

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИЕМОМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

О.А. Юнилайн¹, Е.Г. Старостина^{2,3}, Л.К. Дзеранова¹, Г.С. Колесникова¹, Н.П. Гончаров¹, Э.Г. Рытик³, Г.Н. Кудряшкина³, Е.Н. Тулинцева³, Л.Г. Кессельман³, П.А. Баранов⁴, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ)», Москва

³ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева», Москва

⁴ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО)» Минздрава России, Москва

Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков (ГАН), широко распространена в психиатрической практике. Частота ГАН, определенная с помощью сплошного скрининга, существенно выше аналогичного показателя, регистрируемого по обращаемости. Факторами риска ГАН являются женский пол, молодой возраст у мужчин, острая психотическая симптоматика. В наибольшей степени повышению пролактина способствует прием рисперидона, сульпирида и амисульприда, у женщин – тиоридазина, перициазина и трифлуоперазина.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, шизофрения, психическое расстройство, нейролептики, пролактин, рисперидон, сульпирид, амисульприд, клозапин, кветиапин.

Гиперпролактинемия – закономерный побочный эффект нейролептиков, развивающийся в результате вызванной ими блокады дофаминовых рецепторов головного мозга [7]. Истинная распространенность гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков (ГАН), до сих пор не установлена, так как сплошные исследования у таких пациентов практически не проводились. Не исключено, что повышение уровня пролактина может быть связано не только с действием нейролептиков, но и с влиянием психического расстройства на обмен нейромедиаторов головного мозга. Так, у больных с впервые возникшим психозом, еще не получавших психотропные препараты, частота гиперпролактинемии достигала 40,5 % (50 % у женщин и 36,5 % у мужчин) [26].

В литературе представлены различные данные о распространенности ГАН – от 39 до 70 % пациентов без деления по полу [12, 13, 16], от 52 до 75 % у женщин и от 26 до 70 % у мужчин [8, 10, 13, 15]. Эти показатели, скорее всего, занижены [9], так как в большинстве случаев ГАН

регистрируется по обращаемости при появлении симптомов, но проблема заключается в том, что клиническая симптоматика гиперпролактинемии нередко отсутствует [13]. Из 20 исследований ГАН, проведенных с 1997 по 2007 г., только три носили скрининговый, т. е. сплошной, характер [23]. Так, у 178 пациентов, получавших нейролептики, уровень пролактина определяли независимо от наличия симптомов, при этом частота ГАН составила 33,1 % [24]. В аналогичном исследовании у 194 пациентов частота ГАН составила 38 % [13]. При ретроспективном анализе базы данных с информацией о 422 пациентах, принимавших типичные и атипичные нейролептики, ГАН была выявлена у 68 % больных [10].

Что касается сравнительного влияния различных нейролептиков на уровень пролактина, то литературные данные довольно противоречивы [6–8]. По данным ряда публикаций, типичные нейролептики чаще вызывают ГАН, чем атипичные [11–13]. Исключение составляют рисперидон и амисульприд, которые вызывают ГАН, вероятно, не реже, чем типичные нейролептики. Более того, рисперидон, по мнению большинства исследователей, в наибольшей степени повышает уровень пролактина [22–24]. Другие атипичные нейролептики – арипипразол, оланзапин, клозапин, кветиапин, зипрасидон – характеризуются низкой распространенностью ГАН [14]. Так, распространенность ГАН у пациентов, получавших рисперидон, составила 21,5 %, оланзапин – 3,5 %, кветиапин – 4,4 %, амисульприд – 39,9 %, при приеме клозапина случаев ГАН не было [1]. В других исследованиях распространенность ГАН у пациентов, получавших кветиапин, составляла 22–29 % [10, 24]. Распространенность ГАН при приеме клозапина варьирует от 5 до 11 % [10, 12]. Арипипразол – один из новейших атипичных нейролептиков, он является частичным агонистом D₂-рецепторов и редко вызывает ГАН (3,3–4,1 %) [23]. В некоторых исследованиях сообщается о

нормализации уровня пролактина у пациентов с ГАН, вызванной рisperидоном, при переводе на арипипразол [22].

Известно, что у женщин ГАН встречается относительно чаще и повышение уровня пролактина более выражено, чем у мужчин [11]. У женщин репродуктивного возраста распространенность ГАН выше, чем у пациенток постменопаузального возраста [18]. Эти гендерные и возрастные закономерности в целом типичны и для других типов гиперпролактинемий, например идиопатической или опухолевой [3–4]. Других факторов риска ГАН в доступной нам литературе не обнаружено.

Противоречивые результаты изучения распространенности ГАН, вероятно, связаны с разнородностью исследованных групп. Пациенты могли различаться по возрасту, по течению психического расстройства (только амбулаторные или только стационарные больные), в исследование включались пациенты, принимавшие определенный препарат, и т. д. В одних работах выявление ГАН могло проводиться по обращаемости, в других – методом скрининга, что имеет принципиальное значение.

Известно, что пролактин может быть представлен тремя различными формами: биологически активный, или низкомолекулярный, пролактин (молекулярная масса 23 kDa), димерный пролактин (молекулярная масса 50–60 kDa), высокомолекулярный иммунореактивный пролактин, или макропролактин (молекулярная масса 150–170 kDa), представленный низкомолекулярным пролактином, связанным с иммуноглобулином класса G. Формы пролактина отличаются по уровню биологической активности. Наибольшей активностью обладает низкомолекулярная форма, димерный пролактин и макропролактин имеют низкую биологическую активность. При преобладании димерного и макропролактина гиперпролактинемия может протекать бессимптомно. Если процент биоактивного пролактина составляет менее 40 % от общего пролактина, состояние расценивается как макропролактинемия. При идиопатической и опухолевой гиперпролактинемии феномен макропролактинемии встречается в 25 % случаев. При ГАН фракции пролактина определяли только в одном из исследований (n = 41), причем случаев макропролактинемии при ГАН не было [12].

В связи с вышесказанным целью нашей работы явилось определение истинной распространенности ГАН и феномена макропролактинемии при ГАН, изучение влияния различных нейролептиков на уровень пролактина, в том числе отдельно у мужчин и женщин, и оценка факторов риска развития ГАН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование поперечного (одномоментного) типа проводилось методом сплошного скрининга – пациенты включались в исследование

независимо от того, были ли у них симптомы ГАН или нет. Для создания максимально репрезентативной выборки было принято решение включить в исследование больных из «острых» отделений, санаторного (пограничного) отделения и дневного стационара, что позволяло охватить максимально широкий спектр пациентов, принимающих нейролептики. Этой же цели служили и максимально широкие критерии включения: возраст 19–45 лет и наличие психического расстройства, требующего длительного приема нейролептиков. В исследование не включались пациенты старшего возраста вследствие низкой частоты ГАН в данной возрастной группе. Критериями исключения были все состояния, которые могут вызвать повышение уровня пролактина: опухоли гипофиза, прием других препаратов, способствующих гиперпролактинемии (противорвотных препаратов, препаратов женских половых гормонов), беременность и послеродовая лактация, гипотиреоз, почечная, печеночная недостаточность и т. д. В общей сложности за период с февраля 2011 г. по март 2012 г. было обследовано 244 последовательно набранных пациента (140 женщин и 104 мужчины) на базе ГБУЗ КПБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗ Москвы

В отделениях для лечения острых форм психических расстройств было набрано 46 % пациентов, в санаторном отделении – 23 %, в дневном стационаре – 31 %. Средний возраст пациентов составил $32,7 \pm 6,8$ лет (диапазон 19–45). Сведения о психиатрическом диагнозе, продолжительности заболевания, психическом статусе, психотропной терапии брали из стационарных историй болезни. Течение психического расстройства оценивали следующим образом: острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялое течение. Психические расстройства, которые встречались в данной группе, представлены в табл. 1. Все пациенты принимали психотропную терапию, в состав которой входили нейролептики.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам, соответствующим критериям включения, было выполнено исследование крови на пролактин и тиреотропный гормон (для исключения гипотиреоза как возможной причины гиперпролактинемии). Референсные интервалы уровня пролактина для женщин составили 90–540 мЕд/л, для мужчин – 60–510 мЕд/л.

Биоактивный пролактин определяли методом ПЭГ-преципитации [2]. Количество макропролактина рассчитывали путем вычитания показателей биоактивного пролактина из общего пролактина. Референсные интервалы биоактивного пролактина составляли 64–395 мЕд/л у женщин и 73–380 мЕд/л у мужчин. Гиперпролактинемией считался показатель биоактивного пролактина выше верхнего диапазона референсного интервала.

Таблица 1. Структура психических расстройств в обследованной группе

Код по МКБ-10*	Диагноз	Больные, %
<i>Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства</i>		88,7
F.20.00	Параноидная шизофрения с непрерывным течением	30,0
F.20.01	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	25,9
F.20.014	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения, с нарастающим дефектом, неполная ремиссия	3,0
F.20.10	Гебефреническая шизофрения, непрерывный тип течения	0,4
F.20.21	Кататоническая шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	3,6
F.20.8064	Атипичная форма шизофрении	1,8
F.20.8068	Другая шизофрения, непрерывный тип течения	0,9
F.20.8168	Другая шизофрения, эпизодический тип течения, с нарастающим дефектом	0,9
F.20.8248	Другая шизофрения, эпизодический тип течения со стабильным дефектом, неполная ремиссия	0,4
F.21.3	Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	11,6
F.21.4	Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения	2,7
F.23.0	Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении	0,4
F.23.1	Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	4,5
F.24	Индукированное бредовое расстройство	0,4
F.25.2	Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	2,2
<i>Расстройства настроения (аффективные расстройства)</i>		4,8
F.31	Биполярное аффективное расстройство неуточненное	0,9
F.31.1	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов	0,9
F.32.1	Депрессивный эпизод средней степени	0,4
F.32.3	Депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами	0,9
F.33.1	Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени	1,3
F.33.2	Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов	0,4
<i>Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства</i>		1,8
F.40.9	Фобическое тревожное расстройство неуточненное	0,9
F.41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	0,9
<i>Умственная отсталость</i>		2,5
F.70.1	Умственная отсталость легкой степени, со значительными нарушениями поведения, требующими ухода и лечения	0,4
F.71.0	Умственная отсталость умеренная, с указанием на отсутствие или слабую выраженность нарушений поведения	0,4
F.71.1	Умственная отсталость умеренная, со значительными нарушениями поведения, требующими ухода и лечения	1,3
F.72	Умственная отсталость тяжелая	0,4
<i>Расстройства личности в зрелом возрасте</i>		0,4
F.61.0	Смешанное расстройство личности	0,4
<i>Органические, включая симптоматические, психические расстройства</i>		0,4
F.06.91	Неуточненные психотические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	0,4
*Адаптированная для использования в России.		

Статистический анализ осуществлялся с использованием программ Statistica 8.0® for Windows, Release 8.0 компании StatSoft® Inc., США, Stata 11 компании StataCorp LP, США. Для количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, приведены медиана (Me) и интерквартильный диапазон [1 и 3 квартили], для данных с нормальным типом распределения – среднее и стандартное отклонение. Для сравнения групп, в зависимости от типа распределения, использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни, при анализе взаимосвязи признаков проводился параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Критическим значением уровня статистической значимости считался $p < 0,05$.

Для оценки влияния нейролептиков на уровень пролактина рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) гиперпролактинемии по сравнению с галоперидолом.

Для оценки независимой взаимосвязи признаков (пол, возраст, вид психического расстройства, продолжительность и течение заболевания, лекарственные препараты) с уровнем биоактивного пролактина построена множественная линейная регрессионная модель. Так как данный статистический метод не позволяет ответить на вопрос о причинно-следственной связи между наличием того или иного признака и гиперпролактинемией, то для прогнозирования вероятности ГАН и определения прогностических факторов, способ-

ствующих гиперпролактинемии, дополнительно выполнен логистический регрессионный анализ. Критическим значением уровня статистической значимости в регрессионных анализах был $p < 0,1$. В данной статье приводится та часть результатов многофакторного анализа, которые относятся к эпидемиологии ГАН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суммарная распространенность ГАН среди обследованных пациентов составила 53 %. Феномен макропролактинемии отсутствовал у мужчин и встречался лишь у 5 из 136 женщин (4 %). Для сравнения: при идиопатической или опухолевой гиперпролактинемии макропролактинемия имеет место примерно в 25 % случаев [3, 5]. У больных с ГАН ($n = 129$) средний уровень биоактивного пролактина составил $1022,2 \pm 609$ (849,5; 540–1273) мЕд/л, у пациентов с нормальным уровнем пролактина ($n = 115$) – $235,6 \pm 74$ (224,5; 177–304). Средний возраст больных группы ГАН ($n = 125$) составил $32 \pm 6,7$ (31; 27–37) года и не отличался от аналогичного показателя в группе с нормальным уровнем пролактина ($n = 104$) – $34 \pm 6,7$ (35; 28–39) (НЗ).

Группы ГАН и без ГАН не различались и по количеству лет с момента постановки психиатрического диагноза: $8,8 \pm 8,1$ (6; 3–12) и 9 (3–15) лет соответственно (НЗ). Выявлена слабая отрицательная корреляция между известной продолжи-

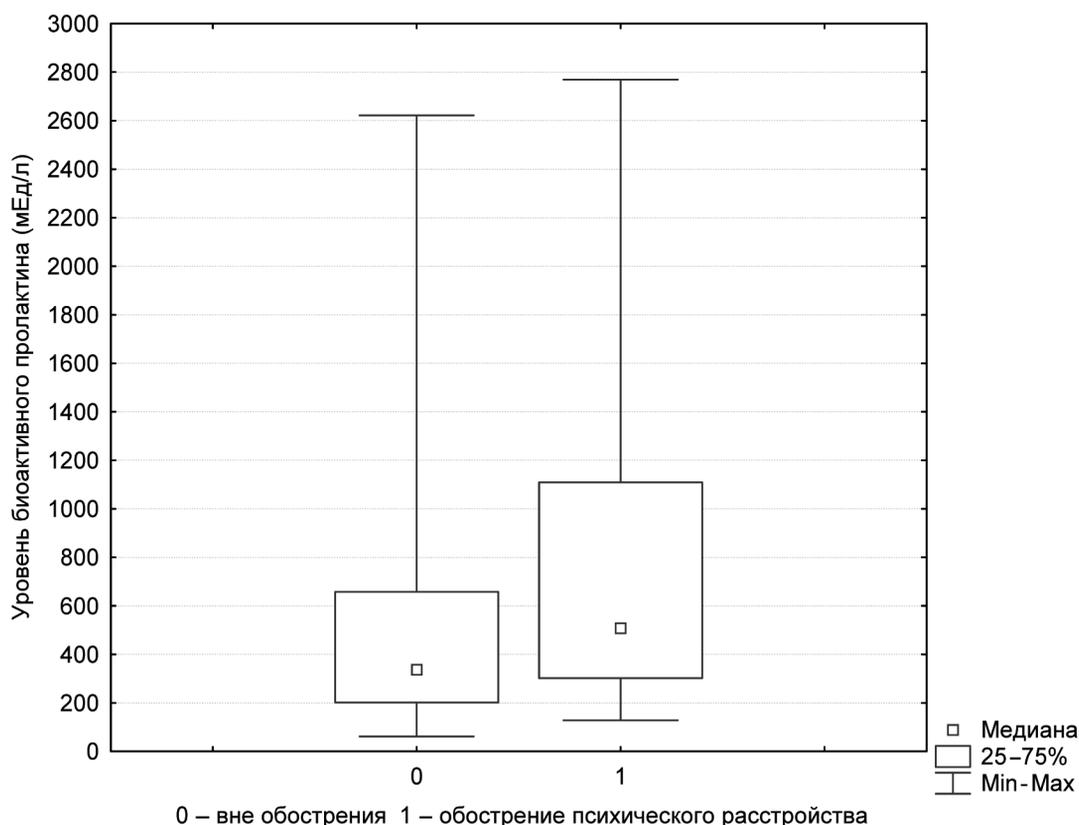


Рис. 1. Сравнение показателей биоактивного пролактина у пациентов с острой психотической симптоматикой и у пациентов вне обострения

тельностью заболевания и уровнем биоактивного пролактина ($r = -0,17$; $p = 0,014$).

Медиана уровня биоактивного пролактина среди больных с острой психотической симптоматикой ($n = 86$) была выше (508 мЕд/л; 302–1109), чем у пациентов вне обострения ($n = 126$) (336; 202–658; $p < 0,001$) (рис. 1).

Данные различия, по всей видимости, связаны с тем, что при обострении психического расстройства пациенты получали большую дозу нейролептиков, чем в ремиссии. Кроме того, высокий уровень пролактина может отражать совокупное действие как нейролептика, так и непосредственное влияние психического расстройства на нейромедиаторы головного мозга.

ОСОБЕННОСТИ ГАН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

ГАН была выявлена у 89 из 140 женщин (64 %). Уровень пролактина сравнивался у мужчин и женщин (отдельно в группах ГАН и с нормальным уровнем пролактина). В группе ГАН медиана биоактивного пролактина у женщин была значимо выше 1026 (662; 6–1650) мЕд/л, чем у мужчин – 540 (454–732 мЕд/л; $p < 0,001$) (рис. 2). В группе с нормальным уровнем пролактина медиана биоактивного пролактина у женщин составила 246 (192–304) мЕд/л и значимо не отличалась

от уровня биоактивного пролактина у мужчин – 210 (176–302) (НЗ) (рис. 2).

Средний возраст пациенток с ГАН составил $32,6 \pm 6,6$ (27–38) года и значимо не отличался от среднего возраста женщин в группе с нормальным уровнем пролактина – $33,2 \pm 7,3$ (27; 5–38,5) (НЗ). Средняя продолжительность заболевания в группе с ГАН составила 8 ± 8 (2–12) лет и значимо не отличалась от длительности заболевания в группе с нормальным уровнем пролактина $9 \pm 7,8$ (2–15) (НЗ).

Среди мужчин ГАН была выявлена у 40 из 104 (38 %) человек. Средний возраст пациентов с ГАН составил $30 \pm 6,5$ (24–36) лет, будучи значимо меньше, чем возраст пациентов с нормальным уровнем пролактина – $34 \pm 6,5$ (28–39) ($p = 0,004$). Уровень биоактивного пролактина находился в обратной слабой, но значимой корреляции с возрастом ($r = -0,25$; $p = 0,012$). Средняя продолжительность заболевания в группе с ГАН составила $10,8 \pm 8$ (5–14,5) лет, не отличаясь от таковой у мужчин с нормопролактинемией – $11,7 \pm 8,8$ (6–16,5) (НЗ).

ГАН И ВИДЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

По влиянию на уровень пролактина антипсихотические препараты анализировались как по отдельности, так и в составе комбинаций. Частота

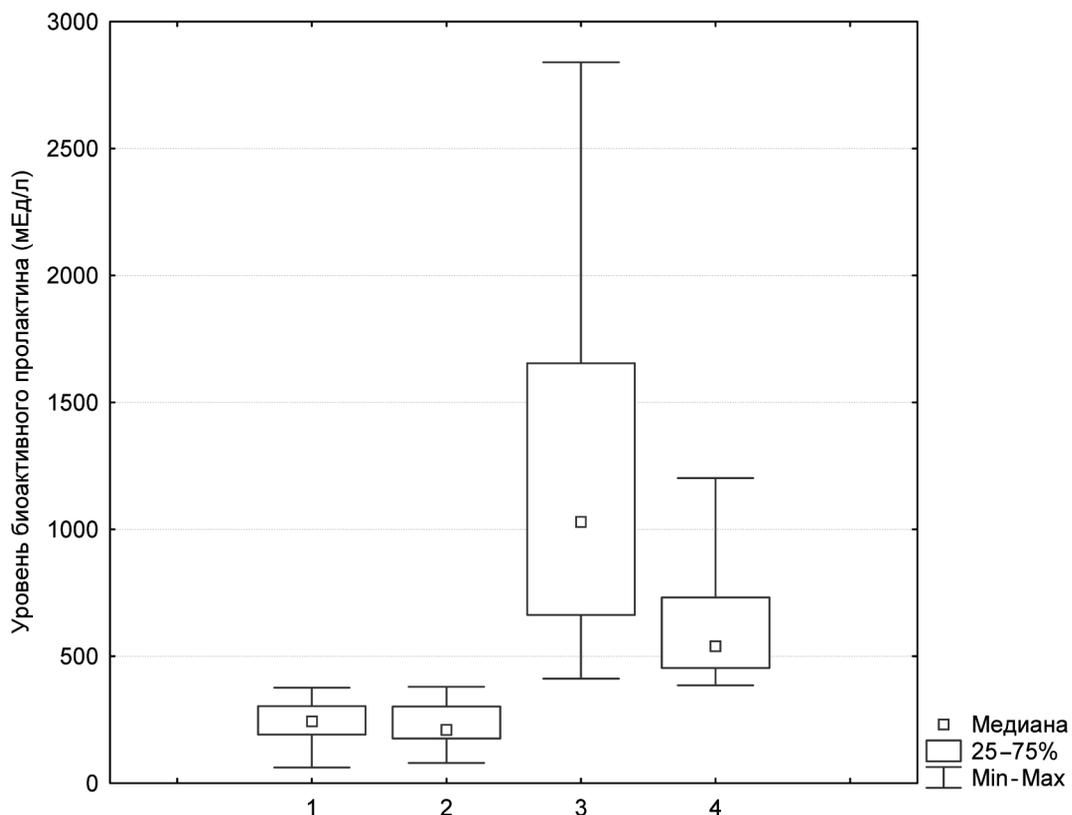


Рис. 2. Сравнение показателей биоактивного пролактина у мужчин и женщин (1 – женщины в группе с нормальным уровнем пролактина, 2 – мужчины в группе с нормальным уровнем пролактина, 3 – женщины в группе ГАН, 4 – мужчины в группе ГАН)

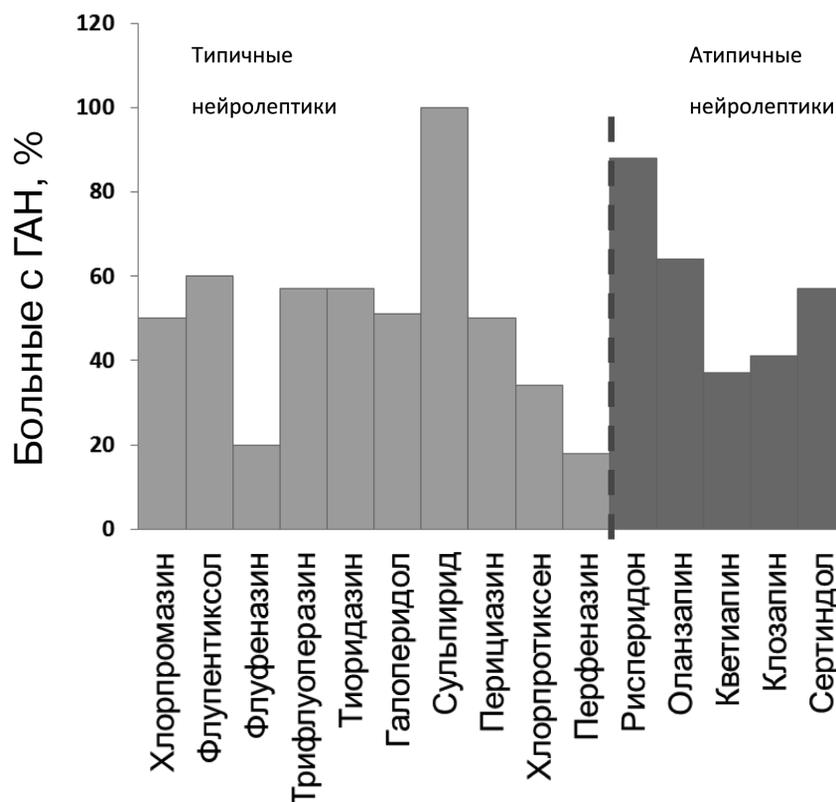


Рис. 3. Распространенность ГАН при приеме различных нейролептиков

ГАН у пациентов, принимающих различные нейролептики, представлена на рис. 3.

По некоторым препаратам было небольшое число наблюдений (менее 5). Тем не менее приводим показатели частоты ГАН и у этих пациентов: арипипразол (4 наблюдения) – 25 %, амисульприд (3 наблюдения) – 100 %, палиперидон (3 наблюдения) – 100 %, зуклопентиксол (3 наблюдения) – 33 %, зипрасидон (2 наблюдения) – 50 %, левомепромазин (2 наблюдения) – 50 %. Совпадение выявленного показателя на фоне приема амисульприда с литературными данными, согласно которым он является самым высоким, позволяет предполагать, что частота ГАН и на фоне приема остальных препаратов с малым числом наблюдений также близка к реальным цифрам.

Наиболее распространенные комбинации нейролептиков были проанализированы отдельно. Частота ГАН у пациентов, принимавших комбинацию из двух препаратов, составила: для галоперидола + клозапин (n = 16) – 69 %, для клозапина + трифлуоперазин (n = 8) – 25 %, для галоперидола + хлорпромазин (n = 14) – 64 %, для хлорпротиксена + трифлуоперазин (n = 8) – 63 %.

Нейролептики по-разному повышали уровень биоактивного пролактина (рис. 4).

Для каждого нейролептика рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) развития ГАН по отношению к галоперидолу (рис. 5).

По величине ОШ комбинации нейролептиков можно расположить в следующей последовательности в порядке убывания:

- 1) галоперидол + клозапин (ОШ = 2,1);
- 2) галоперидол + хлорпромазин (ОШ = 1,7);
- 3) хлорпротиксен + трифлуоперазин (ОШ = 1,6);
- 4) клозапин + трифлуоперазин (ОШ = 0,3).

Нейролептики по-разному влияли на уровень пролактина у мужчин и женщин. При отдельном анализе влияния препаратов на пролактин у мужчин и женщин по некоторым нейролептикам было получено незначительное число наблюдений, недостаточное для анализа. Не проводилось сравнения по следующим препаратам: сульпирид, оланзапин, сертиндол, флупентиксол, флуфеназин. Распространенность ГАН при приеме различных препаратов у мужчин и женщин представлена на рис. 6. Из него видно, что частота ГАН при приеме рисперидона, хлорпротиксена и хлорпромазина практически одинакова у мужчин и женщин, тогда как для перфеназина, перициазина, клозапина и тиоридазина частота ГАН у женщин значительно выше, чем у мужчин.

Нейролептики оценивались по величине ОШ отдельно у мужчин и женщин (рис. 7). Рисперидон и хлорпромазин в большей степени влияют на уровень пролактина у мужчин по сравнению с женщинами. Тиоридазин и перициазин в большей степени способствовали ГАН у женщин, чем у мужчин.

Наиболее частые комбинации нейролептиков, принимаемые женщинами: галоперидол + клозапин (частота ГАН – 89 %; ОШ = 2,7), тиоридазин + трифлуоперазин (частота ГАН – 71 %; ОШ = 1,4).

Наиболее распространенные комбинации нейролептиков у мужчин: галоперидол + клозапин

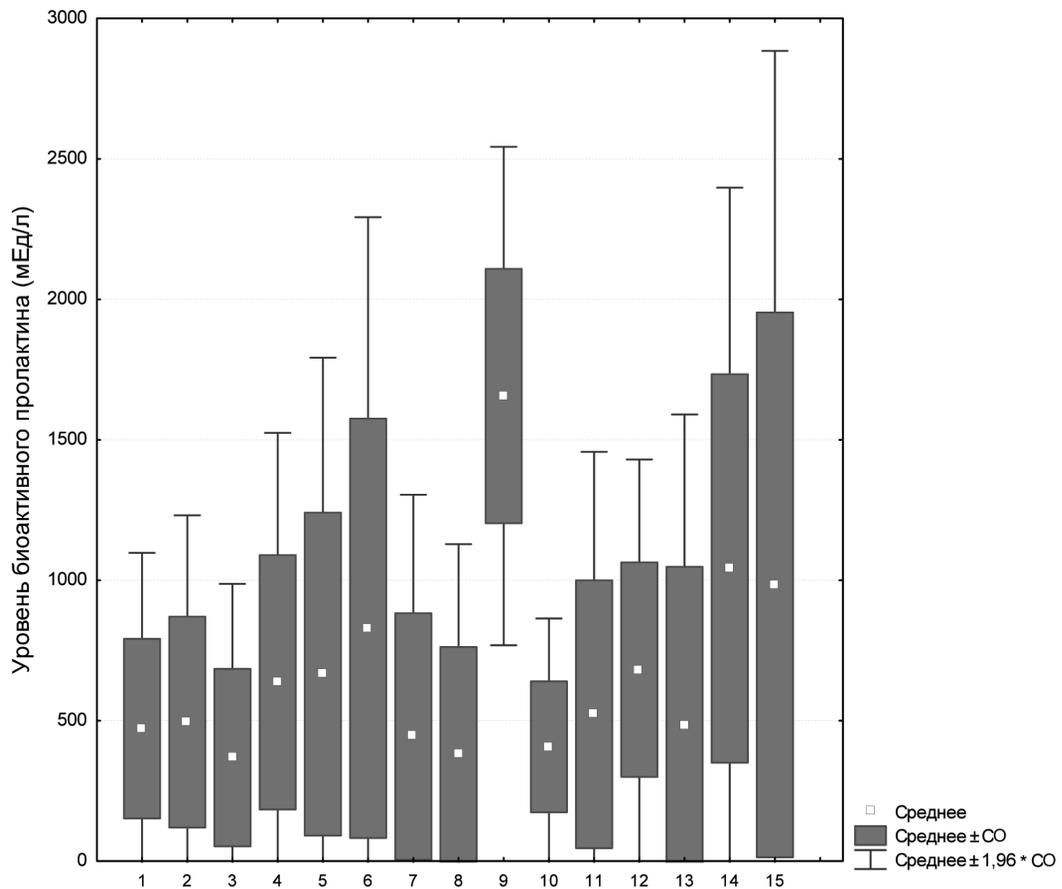


Рис. 4. Средний уровень биоактивного пролактина при приеме различных нейролептиков (1 – хлорпромазин, 2 – галоперидол, 3 – флуфеназин, 4 – перициазин, 5 – тиоридазин, 6 – трифлуоперазин, 7 – хлорпротиксен, 8 – перфеназин, 9 – сульпирид, 10 – флупентиксол, 11 – клозапин, 12 – оланзапин, 13 – кветиапин, 14 – рisperидон, 15 – сертиндол)

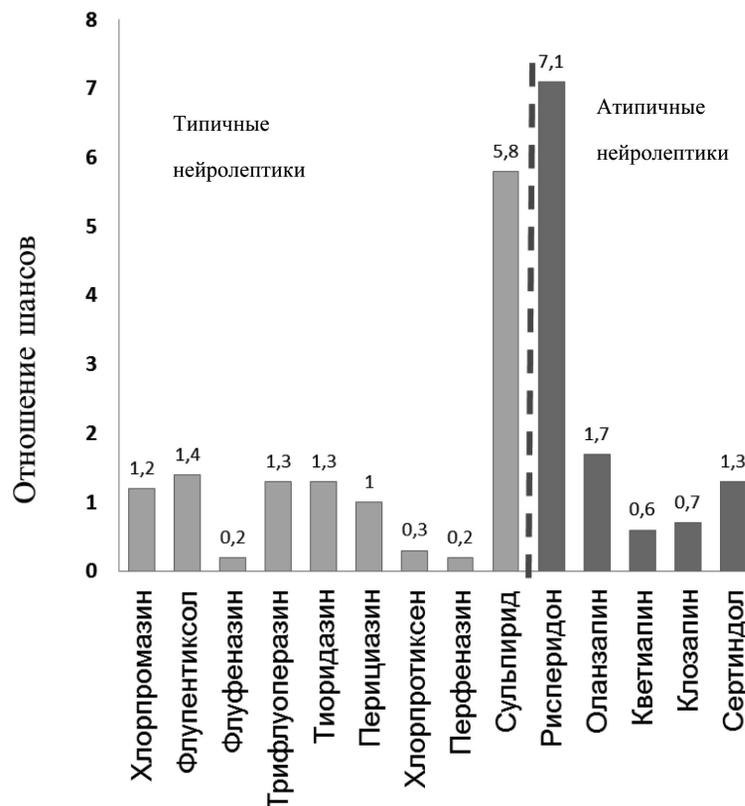


Рис. 5. Вероятность развития ГАН на фоне приема различных нейролептиков по сравнению с терапией галоперидолом

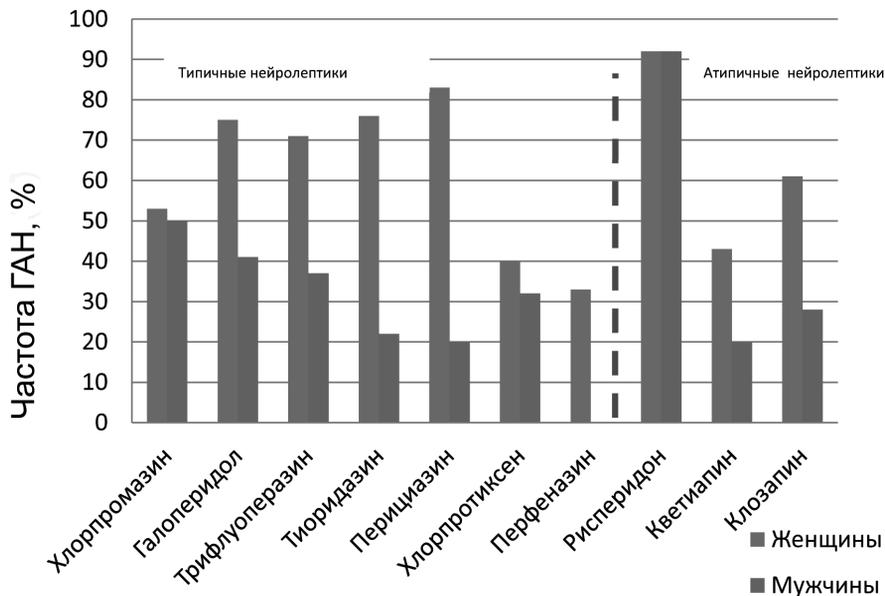


Рис. 6. Частота ГАН при приеме различных нейролептиков у мужчин и женщин

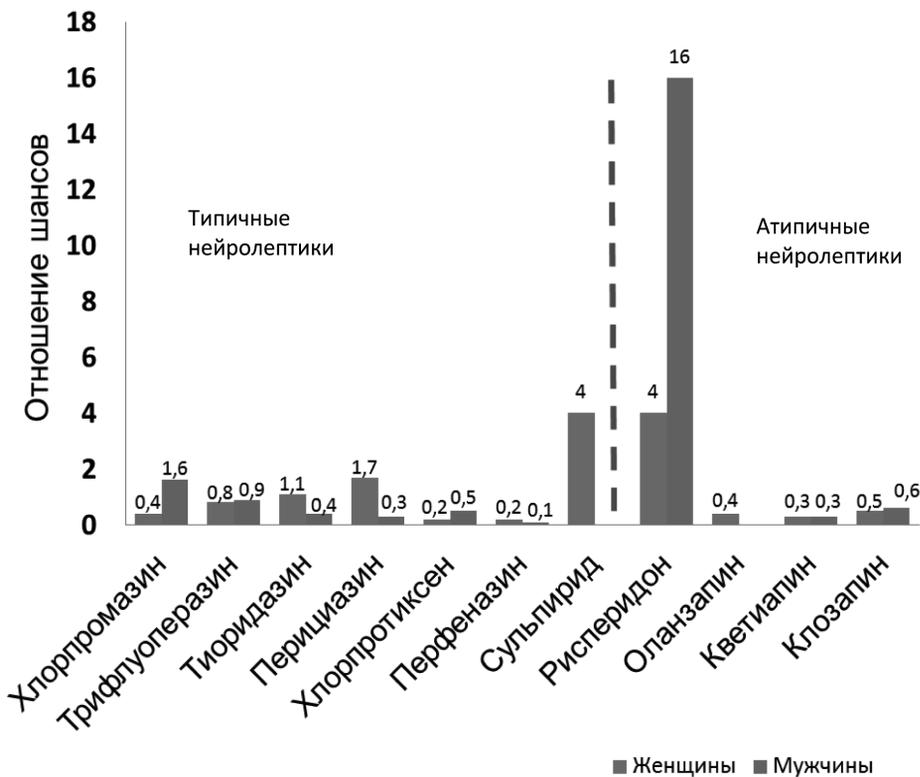


Рис. 7. Вероятность развития ГАН при приеме различных нейролептиков у мужчин и женщин по сравнению с терапией галоперидолом

(частота ГАН – 43 %; ОШ = 1,1), галоперидол + хлорпромазин (частота ГАН – 67 %; ОШ = 2,9), трифлуоперазин + хлорпротиксен (частота ГАН – 60 %; ОШ = 2,2).

Во множественную регрессионную модель для определения факторов, ассоциированных с уровнем биоактивного пролактина, были включены следующие признаки: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения,

органические расстройства и др.), продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), психотропные препараты. Психотропные препараты были разделены на группы: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату и в виде наиболее распространенных комбинаций. В анализ включа-

лись наиболее распространенные комбинации нейрорептиков. В табл. 2 представлены признаки, значимо взаимосвязанные с биоактивным пролактином у пациентов обоего пола.

По результатам множественного линейного регрессионного анализа, гиперпролактинемия у пациентов обоего пола взаимосвязана с приемом сульпирида, амисульпирида, рисперидона,

Таблица 2. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у пациентов обоего пола – по результатам множественного линейного регрессионного анализа

Признак	Коэффициент регрессии	СО коэффициента регрессии	t	P > t	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0 – вне обострения)	0,06	0,02	2,89	0,01	0,17
Пол (0 – женщины, 1 – мужчины)	-0,11	0,02	-5,44	0,00	-0,31
Прием рисперидона	0,22	0,03	7,82	0,00	0,44
Прием амисульпирида	0,33	0,08	4,14	0,00	0,23
Прием сульпирида	0,31	0,05	6,69	0,00	0,37
Прием трифлуоперазина	0,13	0,03	5,18	0,00	0,29
Прием оланзапина	0,09	0,04	1,94	0,05	0,11
Прием тиоридазина	0,08	0,03	2,70	0,01	0,15
Прием комбинации препаратов: галоперидол + клозапин	0,17	0,04	4,74	0,00	0,27
Прием комбинации препаратов: галоперидол + хлорпромазин	0,17	0,05	3,60	0,00	0,20

Примечание: число наблюдений = 191, скорректированное R² = 0,475, F-критерий = 18,2, p = 0,0000.

Таблица 3. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у женщин, по результатам множественного линейного регрессионного анализа

Признак	Коэффициент регрессии	СО	t	P > t	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0 – вне обострения)	268,48	116,49	2,30	0,02	0,18
Прием рисперидона	955,23	174,20	5,48	0,00	0,41
Прием сульпирида	1272,68	274,45	4,64	0,00	0,36
Прием тиоридазина	375,35	158,80	2,36	0,02	0,20
Прием трифлуоперазина	292,84	161,86	1,81	0,08	0,15
Прием комбинации препаратов: галоперидол + клозапин	633,03	224,16	2,82	0,01	0,22

Примечание: число наблюдений = 85, скорректированное R² = 0,5711, F-критерий = 10,32, p = 0,0000.

Таблица 4. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у мужчин, по результатам множественного линейного регрессионного анализа

Признак	Коэффициент регрессии	СО коэффициента регрессии	t	P > t	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0 – вне обострения)	65,34	34,02	1,92	0,06	0,15
Прием рисперидона	213,28	48,62	4,39	0,00	0,37
Прием комбинации препаратов: галоперидол + хлорпромазин	244,64	42,25	5,79	0,00	0,44
Прием комбинации препаратов: галоперидол + клозапин	164,80	78,92	2,09	0,04	0,16
Прием комбинации препаратов: трифлуоперазин + хлорпромазин	277,19	80,97	3,03	0,00	0,22
Прием амисульпирида	731,29	103,51	7,07	0,00	0,58

Примечание: число наблюдений = 85, скорректированное R² = 0,5815, F-критерий = 13,97, p = 0,0000.

трифлуоперазина, тиоридазина, оланзапина, комбинации препаратов (галоперидол + клозапин, галоперидол + хлорпромазин), с женским полом, с обострением психического расстройства. При этом неясно, способствует ли обострение психического расстройства развитию гиперпролактинемии, или, наоборот, у пациентов с повышенным уровнем пролактина чаще наблюдается острая психотическая симптоматика.

Множественный линейный регрессионный анализ был выполнен отдельно у женщин (табл. 3) и у мужчин (табл. 4).

По результатам множественного линейного регрессионного анализа, гиперпролактинемия у женщин взаимосвязана с приемом рисперидона, сульпирида, трифлуоперазина, тиоридазина и комбинации препаратов (галоперидол + клозапин), с обострением психического расстройства.

По данным множественного линейного регрессионного анализа, гиперпролактинемия у мужчин взаимосвязана с приемом амисульприда, рисперидона, комбинации препаратов (галоперидол + хлорпромазин, галоперидол + клозапин, трифлуоперазин + хлорпромаксен), с обострением психического расстройства.

Для выявления прогностических факторов, способствующих ГАН, выполнен логистический регрессионный анализ, зависимой переменной в котором была гиперпролактинемия. Зависимая переменная имела бинарный характер: 0 – нет гиперпролактинемии, 1 – есть гиперпролактинемия. Учитывались следующие факторы, которые потенциально могут влиять на вероятность ГАН: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и др.), продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), пси-

хотропные препараты. Психотропные препараты анализировались по группам: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату и в виде наиболее распространенных комбинаций. Число пациентов, принимавших сульпирид и амисульприд, оказалось недостаточным для включения в логистический регрессионный анализ. Прогностические признаки, независимо и значимо влияющие на вероятность ГАН у пациентов обоего пола, представлены в табл. 5.

По результатам логистического регрессионного анализа развитию ГАН у пациентов обоего пола способствует женский пол, обострение психического расстройства, прием рисперидона, трифлуоперазина, тиоридазина, прием комбинации нейролептиков (галоперидол + клозапин, галоперидол + хлорпромазин). Выявлено, что обострение психического расстройства способствует гиперпролактинемии.

Логистический регрессионный анализ влияния прогностических признаков на вероятность ГАН был выполнен отдельно у женщин (табл. 6) и у мужчин (табл. 7).

Развитию ГАН у женщин, по результатам логистического регрессионного анализа, способствует: обострение психического расстройства, прием рисперидона, трифлуоперазина, тиоридазина, прием комбинации нейролептиков (галоперидол + клозапин).

Развитию ГАН у мужчин, по результатам логистического регрессионного анализа, способствует: обострение психического расстройства, молодой возраст, прием рисперидона, прием комбинации нейролептиков (галоперидол + хлорпромазин, трифлуоперазин + хлорпромаксен).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило показать более высокую распро-

Таблица 5. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у пациентов обоего пола, по результатам логистического регрессионного анализа

Признак	ОШ развития ГАН	СО	z	P > z	95 % ДИ
Пол (1 – мужчины, 0 – женщины)	0,26	0,09	3,52	0,00	0,12–0,55
Острый приступ (0 – вне обострения, 1 – острый приступ)	2,89	1,15	2,68	0,01	1,33–6,30
Прием рисперидона	22,39	15,95	4,36	0,00	5,54–90,46
Прием трифлуоперазина	2,98	1,39	2,34	0,02	1,19–7,44
Прием тиоридазина	5,30	4,41	2,00	0,05	1,04–27,12
Прием комбинации препаратов: галоперидол + клозапин	6,41	4,17	2,86	0,00	1,79–22,92
Прием комбинации препаратов: галоперидол + хлорпромазин	9,83	9,11	2,47	0,01	1,59–60,50

Примечание: число наблюдений = 195, чувствительность модели – 74 %, специфичность – 68 %, p = 0,0000.

Таблица 6. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у женщин, по результатам логистического регрессионного анализа

Признак	ОШ развития ГАН	СО	z	P > z	95 % ДИ
Прием рисперидона	14,18	15,87	2,37	0,02	1,58–127,14
Острый приступ (1 – острый приступ, 0 – вне обострения)	6,03	4,141	2,62	0,01	1,57–23,18
Прием трифлуоперазина	4,02	2,93	1,91	0,06	0,96–16,76
Прием комбинации препаратов: галоперидол + клозапин	12,29	14,23	2,17	0,03	1,27–118,94
Прием тиоридазина	11,71	11,63	2,48	0,01	1,67–82,09

Примечание: число наблюдений = 105, чувствительность модели – 83 %, специфичность – 52 %, p = 0,0009.

Таблица 7. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у мужчин, по результатам логистического регрессионного анализа

Признак	ОШ развития ГАН	СО	z	P > z	95 % ДИ
Острый приступ (1 – острый приступ, 0 – вне обострения)	12,35	16,91	1,84	0,07	0,84–180,83
Возраст	0,89	0,05	-2,08	0,04	0,79–0,99
Прием рисперидона	29,50	30,89	3,23	0,00	3,79–229,65
Прием комбинации препаратов: галоперидол + хлорпромазин	14,74	15,53	2,55	0,01	1,87–116,21
Прием комбинации препаратов: трифлуоперазин + хлорпромазин	37,69	56,43	2,42	0,02	2,00–708,93

Примечание: число наблюдений = 81, чувствительность модели – 68 %, специфичность – 84 %, p = 0,000.

страненность ГАН, чем в большинстве публикаций [12, 13], что объясняется проведением сплошного скрининга на гиперпролактинемия. Особо следует подчеркнуть более высокую, чем принято считать [13, 15], распространенность ГАН среди мужчин. Высокая частота ГАН при лечении рисперидоном, сульпиридом и амисульпридом совпадает с литературными данными [1]. Однако истинная распространенность ГАН при приеме клозапина, оланзапина и кветиапина, зипрасидона и арипипразола у пациентов, обследованных нами сплошным методом, оказалась выше, чем считалось ранее [9, 10, 12, 24]. Различия могут быть обусловлены тем, что участники нашего исследования принимали большую дозу препаратов по сравнению с представленными публикациями, а влияние нейролептиков на пролактин носит дозозависимый характер [18]. В нашей работе значения ОШ для кветиапина и клозапина демонстрируют, что данные препараты незначительно влияют на уровень пролактина. В ходе многофакторного анализа способность клозапина и кветиапина вызывать ГАН не подтвердилась.

Впервые проведенный анализ комбинации препаратов позволил выявить, что ГАН особенно способствует одновременный прием галоперидола и клозапина, галоперидола и хлорпромазина. Полученные результаты влияния препаратов на уровень пролактина у мужчин и женщин, выполненного впервые, демонстрируют, что боль-

шинство нейролептиков неодинаково влияет на уровень пролактина у пациентов разного пола: у женщин развитию ГАН в большей степени способствует прием тиоридазина и перициазина, а у мужчин – рисперидона и хлорпромазина.

Впервые проведенный многофакторный анализ, направленный на изучение независимого влияния на биоактивный пролактин различных клинических и демографических признаков, показал, что в наибольшей степени развитию ГАН способствуют следующие нейролептики – рисперидон, сульпирид, трифлуоперазин, тиоридазин и амисульприд. У мужчин, но не у женщин, фактором риска ГАН является молодой возраст.

С помощью логистического регрессионного анализа мы подтвердили, что обострение психического расстройства способствует ГАН, причем это влияние не опосредовано видом и числом принимаемых нейролептиков. Механизмы, путем которых обострение психического расстройства способствует гиперпролактинемии, до конца не ясны, возможно, это связано с непосредственным влиянием психического расстройства на обмен нейромедиаторов в головном мозге. Вероятно, именно с этим фактом связана самопроизвольная нормализация пролактина после купирования острой психотической симптоматики.

Мы надеемся, что результаты данного исследования представляют интерес в первую очередь для врачей-психиатров. Они могут послужить

при подборе или коррекции медикаментозной антипсихотической терапии с учетом влияния нейрореплетиков на уровень пролактина и смены препарата в случае развития ГАН.

ВЫВОДЫ

1. При обследовании методом сплошного скрининга ГАН обнаруживается у большинства (53 %) больных с психическими расстройствами, что в 1,5 раза больше, чем по обращаемости.
2. В большинстве случаев ГАН представлена истинной гиперпролактинемией, распространенность феномена макропролактинемии незначительна. Следовательно, выполнять анализ на макропролактин у больных с ГАН нецелесообразно.
3. Группу риска ГАН составляют мужчины и женщины репродуктивного возраста. У женщин ГАН встречается чаще, а повышение пролактина более выражено, чем у мужчин. У мужчин фактором риска ГАН является молодой возраст.
4. Препараты, в наибольшей степени повышающие пролактин, – рисперидон, сульпирид, амисульприд. У женщин развитию ГАН также способствуют тиоридазин, перициазин и трифлуоперазин. Клозапин и кветиапин незначительно влияют на уровень пролактина. Хлорпротиксен, флуфеназин и перфеназин практически не влияют на уровень пролактина.

Литература

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейрореплетическая терапия. – М.: Медпрактика-М, 2007. – С. 60–72.
2. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К. и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методом ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 19–25.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М., 200.
4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей. – М., 2007. – 56 с.
5. Бармина И.И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика, тактика ведения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
6. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin. Endocrinol. Metab. 2011; (96): 273–288.
7. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty – prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder // J Psychopharmacol. 2008; (22): 82–88.
8. Montejo A. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia // European Neuropsychopharmacology. 2008; (18): 109–115.
9. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum Psychopharmacol. 2010 Jun; 25 (4): 281–97.
10. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment // J Clin Psychiatry. 2004 Nov; 65 (11): 1491–8.
11. Kinon B, Gilmore J, Liu H, et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // Psychoneuroendocrinology. 2003 Apr; 28 (2): 69–82.
12. Johnsen E, Kroken R, Abaza M, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // J Clin Psychopharmacol. 2008 Dec; 28 (6): 686–90.

13. Bushe C, Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics // J Psychopharmacol. 2007 Sep; 21 (7): 768–73.
14. Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // Drugs. 2004; 64 (20): 2291–314.
15. Shubulade S, Michael J, Robin M, et al. The Effects of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis // Journal of Clinical Psychopharmacology. 2002; 22 (2): 109–14.
16. Warrick J. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2011 Oct; 45 (10): 830–837.
17. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Quetiapine Is Not Associated with Increase in Prolactin Secretion in Contrast to Haloperidol // Archives of Medical Research. 2002 Nov-Dec; 33 (6): 562–565.
18. Kinon B, Gilmore J, Liu H, et al. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // Psychoneuroendocrinology. 2003 Apr; 28 (2): 55–68.
19. David S, Taylor C, Kinon B. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // Clin Ther. 2000 Sep; 22 (9): 1085–96.
20. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // J Clin Psychiatry 2005 Jun; 66 (6): 761–7.
21. Perez-Iglesias R, Mata I, Martinez-Garcia O, et al. Long-Term Effect of Haloperidol, Olanzapine, and Risperidone on Plasma Prolactin Levels in Patients With First-Episode Psychosis // J Clin Psychopharmacol. 2012 Dec; 32 (6): 804–808.
22. Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study // Schizophr Res. 2009 Feb; 107 (2-3): 218–22.
23. Bushe C, Shaw M, Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia // J Psychopharmacol 2008 22: 46.
24. Bushe C, Yeomans D, Floyd T, et al. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // J Psychopharmacol. 2008 Mar; 22 (2 Suppl): 56–62.
25. Jung DU, Sea YS, Park JH, et al. The prevalence of hyperprolactinemia after long-term haloperidol use in patients with chronic schizophrenia // J Clin Psychopharmacol JC (2005) 25: 613–61526.
26. A. Riecher-Rössler, J.K. Rybakowski, M.O. Pflueger, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic naive patients with first episode psychosis // Psychologial Medicine. June 2013, p. 1–12.

Epidemiological characteristics of antipsychotic-induced hyperprolactinemia

O. Yunilainen¹, E. Starostina², L. Dzeranova¹, G. Kolesnikova¹, N. Goncharov¹, E. Rytik³, G. Kudrjashkina³, E. Tulinzeva³, L. Kesselman³, P. Baranov⁴, I. Dedov¹

¹Federal Research Centre of Endocrinology, Moscow

²MV Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow

³Psychiatric clinical hospital № 1, Moscow

⁴Russian medical academy of postgraduate education, Moscow

Antipsychotic-induced hyperprolactinemia (AIH) is widespread in psychiatry. AIH found by screening is prevalent than that diagnosed at referral. AIH risk factors are female sex, younger men, acute psychosis. Risperidone, sulpiride, amisulpride are most prolactin-elevated drugs both in men and women. In women AIH is more associated with thioridazine, periciazine, trifluoperazine.

Keywords: hyperprolactinemia, prolactin, schizophrenia, psychiatric disorder, antipsychotic, risperidone, sulpiride, amisulpride, clozapin, quetiapine.