4. P. 1136-1145.
82. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs*. 2004. Vol. 64, no.20 P. 2291-2314.
83. Штарк Л. Н., Введенский Г. Е. Особенности реабилитационных психотерапевтических программ для сексуальных правонарушителей // *Рос. психиатр. журн.* 2015. №2. С.50 -55.

References

1. Lubov E.B. Socio-economic burden of schizophrenia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. [Social and clinical psychiatry]. 2012; Vol 22 (2): 100-8. (in Russian)
2. Kaplan H.I., Sadock, B.J. *Clinical psychiatry from synopsis of psychiatry*. Moscow, 1998: 672 p. (in Russian)
3. Mosolov S.N. *Biological methods of mental disorders therapy (evidence-based medicine to clinical practice)*. Moscow, 2012: 1080 p. (in Russian).
4. Gorobets L.N. Neuroendocrine dysfunctions and neuroleptic treatment. *Medpraktika [Medical practice]*. 2007; 311 p. (in Russian).
5. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Human psychopharmacology: clinical and experimental*. 2008; Vol. 23(3): 201-9.
6. Zemishlany Z., Weizman A. The Impact of Mental Illness on Sexual Dysfunction. *Adv Psychosom Med*. 2008; Vol. 29: 89-106.
7. Bhui K., Puffet A., Herriot P. A survey of sexual problems amongst psychiatric inpatients. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1995; Vol. 30, No. 2:73-7.
8. Teusch L., Scherbaum N., Böhme H. et al. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry*. 1995; Vol. 28(3):84-92.
9. Shtark L.N., Yagoubov M.I. Sexual dysfunctions developing in the course of treatment with antipsychotics in patients with schizophrenia. *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]*. 2010; Vol. 2: 8-13. (in Russian)
10. Kotin J., Wilbert D. E., Verburg D. et al. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 1976; Vol.133(1):82-5.
11. Fujii A., Yasui-Furukori N., Sugawara N. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2010; Vol. 34(2):288-93.
12. Dossenbach M., Dyachkova Y., Pirildar S. et al. Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur. Psychiatry*. 2006; Vol. 21(4):251-8.
13. Dossenbach M., Hodge A., Anders M. et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2005; Vol. 8(2):195-201.
14. Knegtering H., van den Bosch R., Castelein S. et al. Are sexual side effects of prolactin- raising antipsychotics reducible to serum prolactin *Psychoneuroendocrinology*. 2008; Vol. 33, No. 6:711-7.

References

15. de Boer M. K., Castelein S., Wiersma D. et al. The facts about sexual (dys) function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr. Bull.* 2015; Vol. 41(3):674-86.
16. Meston C. M., Frohlich P.F. The neurobiology of sexual function. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2000 ; Vol. 57, No. 11:1012-30.
17. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011 ; Vol. 26(3):130-40.
18. de Boer M.K., Wiersma D., Bous J. et al. A randomized open-label comparison of the impact of aripiprazole versus risperidone on sexual functioning (RAS study). *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011 ; Vol. 31(4):523-5.
19. Aizenberg D., Zemishlany Z., Dorfman-Etrog P. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry.* 1995; Vol. 56(4):137-41.
20. 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):109-23.
21. Compton M.T., Miller A.H. Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review. *J. Clin. Psychiatry.* 2001;Vol. 62(5):362-6.
22. Sood S., James W., Bailon M.J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008; Vol. 23(1):9-17.
23. Bucur M., Mahmood T. Olanzapine-induced clitoral priapism. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 ;Vol. 24, No.5:572-3.
24. Shader R.I., Elkins R. The effects of antianxiety and antipsychotic drugs and sexual behavior. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatry.* 1980;Vol.15:91-110.
25. Girgis S.M., Etriby A., el-Hefnawy H. et al. Aspermia: a survey of 49 cases. *Fertil Steril.* 1968;Vol.19(4):580-8.
26. Patel A.G., Mukherji K., Lee A. Priapism associated with psychotropic drugs. *Br. J. Hosp. Med.* 1996; Vol. 55(6):315-9.
27. Gitlin M.J. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J. Clin. Psychiatry.* 1994;Vol. 55(9):406-13.
28. Ichikawa J., Ishii H., Bonaccorso S. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J. Neurochem.* 2001;Vol. 76(5):1521-31.
29. Keitner G.I., Selub S. Spontaneous ejaculations and neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1983 ;Vol. 3(1):34-6.
30. Berger S.H. Trifluoperazine and haloperidol: sources of ejaculatory pain? *Am. J. Psychiatry.* 1979;Vol.136(3):350.
31. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1982;Vol.170(8):463-7.
32. Aizenberg D., Modai I., Landa A. et al. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin. Psychiatry.* 2001; Vol. 62(7):541-4.
33. Ouwehand A.J., Mollema-Schelwald B.M., Knegtering H. The relationship between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia; a systematic review. *Tijdschr. Psychiatr.* 2012; Vol. 54(10):861-8.
34. Jacobs P., Bobek S.C. Sexual needs of the schizophrenic client. *Perspect. Psychiatr. Care.* 1991;Vol. 27(1):15-20.
35. Norman J.P. Evidence and clinical significance of homosexuality in 100 unanalyzed cases of dementia praecox. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1948; Vol. 107(5):484-9.
36. Arieti S. New views on the psychodynamics of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1967; Vol. 124 , No. 4:453-8.
37. Shtark L.N., Yagubov M.I., Shmukler A.B. et al. Sexual dysfunctions developing in the course of treatment with antipsychotics in patients with schizophrenia at early stages of disease. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya. [Social and clinical psychiatry].* 2011; Vol. 21(4): 77-84. (in Russian)
38. Raboch J. The sexual development and life of female schizophrenic patients. *Arch. Sex. Behav.* 1984 ;Vol. 13(4):341-9.
39. Barnes T.R., Harvey C.A. Psychiatric drugs and sexuality. *Sexual pharmacology.* 1993;176-96.
40. Giuliano F., Allard J. Dopamine and sexual function. *Int. J. Impot. Res.* 2001; Vol.3:18-28.
41. Rao M.L., Gross G., Halaris A. et al. Hyperdopaminergia in schizophreniform psychosis: a chronobiological study. *Psychiatry Res.* 1993;Vol. 47(2):187-203.
42. Meltzer H.Y., Sachar E.J., Frantz A.G. Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1974. Vol.31(4):564-9.
43. Keks N.A., Copolov D.L., Singh B.S. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 1987; Vol. 144(10):1335-7.
44. Kuruvilla A., Peedicayil J., Srikrishna G., et al. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1992; Vol.19(9):603-6.
45. Beck-Friis J., Ljunggren J.G., Thoren M. et al. Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocrinology.* 1985;Vol. 10(2):173-86.
46. Goetze U., Tolle R. Circadian rhythm of free urinary cortisol, temperature and heart rate in endogenous depressives and under antidepressant therapy. *Neuropsychobiology.* 1987; Vol.18(4):175-84.
47. 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(3):361-7.
48. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study. *J Psychopharmacol.* 2008; Vol. 22(3):244-53.
49. Chen J.X., Su Y.A., Wang S.L. et al. Aripiprazole treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia. *J. Clin. Psychiatry.* 2009; Vol. 70(7):1058-9.
50. Leysen J.E., Gommeren W. The dissociation rate of unlabelled receptor, application of an original filter method. *J. Recept. Res.* 1984; Vol. 4(7):817-45.
51. Correll C.U. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur. Psychiatry.* 2010; Vol. 25(2):12-21.
52. Richtand N.M., Welge J.A., Logue A.D. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy. *Prog. Brain Res.* 2008; Vol.172:155-75.
53. Thompson J.W. Jr., Ware M.R., Blashfield R.K. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J. Clin. Psychiatry.* 1990; Vol. 51(10):430-3.
54. Sanbe A., Tanaka Y., Fujiwara Y. et al. Alpha1-adrenoceptors are required for normal male sexual function. *Br. J. Pharmacol.* 2007; Vol.152(3):332-40.
55. Smith E.R., Lee R.L., Schnur S.L. et al. Alpha 2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: II. Erectile and ejaculatory reflexes. *Physiol. Behav.* 1987; Vol.41(1):15-9.
56. Tallentire D., McRae G., Spedding M. et al. Modulation of sexual behaviour in the rat by a potent and selective alpha 2-adrenoceptor antagonist, delequamine (RS-15385-197). *Br. J. Pharmacol.* 1996; Vol. 118(1):63-72.
57. Floody O.R. Cholinergic control of male mating behavior in hamsters: effects of systemic agonist or antagonist treatment. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011; Vol. 100(2):289-98.
58. Canevelli M., Talarico G., Tosto G. et al. Rivastigmine in the treatment of hypersexuality in Alzheimer disease. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 2013; Vol. 27(3):287-8.
59. White J.M., Rumbold G.R. Behavioural effects of histamine and its antagonists: a review. *Psychopharmacology (Berl).* 1988; Vol. 95(1):1-14.
60. Uckert S., Wilken M., Stief C. et al. Is there a significance of histamine in the control of the human male sexual response? *Andrologia.* 2012; Vol. 44(Suppl 1):538-42.

References

61. Rettenbacher M.A., Hofer A., Ebenbichler C. et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; Vol.30(6):711-5.
62. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; Vol.66(6):761-7.
63. Macdonald S., Halliday J., MacEwan T. et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction Case-control study. *Br. J. Psychiatry.* 2003; Vol.182:50-6.
64. Malik P., Kemmler G., Hummer M. et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: Results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; Vol. 31(3):274-80.
65. Gopalakrishnan R., Jacob K.S., Kuruvilla A. et al. Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo controlled, flexible-dose, two-way crossover trial. *Am. J. Psychiatry.* 2006; Vol.163(3):494-9.
66. Costa A.M., Lima M.S., Mari Jde J. A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia. *Sao Paulo Med. J.* 2006; Vol.124(5):291-7.
67. Kodesh A., Weizman A., Aizenberg D. Selegiline in the treatment of sexual dysfunction in schizophrenic patients maintained on neuroleptics: a pilot study. *Clin. Neuropharmacol.* 2003; Vol.26(4):193-5.
68. Kelly D.L., Conley R. R. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 2004; Vol.30(4):767-79.
69. Cutler A.J. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; Vol.28(1):69-82.
70. Olsson M., Uttaro T., Carson W.H. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2005; Vol.66(3):331-8.
71. Park Y., Kim Y., Lee J. Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and Its Management. *World J. Mens Health.* 2012; Vol.30(3):153-9.
72. Kinon B.J., Ahl J., Liu-Seifert H. et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; Vol.31(5):577-88.
73. Ahl J., Kinon B.J., Liu-Seifert H. Sexual dysfunction associated with neuroleptic-induced hyperprolactinemia improves with reduction in prolactin levels. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004; Vol.1032:289-90.
74. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H. et al. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J. Clin. Psychiatry.* 2002; Vol.63(5):408-13.
75. Nunes L.V., Moreira H.C., Razzouk D. Strategies for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction and/or hyperprolactinemia among patients of the schizophrenia spectrum: a review. *J. Sex Marital Ther.* 2012; Vol.38(3):281-301.
76. Nakonezny P.A., Byerly M.J., Rush A.J. The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine. *J. Sex Marital Ther.* 2007; Vol.33(3):203-16.
77. Byerly M.J., Nakonezny P.A., Rush A.J. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind pilot trial. *Psychiatry Res.* 2008; Vol.159(1-2):115-20.
78. Ivanov M.V., Chomskiy A.N., Kazantseva K.V. Psychoendocrinological aspects of schizophrenic patients' therapy with quetiapine. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya [Psychiatry and psychopharmacology].* 2009; Vol.11(4): 42-7. (in Russian)
79. Hanssens L., L'Italien G., Loze J.Y. et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study *BMC Psychiatry.* 2008; Vol.8:95.
80. 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(9): 1404-10.
81. Nunes L.V., Lacaz F.S., Bressan R.A. et al. Adjunctive treatment with lodenafil carbonate for erectile dysfunction in outpatients with schizophrenia and spectrum: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J. Sex Med.* 2013; Vol.10(4):1136-45.
82. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.* 2004; Vol.64(20):2291-314.
83. Shtark L.N., Vvedensky G.E. Specifics of rehabilitation-psychotherapeutic programs for sex offenders. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal. [Russian journal of psychiatry].* 2015. Vol.2:50-5. (in Russian)

НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Фадеева Е.В., Григорьева А.А., Колпаков Я.В., Цветкова О.В.

Профилактика употребления психоактивных веществ в образовательных учреждениях разного типа: внедрение и оценка эффективности.

Методические рекомендации

М.: ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2016. – 16 с.

Рассмотрена специфика внедрения профилактической работы в общеобразовательных школах, учреждениях дополнительного образования, средних профессиональных учебных заведениях. Описаны специфические риски употребления психоактивных веществ, приведена методология оценки эффективности программ профилактики психоактивных веществ, даны рекомендации по внедрению и оценке профилактических мероприятий в образовательных учреждениях разного типа.

Для врачей психиатров-наркологов, психотерапевтов, медицинских психологов, сотрудников образовательных учреждений разного типа: администрации, педагогов, психологов.