

Синдром нейролептической гиперпролактинемии у амбулаторных больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином (достинексом)

В.С. Буланов, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ ФМИЦПН им. В.П. Сербского Минздрава России

РЕЗЮМЕ. Актуальность. Синдром нейролептической гиперпролактинемии (СНГП) связан с блокадой антипсихотиками D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области и наблюдается при проведении антипсихотической терапии в 4–95 % случаев (у женщин репродуктивного возраста в 42–93 %, а у мужчин – 42–47 % [1, 4, 7–10]). Изучение возможностей медикаментозной коррекции СНГП агонистами дофамина является важной задачей, однако их эффективность и особенности действия недостаточно изучены.

Материал и методы. Обследовано 122 амбулаторных пациента с диагнозом по МКБ-10 «шизофрения параноидная» (F.20), принимавших терапию антипсихотиками не менее 6 месяцев и давших информированное согласие. Из них было 26 (21,3 %) мужчин и 96 (78,7 %) женщин в возрасте от 16 до 55 лет. Средний возраст – $30,2 \pm 1,8$ лет (мужчины – $32,0 \pm 2,6$ года; женщины – $28,5 \pm 3,7$ лет). При выявлении повышенного уровня пролактина или наличия СНГП пациентам назначался стандартный курс коррекционной терапии каберголином (достинексом) с последующей оценкой его эффективности. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 7.

Результаты. Частота встречаемости СНГП варьировалась от 73,3 до 84,4 % в зависимости от варианта антипсихотической терапии. Оценка эффективности терапии каберголином показала следующие результаты: во всех терапевтических группах количество респондеров и частичных респондеров было значимо ($p < 0,01$) выше по сравнению с нонреспондерами. В группе антипсихотиков второго поколения количество нонреспондеров было выше, чем в остальных группах, а доля респондеров меньше, но она компенсировалась более высоким процентным показателем частичных респондеров.

Выводы. Терапия каберголином (достинексом) показала высокую эффективность (77,8–86,7 %) и безопасность при коррекции СНГП вне зависимости от различных комбинаций применяемых антипсихотических средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотическая терапия, гиперпролактинемия, каберголин.

КОНТАКТ: gorobetsln@mail.ru

Актуальность

Для обозначения гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими средствами используется термин «нейролептическая гиперпролактинемия» (НГП) или «синдром нейролептической гиперпролактинемии» (СНГП), если она сопровождается клинической симптоматикой. СНГП является широко распространенным побочным эффектом антипсихотических препаратов. Патогенетический механизм данного синдрома заключается в том, что антипсихотики вызывают блокаду D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной области, в результате чего происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, который в свою очередь оказывает ингибирующее действие на секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза, что и приводит к неконтролируемому усилению их секреторной активности. При этом препараты с высоким сродством к D_2 -рецепторам оказывают более выраженный эффект на секрецию пролактина, тогда как антипсихотики с низким сродством к этим рецепторам вызывают ее в меньшей степени или характеризуются ее полным отсутствием [1–5]. По данным ряда исследований, частота встречаемости СНГП при проведении антипсихотической терапии в целом колеблется в пределах 4–95 % случаев, причем у женщин репродуктивного возраста эти показатели составляют 42–93 %, а у мужчин – 42–47 % [1, 5, 7–10].

Учитывая механизм развития СНГП, в последние годы все больше внимания уделяют изучению медикаментозной коррекционной терапии агонистами дофамина – основного ингибитора секреции пролактина. К последним достижениям в области лечения гиперпролактинемии относится препарат 3-го поколения агонистов дофамина – каберголин, являющийся производным эрголина с высокоселективным, мощным и пролонгированным пролактинингибирующим действием [11, 12].

По данным зарубежных и отечественных исследований, эффективность терапии каберголином в отношении СНГП колеблется в пределах 63–85 % [13–20]. Отметим, что данные об эффективности коррекционной терапии каберголином, приводимые в литературе, основаны на изучении выборок больных, получавших монотерапию одним из антипсихотиков второго поколения (АВП) или галоперидолом. Вместе с тем практически отсутствуют исследования по коррекции СНГП у больных при терапии двумя и более антипсихотическими препаратами, а также при сочетании антипсихотиков и антидепрессантов.

Целью исследования было изучение частоты встречаемости СНГП у больных с параноидной шизофренией в процессе различных вариантов длительной антипсихотической терапии и оценка эффективности коррекционной терапии каберголином (достинексом).

Материалы, методы и дизайн исследования

В исследование включались больные с диагнозом «параноидная шизофрения» (F.20) по МКБ-10 в возрасте от 16 до 55 лет, находившиеся на динамическом диспансерном наблюдении и принимавшие стандартную (натуралистическую) назначаемую лечащим врачом терапию антипсихотическими препаратами не менее 6 месяцев, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлось наличие любого органического заболевания ЦНС, эндокринные заболевания, тяжелые формы соматических и гинекологических заболеваний, беременность и период лактации.

Для оценки частоты встречаемости НГП и СНГП было изучено 122 пациента, из них 26 (21,3 %) мужчин и 96 (78,7 %) женщин. Средний возраст обследованных больных составил $30,2 \pm 1,8$ лет (мужчины – $32,0 \pm 2,6$ года; женщины – $28,5 \pm 3,7$ лет). Согласно установленным критериям, больные направлялись в отдел психиатрической эндокринологии МНИИП – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России для проведения исследования уровня пролактина и консультации психоэндокринолога.

При выявлении повышенного уровня пролактина или наличия СНГП пациентам назначался стандартный курс коррекционной терапии каберголином (достинексом) с последующей оценкой эффективности терапии.

Параметры СНГП регистрировались на старте исследования (фон) и по окончании стандартного курса терапии. Клинико-эндокринологическое исследование проводилось с использованием специальной ранжированной карты обследования больных [1]. Эффективность корректирующей терапии оценивалась с учетом степени редукции клинико-эндокринных показателей (галакторея, нарушения менструального цикла – НМЦ, либидо, масса тела, нарушения пищевого поведения) и изменения уровня пролактина в сыворотке крови. К респондерам (R) относились больные с редукцией указанных параметров > 75 % или их нормализацией; к частичным респондерам (PR) – больные с редукцией параметров от 30 до 75 %; к нонреспондерам (NR) – больные с редукцией параметров < 30 % или ее отсутствием. Определение уровня содержания пролактина проводилось иммуноферментным методом на фотометре вертикального сканирования Multiscan Agent (Labsystems, Финляндия) с использованием реактивов фирмы «АлкорБио». В качестве нормативных показателей уровня пролактина в крови принималось: для женщин – 70–700 мМЕ/л; для мужчин – 50–500 мМЕ/л.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерной программы Statistica 7 с вычислением средних значений, стандартного отклонения от среднего, критерия Вилкоксона, критерия Манна – Уитни, критерия χ^2 . Исследование проводилось при поддержке компании «Пфайзер».

Результаты

Из 122 больных, составивших исследуемую выборку, 41 пациент находился на долечивании (33,6 %), 81 пациент (66,4 %) получал поддерживающую противорецидивную терапию. Антипсихотическая терапия больных включала антипсихотики первого поколения (АПП): трифлуоперазин, галоперидол, перфеназин, зуклопентиксол, флуфеназин; антипсихотики второго поколения (АВП): рисперидон, инекционный рисперидон длительного действия (микросферы), палиперидон, палиперидона пальмитат, сертиндол, амисульприд, клозапин, кветиапин, оланзапин. Препараты назначались как в виде монотерапии, так и в сочетанном виде. Кроме того, в ряде случаев в качестве аугментации больные получали антидепрессанты: пароксетин, флувоксамин, мirtазапин, эсциталопрам, клонипрамин и амитриптилин.

В дальнейшем для анализа влияния различных вариантов антипсихотической терапии на формирование НЭД было сформировано 4 группы: 1-я группа – 21 пациент (17,2 %) – терапия АПП; 2-я группа – 60 пациентов (49,18 %) – терапия АВП; 3-я группа – 14 пациентов (11,47 %) – применение двух или более антипсихотиков (АП) и 4-я группа – 27 пациентов (22,13 %) – сочетание антипсихотика и антидепрессанта (А + АД).

В целом нейроэндокринные дисфункции (НЭД) были выявлены у 113 пациентов, что составило 92,6 % общей выборки. Были диагностированы микропролактинома – 1 пациент, ожирение (ИМТ $> 30,0$) – 9 пациентов, избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9) – 11 пациентов, СНГП – 92 пациента, у 9 пациентов НЭД отсутствовали.

Таким образом, частота встречаемости СНГП в исследованной выборке больных составила 75,4 %. Средний фоновый уровень пролактина составил: у мужчин – $808,96 \pm 81,48$ мМЕ/л; у женщин – $1824,36 \pm 126,73$ мМЕ/л.

При анализе частоты формирования СНГП при различных вариантах терапии было выявлено значимое ($p < 0,01$) преобладание данного синдрома при терапии двумя и более АП (3-я группа) по сравнению с другими вариантами терапии (табл. 1).

Для коррекции СНГП всем 92 пациентам назначался каберголин (достинекс) в средней дозировке

Таблица 1. Частота формирования СНГП в исследуемых группах

Группы	АПП (n = 21)	АВП (n = 60)	ПП (n = 14)	А + АД (n = 27)
Частота формирования СНГП	n = 16 (75, 7 %)	n = 44 (73, 3 %)	n = 12 (84, 4 %)*	n = 20 (74 %)

* $p < 0,01$ – значимость межгрупповых различий (критерий χ^2).

0,77 ± 0,26 мг 1 раз в неделю. Средняя продолжительность терапии составила 1,3 ± 0,28 мес. Прекратили прием каберголина 14 пациентов: отказ без указания причины – 2 чел.; в связи с заменой АП – 8 чел.; в связи с финансовыми трудностями – 3 чел.; госпитализация – 1 чел. Таким образом, стандартный курс коррекции СНГП каберголином закончили 78 пациентов.

Оценка эффективности корректирующей терапии проводилась в каждой из выделенных групп. Пациенты в группах были сопоставимы по средним значениям дозировки каберголина и продолжительности коррекции.

Данные по сравнительной эффективности корректирующей терапии в выделенных группах представлены на рис. 1–4.

Результаты исследования показали, что эффективность (суммарные доли *R* и *PR*) корректирующей терапии каберголином при изученных вариантах основной терапии варьировалась в пределах 77,8–86,7 %. Как видно на рисунках, доля пациентов-*NR* была значимо ($p < 0,01$) больше, а доля пациентов-*R* – значимо ($p < 0,01$) меньше при терапии АВП по сравнению с другими вариантами терапии.

Анализ особенностей структурных характеристик клинических проявлений СНГП и уровней пролактина у пациентов в выделенных группах проводился как в целом по группам (фоновые показатели), так и с учетом эффективности корректирующей терапии и гендерного фактора (по окончании терапии). Динамические характеристики уровня пролактина представлены в табл. 2.

В 1-й группе СНГП был выявлен у 16 пациентов. Завершили курс стандартной корректирующей терапии каберголином 15 пациентов, из них 12 женщин (80 %) и 3 мужчины (20 %).

Структура и частота встречаемости клинической симптоматики СНГП до проведения коррекции имела следующие характеристики. Большинство пациентов (73,3%) отмечали снижение либидо (8 женщин и 3 мужчин). Повышение массы тела в среднем на 2,3 кг за 3 месяца, сопровождавшееся усилением аппетита, наблюдалось в 46,6 % случаев (6 женщин и 1 мужчина). Аменорея была диагностирована в 30 % случаев, а олигоменорея – в 26,6 %. Галакторея как единственный патогномичный симптом СНГП встречалась только у женщин (26,6 % случаев). Снижение эректильной функции отмечалось в 13,3 %, а нарушение эякуляции – в 6,6 % случаев. Фоновые уровни пролактина были значимо ($p < 0,01$) выше у женщин по сравнению с мужчинами (1571 ± 322 и $859,7 \pm 240$ мМЕ/л соответственно).

Среди пациентов-*R* в этой группе преобладали женщины (7 женщин и 1 мужчина). К окончанию стандартного курса коррекции уровень пролактина у пациентов значимо ($p < 0,01$) снизился и достиг нормативных показателей (см. табл. 2), а клиническая симптоматика СНГП полностью редуцировалась за исключением одной пациентки, у которой сохранялся повышенный аппетит. Побочные эффекты каберголина отмечались у двух пациенток в виде тошноты. К концу 1-й недели коррекционной терапии данные проявления полностью редуцировались.

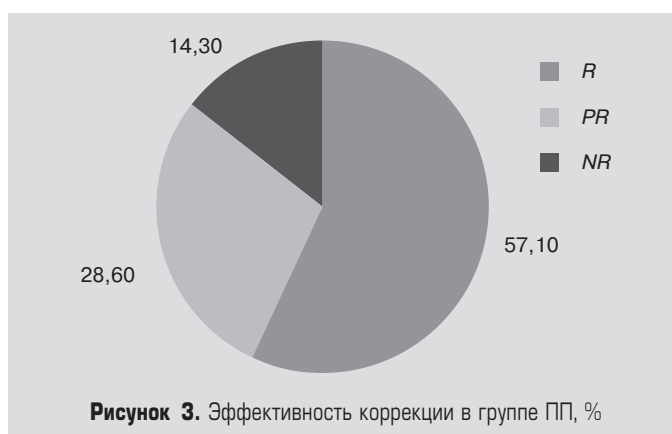
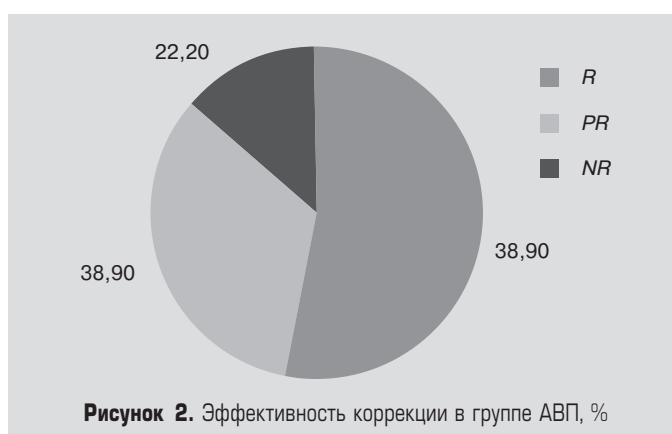
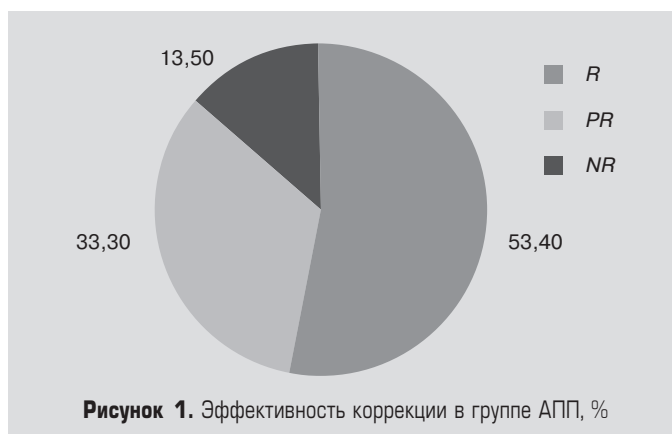


Таблица 2. Динамика уровня пролактина в исследуемых группах с учетом эффективности терапии и гендерного фактора

Подгруппа	Пол	АПП		АВП		ПП		А + АД	
		Фон	После курса	Фон	После курса	Фон	После курса	Фон	После курса
R	М	658	116	1365 ± 186	462 ± 34*	536	229	560	275
	Ж	1318 ± 376	407 ± 67*	2565 ± 403**	643 ± 87*	2247 ± 104	623 ± 39	1473 ± 883	441 ± 158*
PR	М	–	–	1657 ± 219	872 ± 181*	–	–	–	–
	Ж	1901 ± 214	985 ± 164*	2794 ± 679**	1408 ± 144*	2218,75 ± 87,76	1381 ± 279	2215 ± 297	1157 ± 108
NR	М	1076 ± 97	1156 ± 158	2162 ± 173	2291 ± 45	–	–	–	–
	Ж	–	–	3088 ± 679	2528 ± 348	1147	1821	1955 ± 256	1624 ± 174

* $p < 0,01$ – значимость внутригрупповых различий (критерий Вилкоксона).** $p < 0,01$ – значимость межгрупповых различий (критерий Манна – Уитни).

Подгруппу *PR* составили 5 женщин, у которых к концу терапии отмечалось значимое снижение уровня пролактина ($p < 0,01$), вместе с тем показатели гормона находились выше референтных значений (см. табл. 2). Остаточная симптоматика СНГП была представлена у одной пациентки галактореей, у другой – повышенным аппетитом. Гипотензивный эффект каберголина в течение первых двух недель приема препарата обнаружен у одной пациентки (АД снизилось до 90/60 мм рт. ст.).

Представителями подгруппы *NR* в этой группе оказались двое мужчин, уровни пролактина у которых после коррекции превышали фоновые показатели (см. табл. 2), а симптоматика СНГП, связанная со снижением либидо, осталась без изменений.

Во 2-й группе (терапия АВП) СНГП был диагностирован у 44 больных. Окончили курс корректирующей терапии каберголином 36 пациентов, из них 27 женщин и 9 мужчин. Из клинической симптоматики СНГП наиболее часто в этой группе наблюдались метаболические нарушения (МН), связанные с повышением массы тела, – 61,1 % случаев: из них 18 женщин и 4 мужчины. Увеличение массы тела в среднем на $4,5 \pm 1,2$ кг за последние 3 месяца сопровождалось повышением аппетита у 55,5 % пациентов (16 женщин и 4 мужчины).

Вторым по встречаемости клиническим симптомом СНГП было снижение либидо, которое отмечалось в 50 % случаев (13 женщин и 5 мужчин). В 36,1 % случаев отмечалась аменорея и в 13,9 % – олигоменорея. Галакторея, как и в 1-й группе, обнаруживалась только у пациенток, частота ее встречаемости до коррекции составляла 27,8 % случаев. Нарушения в сексуальной сфере мужчин характеризовались снижением эректильной функции (2,8 %) и нарушением эякуляции (2,8 %). Фоновые значения уровня пролактина были значимо ($p < 0,01$) выше у женщин по сравнению с мужчинами ($2572,4 \pm 295$ мМЕ/л и $1703,1 \pm 183$ мМЕ/л соответственно).

Среди представителей подгруппы *R* во 2-й группе, также как и в 1-й, преобладали больные женского пола (12 женщин и 2 мужчин). По окончании стандартного курса коррекционной терапии уровень пролактина значимо ($p < 0,01$) снижался и соответствовал нормативным показателям (см. табл. 2). Клинические симптомы СНГП редуцировались, за исключением двух пациенток, у которых оставались жалобы на снижение полового влечения. Побочные

эффекты каберголина наблюдались у одной пациентки в виде тошноты в утренние часы. Данная симптоматика самостоятельно редуцировалась через 5 дней терапии.

Подгруппу *PR* составили 9 женщин и 5 мужчин. По окончании курса каберголина отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина (см. табл. 2) независимо от гендерной принадлежности пациентов, однако уровни гормона превышали верхние нормативные пределы. Клинические симптомы СНГП после коррекции были немногочисленны: у двух пациенток оставались проявления галактореи и снижение либидо. Из побочных эффектов каберголина у одной пациентки наблюдалось головокружение, обусловленное гипотонией (90/60 мм рт. ст.), в течение трех дней от начала приема препарата.

Отсутствие эффекта терапии (*NR*) наблюдалось у восьми больных (6 женщин и 2 мужчин). К окончанию стандартного курса у пациенток женского пола отмечалось незначительное снижение уровня пролактина, а у мужчин – его увеличение (см. табл. 2).

Редукция клинической симптоматики СНГП была частичной: снижение либидо оставалось у четырех женщин и одного мужчины. НМЦ сохранялись у четырех пациенток. Капельные выделения из молочных желез сохранялись у одной пациентки. Побочные эффекты каберголина были выявлены у трех пациенток: 2 случая тошноты и 1 случай гипотонии (90/60 мм рт. ст.). Данные проявления не имели выраженного характера и полностью самостоятельно редуцировались ко второй неделе приема препарата.

Из 12 пациентов с СНГП 3-й группы окончили курс стандартной терапии каберголином 7 пациентов (6 женщин и 1 мужчина).

Клиническая структура СНГП в этой группе имела следующие особенности: в 85,7 % случаях диагностирована аменорея; в 71,4 % – галакторея (только у пациенток); в 57,1 % – снижение либидо (4 женщины и 1 мужчина). Увеличение массы тела в среднем на $3,3 \pm 0,9$ кг за последние 3 месяца на фоне повышенного аппетита отмечалось в 42,9 % случаев (2 женщины и 1 мужчина). Фоновый уровень пролактина у женщин – $2053,8 \pm 843$ мМЕ/л, у мужчины – 535 мМЕ/л. В связи с малочисленностью больных этой группы сравнительная статистическая обработка данных не проводилась.

Подгруппу *R* составили 4 чел. (3 женщины и 1 мужчина). После курса терапии каберголином уровень

Обсуждение

пролактина снизился до нормативных показателей (см. табл. 2), а клиническая симптоматика СНГП полностью редуцировалась. Побочный эффект, связанный с приемом препарата, в виде тошноты наблюдался у одной пациентки в течение первой недели и самостоятельно редуцировался.

К *PR* были отнесены две пациентки, у которых после курса корректирующей терапии отмечалось выраженное снижение уровня пролактина (см. табл. 2). При этом у одной пациентки наблюдались остаточные проявления галактореи и жалобы на снижение либидо.

Отсутствие эффекта коррекции наблюдалось у одной пациентки и заключалось в повышении уровня пролактина с 1147 до 1821 мМЕ/л при отсутствии клинической симптоматики.

В 4-й группе СНГП был диагностирован у 20 пациентов (19 женщин и 1 мужчина). Все пациенты этой группы окончили курс стандартной корректирующей терапии каберголином.

В структуре СНГП больных этой группы, как и при терапии АВП, выявлено значительное (60 % случаев) количество пациенток с увеличением массы тела в среднем на $4,5 \pm 1,3$ кг за последние 3 месяца. Вместе с тем только у 25 % из них оно сопровождалось повышением аппетита. Аменорея диагностирована в 55 % случаев. Снижение либидо и галакторея до назначения коррекции отмечались только у женщин (35 и 25 % соответственно). У единственного пациента мужского пола отмечалось повышение уровня пролактина до 560 мМЕ/л при отсутствии клинических проявлений. Средние фоновые показатели уровня пролактина в женской выборке составили 1743 ± 598 мМЕ/л.

Подгруппу *R* составили 12 больных (11 женщин и 1 мужчина). После окончания стандартного курса терапии уровень пролактина значимо ($p < 0,01$) снизился до нормативных показателей и только в одном случае он превышал верхние границы нормы (см. табл. 2). Клинические проявления СНГП оставались у двух пациенток: у одной отмечалось снижение либидо, а у другой – повышенный аппетит. Побочные эффекты в виде тошноты наблюдались у двух женщин в течение первой недели коррекционной терапии.

Подгруппу *PR* составили 5 пациенток, у которых после проведения курса корректирующей терапии наблюдалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина (см. табл. 2). Остаточная симптоматика СНГП включала 2 случая галактореи, 2 – снижения либидо и 2 – повышения аппетита. Побочный эффект от приема каберголина, связанный с гипотонией (АД – 90/60 мм рт. ст.), наблюдался у одной пациентки в течение первых двух недель.

Стандартный курс коррекционной терапии оказался неэффективным у трех пациенток: уровень пролактина у них снизился незначительно (см. табл. 2), а также оставались клинические проявления СНГП: снижение либидо, аменорея и галакторея. Побочные эффекты каберголина наблюдались у всех пациенток: у двух – тошнота в течение первой недели терапии, у одной – гипотония (90/60 мм рт. ст.), которая сохранялась на протяжении двух недель от начала приема каберголина.

Данные, полученные в исследовании, показали, что СНГП значимо ($p < 0,01$) чаще формируется при назначении двух и более антипсихотиков. Это обстоятельство лишний раз подтверждает, что полипрагмазия, даже если она является оправданной, сопряжена с худшей переносимостью (в частности, в отношении СНГП), по сравнению с монотерапией. Кроме того, отдельный интерес представляют особенности структурных характеристик клинических проявлений СНГП у пациентов в выделенных группах. В структуре СНГП при терапии АПП преобладали сексуальные расстройства в виде снижения либидо у женщин; при терапии АВП – метаболические нарушения (повышение массы тела, сопровождающиеся повышением аппетита); при полипрагмазии – нарушения менструального цикла; при сочетании применения АП и АД – повышение массы тела, сопровождавшееся повышенным аппетитом только у четверти больных. Обращает на себя внимание «атипичность» структуры СНГП при терапии АВП и АП + АД. Вполне возможно, что это связано с большой представленностью в этих группах антипсихотиков, в спектре НЭД которых преобладают метаболические нарушения (группа АВП) и наличие депрессивной симптоматики, потребовавшей аугментации АД (группа АП + АД), что согласуется с данными литературы [1, 3, 21, 24–26].

Кроме того, результаты исследования показали высокую (77,8–86,7 %) эффективность корректирующей терапии каберголином СНГП при всех вариантах основной терапии.

В процессе эффективной корректирующей терапии каберголином отмечалось значимое ($p < 0,01$) снижение уровня пролактина в большинстве случаев до нормативных значений, а также редукция клинической симптоматики, непосредственно связанной с повышенным уровнем пролактина: галактореи, аменореи, олигоменореи, снижения либидо, нарушения эякуляции и снижения эректильной функции; а также косвенно связанной: увеличения массы тела и повышения аппетита. Полученные результаты подтверждают данные ранее проводившихся исследований по методам коррекции СНГП [15, 18].

Доля пациентов-*NR* была значимо ($p < 0,01$) больше, а доля пациентов-*R* была значимо ($p < 0,01$) меньше при терапии АВП по сравнению с другими вариантами терапии. Эти особенности в группе АВП, на наш взгляд, могут быть объяснены более высокими фоновыми значениями уровня пролактина как у женщин, так и у мужчин, по сравнению с показателями пролактина в других группах. Это не противоречит данным научной литературы по сравнительным исследованиям в отношении влияния АВП и АПП на уровень пролактина [21–24].

В процессе терапии каберголином у шести пациенток были выявлены побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы; они проявлялись в незначительном снижении артериального давления, при этом субъективные жалобы на состояние здоровья данные пациентки не предъявляли. В дальнейшем, спустя 1–2 недели приема

каберголина, этот побочный эффект редуцировался. Диспепсическая симптоматика, которая проявилась у девяти пациенток в виде тошноты, носила временный характер и была характерна для первых двух недель корректирующей терапии. Подчеркнем, что только в одном случае при проведении корректирующей терапии указанными препаратами было зафиксировано обострение психопатологической симптоматики, потребовавшее госпитализации пациента.

К методологическим недостаткам настоящего исследования следует отнести объединение разных антипсихотиков в одну группу и последующую оценку результатов по группе в целом. Хорошо известно, что антипсихотики неравнозначны по своей способности вызывать гиперпролактинемия. Совершенно очевидно, что исследование частоты СНПГ и эффективности каберголина в гомогенных по используемому препарату группах существенно повысило бы доказательность полученных результатов. Однако выделение гомогенных терапевтических групп оказалось невозможным в связи с недостаточным числом больных, получающих идентичную антипсихотическую терапию в условиях психоневрологического диспансера. В то же время натуралистический характер этого исследования позволяет говорить, что его результаты отражают реальную ситуацию в психиатрической практике, прежде всего по распространенности СНПГ. Полученные в исследовании данные о наиболее частом развитии этого синдрома при одновре-

менном назначении двух и более антипсихотиков еще раз подтверждают тезис о большей безопасности монотерапии по сравнению с полипрагмазией. Однако данные об эффективности и переносимости каберголина в качестве корректирующей терапии СНПГ, развивающегося при применении различных антипсихотиков, требуют уточнения в целенаправленных и методически корректно спланированных исследованиях.

Выводы

Настоящее исследование показало, что СНПГ является частым, но не всегда диагностируемым практическими врачами побочным эффектом антипсихотической терапии. Его наиболее частое развитие в группе больных, получающих несколько антипсихотиков одновременно, определяет необходимость обоснованного подхода к использованию такой комбинированной терапии. Продемонстрированная в исследовании хорошая переносимость каберголина (достинекса) и его высокая эффективность в отношении СНПГ при различных вариантах антипсихотической терапии (включая аугментацию антидепрессантами) открывают новые возможности корректирующей терапии при СНПГ, что может способствовать соблюдению режима приема основной терапии и повышению уровня комплаентности у больных параноидной шизофренией в амбулаторной практике.

Список литературы

1. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 122–130.
2. Лавин Л. Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
3. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «Проссима», 2012. – С. 11–60.
4. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Taylor & Francis, 2004.
5. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: ООО «Проссима», 2012. – С. 11–61.
6. Fleischacker W.W., Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. 2nd ed. – London: Current Medicine Group, 2008. – P. 50.
7. Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenia: an overview // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 16–28.
8. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H. et al. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // Psychoneuroendocrinology. – 2003. – Vol. 28. – P. 69–82.
9. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // Hum Psychopharmacol Clin Exp. – 2010. – Vol. 25. – P. 281–297.
10. Perkins D.O. Prolactin- and Endocrine-Related Disorders in Schizophrenia // Medical Illness and Schizophrenia / Ed. by J.M. Meyer and H.A. Nasrallah. – Washington, London: Amer. Psychiatr. Publ., 2003. – P. 215–232.
11. Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемического синдрома // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 10–17.
12. Калинин С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции. – М.: Практическая медицина, 2010. – С. 1–94.
13. Буланов В.С., Горобец Л.Н. Корректирующая терапия эндокринных дисфункций каберголином у пациенток с параноидной шизофренией, принимающих рisperидон // Мат. общерос. конф. «Взаимодействие специалистов в оказании помощи при психических расстройствах», г. Москва, 27–30 октября 2009 г. – М., 2009. – С. 367–368.
14. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Коррекция побочных эффектов рisperидона при противорецидивной терапии фазнопротекающих эндогенных психозов // Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 180–188.
15. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии каберголином (достинексом) и бромокриптином синдрома нейролептической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 22–27.
16. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Место карберголина (достинекса) в корректирующей терапии синдрома нейролептической гиперпролактинемии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 28–32.
17. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S. M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // J Clin Psychiatry. – 2004, Feb. – Vol. 65 (2). – P. 187–190.
18. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six Months of Treatment with Cabergoline Restores Sexual Potency in Hyperprolactinemic Males: An Open Longitudinal Study Monitoring Nocturnal Penile Tumescence // Clin Endocrinol Metab. – 2003. – Vol. 89 (2). – P. 621–625.
19. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86, No 6. – P. 5256–5261.
20. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J. et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol. 87, No 10. – P. 235.
21. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Комиссаров П.С., Ермолаева Л.Г. Проблема гиперпролактинемии при терапии антипсихотическими препаратами // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, вып. 1. – С. 164–169.
22. Мосолов С.Н., Граненов Г.М., Костюкова Е.Г., Горобец Л.Н. Сравнительное исследование уровня пролактина в плазме крови в процессе монотерапии рisperидоном и галоперидолом больных с шизоаффективным и биполярным расстройствами //

- Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: БИНОМ, 2002. – С. 172–179.
23. Kearns A.E., Goff D.C., Hayden D.L. et al. GH Risperidone-associated hyperprolactinemia // *Endocr Pract.* – 2000. – Vol. 6. – P. 425–429.
24. David S.R., Taylor C.C., Kinon B.J. et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // *Clin Ther.* – 2000. – Vol. 22. – P. 1085–1096.
25. Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладыженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 75–90.
26. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.

Syndrome of neuroleptic hyperprolactinaemia and its correction by cabergolin in the out-door patients with paranoid schizophrenia

V.S. Bulanov, L.N. Gorobets, A.V. Litvinov

Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of Health Ministry of Russia

SUMMARY. *Background.* Neuroleptic hyperprolactinemia syndrome (NHPS) observed during antipsychotic treatment in 4–95 % of cases (in women of reproductive age in the 42–93%, and for men – 42–47 % [1, 4, 7–10]) It associated with the blockade of antipsychotic D₂-receptors in tuberoinfundibular area. Study of the possibilities of medical correction SNGP dopamine agonists is an important task, but their performance and features of action not well understood.

Material and methods. A total of 122 outpatients with a diagnosis according to ICD-10 – paranoid schizophrenia (F.20), taking at least 6 months of therapy antipsychotics, gave informed consent. Of these, there were 26 (21,3 %) men and 96 (78,7 %) women) aged 16 to 55 years. The average age of 30,2 ± 1,8 years (men – 32,0 ± 2,6 years, women – 28,5 ± 3,7 years). In identifying elevated prolactin levels, or the presence of NHPS patients received a standard course of correctional treatment with cabergoline, followed by an evaluation of its effectiveness. Statistical analysis was performed using Statistica 7 software.

Results. The incidence NHPS ranged from 73,3 to 84,4 % depending on the version of antipsychotic therapy. Evaluating the effectiveness of cabergoline showed the following results: in all treatment groups, the ratio of responders and partial responders was significantly ($p < 0,01$) higher compared with nonresponders. In the group of second-generation antipsychotics number of nonresponders was higher than in the other groups, and the proportion of responders smaller, but it was compensated by higher percentages of partial responders.

Conclusions. Cabergoline therapy demonstrated high efficiency (77,8–86,7 %) and safety NHPS correction, regardless of the various combinations of antipsychotics used.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotic therapy, hyperprolactinaemia, cabergolin.

CONTACT: gorobetsln@mail.ru