

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЕМОМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

О. А. Юнилайнен, И. В. Доровских

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства
здравоохранения РФ, ФГКУ «1586 ВКГ» Министерства обороны РФ

Гиперпролактинемия, индуцированная лекарственными препаратами, – наиболее частая разновидность повышения пролактина среди всех неопухолевых случаев гиперпролактинемии [17].

Нейролептики, в большинстве своём, чаще других лекарственных препаратов вызывают повышение уровня пролактина [47, 54].

Секреция пролактина аденогипофизом регулируется дофаминергическими нейронами гипоталамуса. Один из основных механизмов действия нейролептиков – блокада дофаминовых рецепторов головного мозга. За счёт блокады D_2 рецепторов аденогипофиза нейролептики устраняют ингибирующее влияние дофамина на выработку пролактина [76]. Ранее предполагалось, что причиной повышения уровня пролактина у пациентов с психическими расстройствами является нарушение обмена нейромедиаторов, обусловленное самим психическим расстройством. Однако, при исследовании уровня пролактина у пациентов с психическими расстройствами, не получающих медикаментозную терапию, показатели пролактина не отличались от таковых у здоровых лиц [23, 44]. По всей видимости, гиперпролактинемия у пациентов с психическими расстройствами, принимающих психотропную терапию, в подавляющем большинстве случаев обусловлена ятрогенным воздействием, а не основным заболеванием.

Распространённость гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков (ГАН). Истинная распространённость ГАН до сих пор не установлена. Предполагается, что чаще всего этот показатель в литературных данных является заниженным [47], так как в большинстве случаев регистрация ГАН происходит по обращаемости, то есть при наличии у больного жалоб, характерных для повышения пролактина. Однако нередко ГАН протекает бессимптомно как у мужчин, так и у женщин. В частности, в исследовании E.Johnsen и соавт. бессимптомное течение ГАН отмечалось в 49% случаев [27].

В литературе представлены различные данные о распространённости ГАН – в большинстве работ показатели получены путём скринингового обследования (таблица).

ГАН чаще встречается у женщин, чем у мужчин [2, 36], причём к развитию ГАН более склонны женщины репродуктивного возраста, хотя эти данные могут объясняться тем, что у женщин в постменопаузе гиперпролактинемия не вызывает таких симптомов как нарушение менструального цикла, заставляющих пациентку обращаться к врачу [47, 56]. Однако в некоторых исследованиях проводилось скрининговое обследование пациенток репродуктивного и постменопаузального возраста – распространённость ГАН у последних была ниже в 2,3 раза [35].

Распространённость ГАН

Исследование	Распространённость ГАН		
	Суммарная	Среди женщин	Среди мужчин
E.Johnsen, R.Kroken, 2008 [27]	39%		
C.Bushe, M.Shaw, 2007 [9]	38%	52%	26%
V.Frighi, M.T.Stephenson, 2011 [19]	45%	47%	44%
C.Bushe, D.Yeomans, 2008 [11]	33%	47,3%	17,6%
B.Kinon, J. Gilmore, H.Liu, U.Halbreich, 2003 [35]	48,5%	59%	42,4%
J.Montgomery, E.Winterbottom, 2004 [56]		67%	70%
P.Haddad, A.Wieck, 2004 [23]		60%	40%
S.Smith, M.Wheeler, 2002 [71]		75%	34%
C.Bushe, J.Sniadecki, 2010 [10]		75%	34%

Анализ нейролептиков по степени влияния на уровень пролактина. Что касается влияния различных нейролептиков на уровень пролактина, то литературные данные представляются неполными и противоречивыми [17, 55, 76]. Согласно большинству публикаций, ГАН чаще встречается при терапии типичными нейролептиками, чем атипичными [47, 56]. Исключение составляют рисперидон и амисульприд, которые сопровождаются ГАН с той же частотой, что и типичные нейролептики [47].

Типичные нейролептики константно связываются с D₂ рецепторами на протяжении 24 часов после приёма, причём более прочно, чем сам дофамин.

По влиянию типичных нейролептиков на уровень пролактина в литературе существует относительно меньше данных, чем по атипичным, – возможно это связано с недостаточным внедрением в клиническую практику лабораторных методов исследования пролактина в эру широкого применения типичных нейролептиков.

40–90% пациентов, длительное время принимающих бутирофеноны и фенотиазины, демонстрируют стойкое повышение уровня пролактина [47, 54]. Так, приём фенотиазинов приводил к повышению уровня пролактина у мужчин в 3,2 раза, у женщин – в 3,8 раз от исходного уровня. Терапия тиоридазином приводит к более выраженной гиперпролактинемии (вплоть до 5-кратного повышения) [29], чем лечение хлорпромазином или трифлуоперазином [51]. Галоперидол в большей степени вызывает гиперпролактинемия, чем атипичные нейролептики, за исключением рисперидона и амисульприда [42].

В отличие от типичных, атипичные нейролептики блокируют D₂ рецепторы на более короткий период, и через 24 часа после приёма большинство рецепторов свободно от нейролептика [67]. Именно прерывистый характер блокады D₂ рецепторов атипичными нейролептиками может объяснять факт самопроизвольной нормализации уровня пролактина с течением времени.

Считалось, что в наибольшей степени уровень пролактина повышает рисперидон, по сравнению с остальными существующими нейролептиками. D.Kleinberg и соавт. проанализировали данные двух масштабных многоцентровых исследований, соответственно, у 841 пациента (259 жен. и 582 муж.) и у 1 884 пациентов (554 жен. и 1 330 муж.). Рисперидон оказался в большей степени ассоциирован с ГАН [39], чем галоперидол: приём рисперидона сопровождается ГАН более чем у 60% женщин и у 40% мужчин [38].

В систематическом обзоре K.Komossa и соавт. также показано, что рисперидон больше ассоциирован с ГАН, чем клозапин, оланзапин, кветиапин и zipрасидон (по амисульприду и сертиндолу данных не представлено) [41].

Наиболее выраженную ГАН на фоне приема рисперидона подтвердили и E.Johnsen и соавт. (сред-

ний уровень составил 1 250,8 мЕд/л при верхней границе нормы 360 мЕд/л), в то время как в группе оланзапина повышение пролактина было выражено умеренно (483,0 мЕд/л), а в группе zipрасидона – незначительно (379,6 мЕд/л). В группах кветиапина и арипипразола уровень пролактина находился в пределах референсных значений (236,2 мЕд/л и 70,0 мЕд/л соответственно) [28].

В другом исследовании E.Johnsen и соавт. повышение пролактина отмечалось у 81% пациентов, принимавших рисперидон, у 35% – принимавших оланзапина, у 29% – принимавших zipрасидон, и у 38% больных на типичных нейролептиках. Среди пациентов, принимавших кветиапин, арипипразол и клозапин, случаев гиперпролактинемии не было [27]. S.David и соавт. приводят результаты крупного сравнительного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования трех препаратов – галоперидола, рисперидона и оланзапина. Рисперидон приводил к более выраженной гиперпролактинемии, чем галоперидол и оланзапин. В свою очередь, галоперидол сильнее повышал уровень пролактина, чем оланзапин [16]. Более частое развитие ГАН при лечении рисперидоном (89%), чем оланзапином (24%), а также отсутствие ГАН в группе клозапина подтвердили и K.Melkersson и соавт. [50]. Другие авторы согласны, что наибольший процент ГАН отмечается на фоне терапии рисперидоном, а годичный курс лечения и оланзапином, и галоперидолом не сопровождается повышением уровня пролактина [62].

Более поздние исследования указывают, однако, что наибольшая распространенность ГАН характерна не только для рисперидона (55–72%), но и амисульприда (89–100%) [11, 19].

Л.Н.Горобец и соавт. исследовали уровень пролактина методом скрининга у 223 пациентов, длительно принимавших атипичные нейролептики. ГАН отмечалась у 21,5% пациентов в группе рисперидона, у 3,5% – в группе оланзапина, у 4,4% – в группе кветиапина, у 39,9% – в группе амисульприда, в группе клозапина случаев ГАН не было выявлено [1].

У женщин приём zipрасидона ассоциирован с большим повышением уровня пролактина, по сравнению с оланзапином, а у мужчин эти различия отсутствуют [80].

K.Komossa и соавт. приводят результаты анализа 50-ти рандомизированных исследований с участием 9 476 пациентов по сравнению эффективности и безопасности оланзапина с другими атипичными нейролептиками. Показано, что оланзапин чаще ассоциирован с ГАН, чем арипипразол, клозапин и кветиапин, но меньше, чем рисперидон. Полученные результаты отличаются от большинства работ по влиянию оланзапина на уровень пролактина [40]. Есть данные, что приём оланзапина сопровождается лишь транзиторной гиперпролактинемией в течение первых нескольких недель [75].

С. Bushe и соавт. оценивали уровень пролактина в начале терапии оланзапином и кветиапином. В группе оланзапина ГАН отмечалась у 32,9% пациентов, в группе кветиапина – у 31,4% [78]. В другом исследовании ГАН отмечалась у 69% пациентов в группе рисперидона, у 100% – в группе амисульприда, у 6% – в группе оланзапина, у 5% – в группе клозапина и у 33% – в группе типичных нейролептиков [9]. Сходные результаты были получены при анализе 178 пациентов: ГАН имела место у 8% пациентов в группе оланзапина, у 29% в группе кветиапина и отсутствовала в группе клозапина [11]. У пациентов с малой продолжительностью шизофрении (менее 5 лет) уровень пролактина через 8 недель терапии оланзапином или zipрасидоном не различался [22].

Терапия палиперидоном приводит к ГАН у пациентов обоего пола [59, 70], причём как у недавно заболевших, так и у хронических больных; уровень пролактина был достоверно выше у женщин с малой продолжительностью психического расстройства, по сравнению с хроническими пациентками [70], что подтверждает возможность транзиторной ГАН.

Приём кветиапина не ассоциирован с гиперпролактинемией [11, 19, 20, 24, 42]. Возможно, это объясняется тем, что кветиапин обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT_{2A}, и меньшей – к D₂ рецепторам.

Арипипразол – один из новейших атипичных нейролептиков, является частичным агонистом D₂ рецепторов. В большом количестве публикаций отмечено, что приём арипипразола не сопровождается ГАН у большинства пациентов [3, 30, 32, 46, 73].

По совокупности приведенных данных, можно сделать вывод, что в целом, рисперидон и амисульприд в наибольшей степени повышают уровень пролактина. В некоторых исследованиях частота ГАН при приёме амисульприда оказалась выше, чем при приёме рисперидона. Арипипразол, наоборот, характеризуется минимальным влиянием на уровень пролактина. Оланзапин, согласно большинству исследований, приводит к умеренной гиперпролактинемии, однако в некоторых работах частота ГАН при приеме оланзапина была невысокой. Относительно кветиапина приводятся также противоречивые данные – большинство авторов сообщают об отсутствии гиперпролактинемии на фоне приёма препарата, в то же время есть публикации о сравнительно большой частоте ГАН на фоне терапии кветиапином. Клозапин, практически во всех исследованиях, не приводит к ГАН.

Следует упомянуть, что в зарубежной литературе довольно часто нейролептики подразделяют на «пролактин-повышающие» препараты и «пролактин-сберегающие». К первым относятся типичные нейролептики, рисперидон, палиперидон и амисульприд. Ко вторым – клозапин, оланзапин, кветиапин, zipрасидон и арипипразол [37, 55].

Развитие толерантности к влиянию нейролептиков на уровень пролактина. Уровень пролактина, повышаясь в начале терапии некоторыми атипичными нейролептиками, самопроизвольно нормализуется при приёме препаратов в течение периода от 2 недель до 1 года лечения [8, 34, 48]. Описаны случаи снижения выраженности гиперпролактинемии через 5 лет приема рисперидона [18]. Предполагается, что это связано с развитием толерантности дофаминергической системы гипоталамо-гипофизарной области. В то же время, прием типичных нейролептиков чаще вызывает относительно стойкое повышение пролактина [64].

Клинические проявления ГАН. Клинические проявления идиопатической и опухолевой гиперпролактинемии хорошо изучены и известны клиницистам, тогда как относительно клинических проявлений ГАН остаётся большое число нерешённых вопросов [79]. Это связано с тем, что причинами ряда симптомов (таких, например, как снижение полового влечения или прибавка массы тела) может служить как повышение уровня пролактина, так и влияние психотропных препаратов, и само психическое расстройство, причем разграничить одну причину от другой крайне трудно. Нерешенным остается и вопрос, насколько клинические проявления гиперпролактинемии являются значимыми и ухудшают качество жизни пациентов с психическими расстройствами? В связи с этим, клинические подходы к данной проблеме являются предметом дискуссии. В частности, было поставлено под сомнение утверждение, что ГАН непосредственно вызывает нарушения менструального цикла и гипогонадизм у женщин.

Нарушения менструального цикла. Подчеркивается, что существует крайне ограниченное число работ, посвящённых взаимосвязи ГАН с нарушениями менструального цикла у женщин.

В ряде работ, проведённых в эру до начала использования нейролептиков, было показано, что у женщин с шизофренией или аффективными расстройствами достаточно часто отмечается аменорея (18%) и другие нарушения менструального цикла (31%), что достоверно выше, чем у женщин, не страдающих психическими расстройствами [66].

У женщин с психическими расстройствами, длительно принимающих типичные нейролептики, отмечается высокая распространённость нарушений менструального цикла – от 45 до 78% [23, 48, 72].

При изучении менструальной функции женщин, страдающих психическими расстройствами на терапии нейролептиками, с повышенным и с нормальным уровнем пролактина, была выявлена высокая частота нарушений менструального цикла, вне зависимости от уровня пролактина [13, 27, 35, 48].

Е. Johnsen и соавт. также не выявили ассоциации между ГАН и нарушениями менструального цикла [8].

В мета-анализе, проведенном A.Ouwehand и соавт., подчеркивается отсутствие доказательств взаимосвязи ГАН и высокой частоты нарушений менструального цикла у пациенток с шизофренией [61]. Вместе с тем, существуют данные о корреляции между нарушениями менструального цикла и тяжестью психического расстройства, независимо от уровня пролактина [63].

Однако был получен и ряд противоположных данных. Так, P.Malik и соавт. показали сильную корреляцию между ГАН на фоне приема амисульприда и нарушениями менструального цикла [49].

Таким образом, в большинстве исследований отсутствуют доказательства взаимосвязи ГАН и нарушений менструального цикла у женщин с психическими расстройствами.

Галакторея отмечается у 10–100% женщин, принимавших типичные нейролептики [6, 77].

При приеме типичных нейролептиков галакторея имела место у 32% пациенток, вероятность галактореи была выше у пациенток, у которых в анамнезе были беременности [43].

Роль ГАН в развитии избыточной массы тела и ожирения. Работ, посвященных взаимосвязи ГАН и развития ожирения при приеме нейролептиков, крайне недостаточно. В большинстве публикаций утверждается, что ГАН не способствует прибавке веса и развитию ожирения. Так, в исследовании M.Neovius и соавт. прибавка в весе в группе 215 пациентов с психическими расстройствами на фоне приема рисперидона в течение пяти лет не коррелировала с уровнем пролактина [58]. J.Eberhard и соавт. исследовали влияние пролактина при приеме рисперидона в группе 218 пациентов (128 муж. и 90 жен.). Не было получено взаимосвязи между ГАН, прибавкой веса и развитием ожирения [18].

Однако, T.Baptista и соавт., обследовав 105 стационарных и 122 амбулаторных пациентов, принимавших атипичные нейролептики, выявили положительную корреляцию между уровнем пролактина и индексом массы тела в группе амбулаторных пациентов мужского пола ($p=0,03$) [5].

ГАН и половые гормоны. Литературные данные относительно влияния ГАН на уровень половых гормонов представляются противоречивыми. Так, у 67 амбулаторных больных шизофренией, получавших типичные нейролептики, отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнями пролактина и половых гормонов – эстрадиола и прогестерона – у женщин репродуктивного возраста. При сравнении пациенток с ГАН и с нормальным уровнем пролактина значимые различия были получены только в отношении уровня эстрадиола ($p<0,05$) [72]. О корреляции ГАН с гипогонадизмом у женщин сообщает также V.O'Keane и соавт. [60]. В некоторых работах сообщается о значимом снижении уровня гонадотропинов у пациентов с ГАН по сравнению с нормальным уровнем про-

лактина [37]. Значимое снижение уровня прогестерона ($p=0,003$) выявлено в группе пациенток с ГАН репродуктивного возраста, получавших рисперидон, по сравнению с теми, у кого уровень пролактина оставался в пределах референсных значений [35]. Тем не менее, есть ряд исследований, где не было выявлено взаимосвязи ГАН с гипогонадизмом у женщин [7, 13, 35].

Данные, касающиеся взаимосвязи ГАН с гипогонадизмом у мужчин, также противоречивы. Например, у 171 пациента с психическими расстройствами, принимавшими типичные нейролептики, в группе ГАН уровень тестостерона был достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина ($p=0,02$) [35]. Тем не менее, существуют работы, где отсутствует взаимосвязь между ГАН и снижением уровня тестостерона у мужчин [31, 72].

Роль ГАН в развитии сексуальной дисфункции. Нарушения сексуальной функции широко распространены у пациентов с психическими расстройствами. Данное нарушение значительно снижает комплаентность пациентов к психотропной терапии и имеет многофакторную природу. Литературные сведения относительно роли ГАН в развитии сексуальной дисфункции являются противоречивыми.

Есть сообщения, что ГАН приводит к ослаблению сексуального влечения у мужчин [65], а также служит предиктором нарушений эрекции и эякуляции [49]. Взаимосвязь ГАН с нарушением сексуальной функции у мужчин, получавших рисперидон, подчеркивает также P.Nakonezny и соавт. – выявлена значимая положительная корреляция между уровнем пролактина и суммарным баллом Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX), а также между следующими подшкалами ASEX: сила полового влечения, сексуальное возбуждение, эректильная функция [57]. Нейролептики, в большей степени ассоциированные с ГАН – оланзапин, рисперидон, галоперидол, клозапин и тиоридазин, чаще вызывают сексуальные нарушения (40–60%), тогда как препараты с минимальным влиянием на уровень пролактина – кветиапин, zipрасидон и арипипразол, сопровождаются невысокой частотой сексуальных нарушений (16–27%) [68].

Наряду с этим, существует большое число публикаций, где взаимосвязь между ГАН и сексуальной дисфункцией не была выявлена [18, 26–28, 42, 78, 81].

Таким образом, сделать однозначный вывод о роли ГАН в развитии сексуальной дисфункции у пациентов с психическими расстройствами, длительно принимающих нейролептики, не представляется возможным.

Влияние ГАН на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Показано, что риск перелома шейки бедра выше в 2,6 раз у пациентов, которые принимают «пролактин-повышающие» нейролептики (типичные нейролептики и рисперидон)

по сравнению с общей популяцией. Приём данных препаратов признан независимым фактором перелома шейки бедра [25].

Взаимосвязь между ГАН и снижением МПКТ подчёркивается и в других работах [25, 53].

P.Haddad и соавт. рекомендуют выполнять рентгеновскую денситометрию костной ткани для исключения остеопороза в случае отсутствия менструаций в течение года на фоне ГАН [23]. С другой стороны, у мужчин взаимосвязи между ГАН и снижением МПКТ не было выявлено [31].

Роль ГАН в развитии аденом гипофиза. Предполагается, что некоторые нейролептики могут быть ассоциированы с увеличением риска развития аденом гипофиза. При анализе данных FDA (базы регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов), выявлена ассоциация между типом нейролептика, сообщениями об аденоме гипофиза, частотой ГАН и галактореи. Были проанализированы 7 препаратов – арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зипрасидон и галоперидол. Наибольшая частота аденом гипофиза отмечалась при приёме рисперидона, затем следовал галоперидол, минимальная частота сообщений об аденоме гипофиза была у зипрасидона и оланзапина. Частота ГАН и галактореи также была максимальной при приёме рисперидона [74].

Для уточнения влияния ГАН на риск появления аденомы гипофиза необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Методы коррекции ГАН. Существует несколько общепринятых стратегий коррекции ГАН – снижение дозы нейролептика, смена препарата на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина, и добавление к психотропной терапии агонистов дофаминовых рецепторов.

Многие авторы отмечают значимое уменьшение уровня пролактина и/или исчезновение клинической симптоматики ГАН при замене нейролептика на оланзапин [24], кветиапин [33, 43], клозапин [21].

Один из методов коррекции ГАН – добавление к исходной психотропной терапии арипипразола. 56 пациентов с ГАН при приёме галоперидола были разделены на две группы – в первой дополнительно был назначен арипипразол, во второй – продолжена терапия галоперидолом. Через 8 недель в первой группе у 88,5% пациентов отмечалась нормализация уровня пролактина, тогда как во второй группе – всего у 3,6% [69].

У 27 пациентов проводилась коррекция терапии с назначением арипипразола (в ряде случаев арипи-

разол назначался как дополнение к исходному нейролептику – с уменьшением дозы последнего). Коррекция терапии сопровождалась значимым снижением уровня пролактина через 12 недель, повышением либидо у пациентов обоего пола, уменьшением нарушений эрекции и эякуляции у мужчин [52].

M.Byerly и соавт. обследовали 269 пациентов – 105 исходно принимали рисперидон, 164 – оланзапин, с последующей заменой на арипипразол у всех пациентов. В случае ГАН уровень пролактина нормализовался через 1 неделю после назначения арипипразола и оставался в пределах референсных значений на протяжении восьми недель терапии [12].

Прием бромокриптина в течение 8 недель в дозах от 2,5 до 10 мг в сутки 60 пациентками с ГАН приводил к значимому снижению уровня пролактина без обострения психического расстройства [45].

Терапия бромокриптином (1,25–8,75 мг в сутки) в течение 3-х месяцев у 25 женщин с ГАН не приводила к ухудшению психического состояния [6].

У 19 пациентов с психическими расстройствами и с ГАН на фоне рисперидона назначался каберголин в дозе 0,125–0,25 мг в неделю, сроком на 8 недель. Отмечалось значимое снижение уровня пролактина ($p < 0,05$), у 11 пациентов исчезли клинические проявления ГАН, психическое состояние не ухудшилось ни в одном случае [14].

Имеющиеся в литературе данные ограничиваются крайне небольшой продолжительностью приема каберголина, которая очевидно недостаточна для оценки частоты возможных обострений на фоне его приема.

Заключение

Таким образом, анализ литературы показывает, что проблема ГАН является более распространённой, чем принято считать, и заслуживает внимания как психиатров, так и эндокринологов. Своевременное выявление и коррекция ГАН, возможно, будет способствовать комплаентности пациентов с психическими расстройствами к психотропной терапии, к улучшению их соматического состояния и повышению качества жизни. Назначение психотропной терапии, по возможности со стороны психического состояния, с учётом влияния нейролептиков на уровень пролактина позволит предотвратить данное эндокринное расстройство – в этом отношении заслуживают внимания препараты с низкой частотой ГАН или не вызывающие гиперпролактинемию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. М.: Медпрактика-М, 2007.
2. Aichhorn W., Whitworth A.B., Weiss E.M. et al. Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics // *Nervenarzt*. 2007. Vol. 78, N 1. P. 45–52.
3. Argo T.R., Carnahan R.M., Perry P.J. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug // *Pharmacotherapy*. 2004. Vol. 24, N 2. P. 212–228.
4. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol // *Arch. Med. Res.* 2002. Vol. 33, N 6. P. 562–565.
5. Baptista T., Lacruz A., Meza T. et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? // *Can. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 46, N 9. P. 829–834.
6. Barszcz Z., Mucha S., Rabe-Jabłońska J. The assessment of the mental

- state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine // *Psychiatr. Pol.* 2008. Vol. 42, N 4. P. 595–607.
7. Bergemann N., Mundt C., Parzer P. et al. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 73, N 2–3. P. 357–366.
 8. Brown W.A., Laughren T.P. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics // *Psychiatr. Res.* 1981. Vol. 5, N 3. P. 317–322.
 9. 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. Vol. 21, N 7. P. 768–773.
 10. Bushe C., Sniadecki J., Bradley A.J., Poole Hoffmann V. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24, N 7. P. 1001–1009.
 11. Bushe C., Yeomans D., Floyd T., Smith S.M. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22, Suppl. 2. P. 56–62.
 12. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V. et al. 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. Vol. 107, N 2–3. P. 218–222.
 13. Canuso C., Goldstein J., Wojcik J. et al. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatr. Res.* 2002. Vol. 111. P. 11–20.
 14. Carvalho M., Góis C. Hyperprolactinemia in mentally ill patients // *Acta Med. Port.* 2011. Vol. 24, N 6. P. 1005–1012.
 15. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S.M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65, N 2. P. 187–190.
 16. David S., Taylor C., Kinon B., Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // *Clin. Ther.* 2000. Vol. 22, N 9. P. 1085–1096.
 17. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 273–288.
 18. Eberhard J., Lindström E., Holstad M., Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 268–276.
 19. Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A. et al. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability // *Br. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 199. P. 289–295.
 20. Goldstein J., Jeffrey M. Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic // *Drugs Today.* 1999. Vol. 35, N 3. P. 193–210.
 21. Goodnick P.J., Rodriguez L., Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels // *Expert Opin. Pharmacother.* 2002. Vol. 3, N 10. P. 1381–1391.
 22. Grootens K.P., van Veelen N.M., Peuskens J. et al. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 2. P. 352–361.
 23. Haddad P., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* 2004. Vol. 64, N 20. P. 2291–2314.
 24. Hamner M., Arvanitis L., Miller B. et al. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636) // *Psychopharmacol. Bull.* 1996. Vol. 32, N 1. P. 107–110.
 25. Howard L., Kirkwood G., Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 190. P. 129–134.
 26. 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, N 3. P. 361–367.
 27. Johnsen E., Kroken R., Abaza M. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 28, N 6. P. 686–690.
 28. Johnsen E., Kroken R., Løberg E. et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in male // *Psychotic Inpatients: A Cross-Sectional Study. Advances in Urology.* 2011. Article ID 686924, 6 pages.
 29. Johnson G.F., Hunt G.E. The effect of thioridazine on prolactin levels in acutely schizophrenic patients: challenge-dose and steady-state levels // *Aust. NZ J. Psychiatry.* 1980. Vol. 14, N 2. P. 127–131.
 30. Kanba S., Kawasaki H., Ishigooka J. et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study) // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 30.
 31. Kaneda Y. The impact of prolactin elevation with antipsychotic medications on subjective quality of life in patients with schizophrenia // *Clin. Neuropharmacol.* 2003. Vol. 26, N 4. P. 182–184.
 32. Keck P.E.Jr., Marcus R., Tourkodimitris S. et al. Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160, N 9. P. 1651–1658.
 33. Keller R., Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia // *Neurol. Sci.* 2002. Vol. 23, N 5. P. 233–235.
 34. Kim E.Y., Kim S.H., Lee N.Y. et al. Relationship between prolactin levels and subjective endocrine-related adverse effects in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with amisulpride // *Pharmacopsychiatry.* 2012. Vol. 45, N 2. P. 57–63.
 35. Kinon B., Gilmore J., Liu H., Halbreich U. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 55–68.
 36. Kinon B., Gilmore J., Liu H., Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. Vol. 28, Suppl. 2. P. 69–82.
 37. Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69, N 3. P. 385–391.
 38. Kleinberg D., Davis J., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19, N 1. P. 57–61.
 39. Kleinberg D., Davis J., de Coster R. et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999. Vol. 19, N 1. P. 57–61.
 40. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H. et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. Vol. 17, N 3. P. CD006654.
 41. Komossa K., Rummel-Kluge C., Schwarz S. et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 19, N 1. P. CD006626.
 42. Konarszewska B., Wołczyński S., Szulc A. et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. Vol. 34, N 1. P. 129–139.
 43. Kovács L., Kovács G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics // *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2006. Vol. 8, N 2. P. 61–66.
 44. Kuruvilla A., Srikrishna G., Peedicayil J. et al. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: correlation with positive and negative symptoms // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993. Vol. 8, N 3. P. 177–179.
 45. Lee M.S., Song H.C., An H. et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2010. Vol. 64, N 1. P. 19–27.
 46. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotics // *CNS Drugs.* 2004. Vol. 18, N 4. P. 251–267.
 47. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 25, N 4. P. 281–297.
 48. Magharious W., Goff D.C., Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1998. Vol. 27, N 3. P. 159–166.
 49. Malik P., Kemmler G., Hummer M. et al. and the EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 31, N 3. P. 274–280.
 50. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66, N 6. P. 761–767.
 51. Meltzer H.Y., Fang V.S. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1976. Vol. 33, N 3. P. 279–286.
 52. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J. et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22, N 3. P. 244–253.
 53. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65, N 12. P. 1607–1618.
 54. Molitch M. Medication-induced hyperprolactinemia // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80, N 8. P. 1050–1057.
 55. Montejo A. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008. Vol. 18. P. S109–S115.
 56. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M. et al. Prevalence of

- hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65, N 11. P. 1491–1498.
56. Nakonezny P., Byerly M., Rush A. 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, N 3. P. 203–216.
 57. Neovius M., Eberhard J., Lindström E., Levander S. Weight development in patients treated with risperidone: a 5-year naturalistic study // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. Vol. 115, N 4. P. 277–285.
 58. Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone palmitate for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 13, N 6. CD008296.
 59. O'Keane V., Meaney A.M. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 25, N 1. P. 26–31.
 60. Ouweland 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, N 10. P. 861–868.
 61. Pérez-Iglesias R., Mata I., Martínez-García 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. Vol. 32, N 6. P. 804–808.
 62. Prentice D., Deakin J. Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women // *Schizophr. Res.* 1992. Vol. 6. P. 114.
 63. Rao M.L., Brown W.A. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients // *Psychopharmacology*. 1987. Vol. 93, N 2. P. 237–242.
 64. Rettenbacher M., 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, N 6. P. 711–715.
 65. Ripley H.S., Papanicolaou G.N. The menstrual cycle with vaginal smear studies in schizophrenia, depression and elation // *Am. J. Psychiatry*. 1941. Vol. 98. P. 567–573.
 66. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // *Can. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 47, N 1. P. 27–38.
 67. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 130–140.
 68. Shim J., Shin J., Kelly D. et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164, N 9. P. 1404–1410.
 69. Sliwa J.K., Bossie C.A., Fu D.J. et al. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012. Vol. 8. P. 375–385.
 70. Smith S., Wheeler M., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005. Vol. 22, N 2.
 71. Smith S., Wheeler M.J., Murray R., O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22, N 2. P. 109–114.
 72. Swainston Harrison T., Perry C. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs*. 2004. Vol. 64, N 15. P. 1715–1736.
 73. Szafrman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26, N 6. P. 748–758.
 74. Turrone P. Prolactin response with typical and atypical antipsychotics. National Library of Canada, 2000.
 75. Walters J., Jones I. Clinical questions and uncertainty – prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 82.
 76. Wesselmann U., Windgassen K. Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* 1995. Vol. 91. P. 152–155.
 77. Westheide J., Cvetanovska G., Albrecht C. et al. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone // *J. Sex Med.* 2008. Vol. 5, N 12. P. 2816–2826.
 78. Wieck A., Haddad P. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review // *Br. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 182. P. 199–204.
 79. Wu X.L., Wang J.H., Hu S.H., Tao J. Serum prolactin levels and the acute-phase efficacy in drug-naïve schizophrenia treated with ziprasidone and olanzapine (translated version) // *East Asian Arch. Psychiatry*. 2012. Vol. 22, N 1. P. 7–11.
 80. Yasui-Furukori N., Fujii A., Sugawara N. et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics // *Hum. Psychopharmacol.* 2012. Vol. 27, N 1. P. 82–89.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЕМОМ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

О. А. Юнилайнен, И. В. Доровских

Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков (ГАН), широко распространена в психиатрической практике. Данное нарушение чаще встречается у женщин репродуктивного возраста. По степени влияния нейролептиков на уровень пролактина можно выделить «пролактин-повышающие» препараты и «пролактин-сберегающие». Есть данные, что ГАН вызывает нарушения менструального цикла, галакторею и гипогонадизм у женщин,

тогда как у мужчин проявляется преимущественно нарушениями сексуальной функции. С целью коррекции ГАН рекомендуется замена нейролептика на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина, с учётом психического состояния, а также добавление к терапии агонистов дофаминовых рецепторов.

Ключевые слова: нейролептики, пролактин, гиперпролактинемия, шизофрения, агонисты дофаминовых рецепторов.

HYPERPROLACTINEMIA CAUSED BY THE USE OF NEUROLEPTICS

O. A. Yunilainen, I. V. Dorovskikh

Hyperprolactinemia caused by the use of neuroleptics (HCN) happens to be a common adverse effect of psychiatric treatment. This problem occurs more frequently in women of child-bearing age. The neuroleptics can be divided into two groups – according to their effect on the prolactin level – specifically, ‘prolactin increasing’ and ‘prolactin preserving’ ones. According to literary data, the HCN leads to disordered menstrual cycle, galactorrhea and hypogonadism in women,

and predominantly impaired sexual function in men. For correction of this disorder, the authors recommend a change of the neuroleptic used for another one that does not increase the prolactin level so much – with regard for the mental condition of the patient – and adding to therapy dopamine agonists.

Key words: neuroleptics, prolactin, hyperprolactinemia, schizophrenia, dopamine agonists.

Юнилайнен Ольга Александровна – врач-эндокринолог ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, ФГКУ «1586 ВКГ» Министерства обороны РФ; e-mail: olga84J@yandex.ru

Доровских Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий психиатрическим отделением ФГКУ «1586 ВКГ» Министерства обороны РФ; e-mail: ig.dorovskikh@yandex.ru