

# Стратегии коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии

**В.В. Становая, М.В. Иванов**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

## **РЕЗЮМЕ**

Назначение антипсихотических препаратов наряду с исследованием их терапевтической эффективности требует не менее внимательного контроля и изучения показателей безопасности их применения. Среди нейроэндокринных расстройств проявления гиперпролактинемии относятся к числу наиболее часто возникающих побочных эффектов при проведении психотропной медикаментозной терапии. Конвенциональные антипсихотики представляют наибольший риск в отношении повышения концентрации пролактина в сыворотке крови, однако применение антипсихотиков второго и последующих поколений также нередко может сопровождаться аналогичными проявлениями. Как известно, повышенный уровень пролактина подавляет высвобождение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона из гипофиза, что может привести к таким краткосрочным и долгосрочным последствиям, как нарушения менструального цикла, галакторея, сексуальная дисфункция, гинекомастия, бесплодие, снижение минеральной плотности костной ткани и рак молочной железы. Для предотвращения вышеуказанных нарушений, обусловленных повышенной секрецией пролактина, крайне важно подобрать оптимальную схему приема антипсихотических препаратов с возможностью включения в нее также средств, обладающих влиянием на проявления гиперпролактинемии. В данном литературном обзоре рассмотрен ряд стратегий коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии, перспективность которых подтверждается установленной эффективностью их применения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия, лечение гиперпролактинемии

**КОНТАКТ:** Становая Виктория Владимировна, vika06.95@mail.ru, ORCID: 0000C-0001C-5851C-0626

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Становая В.В., Иванов М.В. Стратегии коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 20–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Strategies for the Correction of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia

**V.V. Stanovaya, M.V. Ivanov**

FGBU "National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev" Ministry Of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

## **SUMMARY**

The prescription of antipsychotic drugs, along with the study of their therapeutic efficacy, requires no less careful monitoring and study of the safety indicators of their use. Of the neuroendocrine disorders, manifestations of hyperprolactinemia are among the most frequently occurring side effects during psychotropic drug therapy. Conventional antipsychotics pose the greatest risk in terms of increasing the concentration of prolactin in the blood serum, however, the use of second and subsequent generations of antipsychotics can also often be accompanied by similar manifestations. Elevated prolactin levels are known to inhibit the release of luteinizing and follicle-stimulating hormone from the pituitary gland, which can subsequently lead to such short-term and long-term consequences as menstrual irregularities, galactorrhea, sexual dysfunction, gynecomastia, infertility, decreased bone mineral density and mammary cancer. To prevent the above disorders caused by increased secretion of prolactin, it is extremely important to choose the optimal regimen for taking antipsychotic drugs with the possibility of including drugs that have an effect on the manifestations of hyperprolactinemia. This literature review will consider a number of strategies for the correction of antipsychotics induced hyperprolactinemia, the promise of which is confirmed by the established effectiveness of their use.

**KEY WORDS:** antipsychotic-induced hyperprolactinemia, treatment of hyperprolactinemia

**CONTACT:** Stanovaya Victoria Vladimirovna, vika06.95@mail.ru, orcid: 0000C-0001C-5851C-0626

**CITATION:** Stanovaya V.V., Ivanov M.V. Strategies for the correction of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 1. – Pp. 20–31. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.003 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** authors declare no conflict of interest.

## Введение

Пролактин является гормоном, секретируемым главным образом лактотрофными клетками переднего отдела гипофиза [1]. Основная регуляция секреции пролактина обеспечивается ингибирующим действием дофамина, который высвобождается дофаминергическими нейронами гипоталамуса. Таким образом, антипсихотики, блокируя дофаминовые рецепторы в tuberoinfundibularном тракте, угнетают выработку дофамина, в результате чего устраняется его ингибирующее влияние на пролактин, что и приводит к развитию гиперпролактинемии [2]. Вместе с тем отдельными авторами были получены данные о повышении концентрации пролактина у пациентов с первым психотическим эпизодом, которые ранее не получали терапии антипсихотиками. В связи с вышеуказанным было выдвинуто предположение, что повышенная секреция пролактина обусловлена не приемом препаратов, а самим заболеванием. Vuk Pisk S. и др. (2019) провели исследование, в котором участвовали 54 пациентки с психотическими нарушениями, из которых 18 пациенток наблюдались с первым психотическим эпизодом (до исследования не получали антипсихотической терапии), 36 – с рецидивами психотических расстройств (регулярно принимали поддерживающую терапию). По результатам исследования концентрация пролактина была повышена у 77,8 % пациенток в группе первого психотического эпизода и у 74,2 % пациенток – в группе повторно госпитализированных. При этом было отмечено, что пациентки с более высокими баллами по шкале PANSS имели более высокие уровни пролактина в сыворотке крови. Таким образом, вопрос об этиологии гиперпролактинемии у пациентов с психическими нарушениями остается открытым и требует дальнейшего изучения [3].

Вне зависимости от этиологии гиперпролактинемии повышенная концентрация пролактина оказывает влияние на половые гормоны, в частности, на лютеинизирующий и фолликулостимулирующий, в связи с чем у пациентов могут развиваться различные осложнения. Например, нарушения менструального цикла, галакторея, сексуальная дисфункция, гинекомастия, бесплодие, снижение минеральной плотности костной ткани, рак молочной железы [4, 5]. Таким образом, одной из не менее важных целей антипсихотической терапии является предупреждение развития гиперпролактинемии либо, в случае ее возникновения, незамедлительная коррекция. Поскольку мониторинг концентрации пролактина у пациентов, получающих антипсихотическую терапию, не является рутинным исследованием, Л.Н. Горобец и Г.Э. Мазо (2017) отметили необходимость регулярного измерения уровня пролактина при наличии у пациента эндокринных дисфункций еще до назначения терапии; при приеме антипсихотиков с высокой пролактогенной активностью; при наличии клинических проявлений гиперпролактинемии на фоне приема антипсихотических препаратов [6].

Как известно, антипсихотические препараты обладают разной способностью вызывать повышение секреции пролактина [4, 7]. В настоящее время общепринятым подходом является классифика-

ция антипсихотиков в зависимости от их влияния на уровень пролактина на пролактин-повышающие и пролактин-нейтральные. К пролактин-повышающим относят препараты, в наибольшей степени повышающие уровень пролактина (рисперидон, палиперидон, сульпирид и амисульприд, типичные антипсихотики). К пролактин-нейтральным относят препараты, вызывающие менее выраженное, временное повышение либо снижение концентрации пролактина (клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipразидон, асенапин, арипипразол) [8, 9].

Выделяют несколько основных стратегий коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. К первой из них относится снижение дозы антипсихотика. Несмотря на простоту данного метода, его применение имеет некоторые ограничения, поскольку снижение дозировки препарата может спровоцировать обострение психопатологической симптоматики [10]. Ко второй стратегии относится перевод пациента на пролактин-нейтральный антипсихотик. В большинстве случаев эта стратегия оказывается эффективной в отношении снижения концентрации пролактина. Однако если достигнут хороший терапевтический эффект на текущей терапии, не всегда представляется возможным перевести пациента на другой антипсихотический препарат, поскольку имеется риск обострения психопатологической симптоматики либо развития других неблагоприятных эффектов, например, метаболических нарушений [11]. Третья стратегия предусматривает присоединение к текущей терапии пролактин-нейтрального антипсихотика, что нередко оказывает положительное влияние на концентрацию пролактина. Вместе с тем ограничением его применения может быть получение вследствие этого полипрагмазии [12]. Четвертая стратегия коррекции гиперпролактинемии включает в себя присоединения к лечению агонистов дофамина, в частности, бромокriptина или каберголина. При этом следует учитывать, что на фоне их приема также могут наблюдаться рецидивы [13]. Наконец, пятая стратегия предусматривает применение альтернативных методов коррекции гиперпролактинемии. К лекарственным средствам этого направления относятся фитопрепараты, топирамат, метформин, витамин В6. Специально отметим, что при несомненном интересе к вышеуказанным средствам применение их при коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии до сих пор остается недостаточно изученным, несмотря на полученные в отдельных исследованиях данные об их эффективности и безопасности.

Далее будут более подробно изложены как основные стратегии коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии, так и менее изученные, но представляющие весьма перспективными.

**Цель работы** – провести обзор данных современной научной литературы о методах коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии.

**Материалы и методы:** по ключевым словам «антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия», «терапия антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии» были отобраны и проанализированы публикации, найденные в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary, Cochrane Library.

## Перевод на пролактин-нейтральный антипсихотик

Как уже было отмечено выше, одним из методов коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии является перевод с текущего препарата на пролактин-нейтральные антипсихотики. Изучению данного метода уделяется большое внимание. Так, согласно результатам исследования, проведенного K.S. Kim и др. (2002), перевод 20 пациентов с терапии рисперидоном на терапию оланзапином приводил к значительному снижению уровня пролактина. При этом помимо влияния на концентрацию пролактина наблюдалось уменьшение клинических проявлений гиперпролактинемии в виде нарушений менструального цикла, галактореи, сексуальных дисфункций, а также снижение баллов по шкале PANSS. Обострений психопатологической симптоматики ни у одной из пациенток не отмечалось [14]. Аналогичные результаты о снижении концентрации пролактина и редукции клинических проявлений гиперпролактинемии были получены и в рандомизированном контролируемом исследовании B.J. Kinon и др. (2006) после перевода 27 пациентов как мужского, так и женского пола с терапии рисперидоном или традиционными антипсихотиками на терапию оланзапином. Так, после перевода пациентов женского пола на терапию оланзапином концентрация пролактина снизилась с показателей  $66,3 \pm 38,7$  до  $32,3 \pm 47,5$  нг/мл, пациентов мужского пола – с  $33,7 \pm 12,1$  до  $19,8 \pm 18,1$  нг/мл [15]. Несмотря на возможность снижения концентрации пролактина после перевода на терапию оланзапином, у некоторой части пациентов уровень пролактина оставался повышенным [16]. Кроме того, нельзя не отметить, что прием оланзапина может способствовать повышению уровня пролактина у пациентов с изначально нормальной концентрацией гормона, что, по некоторым данным, имеет дозозависимый эффект [17, 18].

По наблюдениям других специалистов, положительное влияние на концентрацию пролактина оказывает перевод пациентов на терапию кветиапином, клозапином и арипипразолом. Исследования показали, что кветиапин, как и клозапин с арипипразолом, практически не вызывают повышения уровня пролактина в крови. Более того, отмечалось, что после перевода на терапию вышеуказанными препаратами концентрация пролактина снижалась [19].

Так, результаты исследования M. Nakajima и др. (2005) свидетельствовали, что после замены традиционных антипсихотиков кветиапином уровень пролактина снизился у 17 из 25 пациентов (68 %) с уровнями  $43,7$  до  $4,5$  нг/мл через 4 недели и до  $3,3$  нг/мл – через 8 недель. Между тем у 8 (32 %) пациентов наблюдалось обострение психопатологической симптоматики. Было отмечено, что в начале исследования у этих пациентов баллы по шкале PANSS были выше, чем у других 17 пациентов [20]. Аналогичные результаты об эффективности кветиапина в снижении уровня пролактина были получены в работе А.Н. Чомского (2008). Согласно данным, приводимым этим исследователем, после перевода

пациентов с терапии рисперидоном и оланзапином на прием кветиапина была зафиксирована нормализация уровня пролактина [21].

В отношении влияния клозапина на уровень пролактина представляется целесообразным привести описание следующего клинического случая [22]. Пациентка с 11 лет наблюдалась у врачей-психиатров с диагнозом шизоаффективного расстройства, получала терапию тиоридазином  $300$  мг/сут. На фоне терапии отмечалось улучшение психического состояния, однако вскоре развилась гиперпролактинемия с сопутствующими клиническими проявлениями. Попытки заменить антипсихотик приводили к ухудшению состояния, при этом значимых изменений концентрации пролактина не отмечалось. В последующем прием тиоридазина был возвращен, а с целью коррекции гиперпролактинемии назначен бромкриптин  $15$  мг/сут. Несмотря на дополнительный прием агониста дофамина концентрация пролактина полностью не нормализовалась. В связи с вышеуказанным постепенно пациентка была переведена на терапию клозапином, на фоне чего концентрация пролактина в течение 9 дней снизилась с  $72,0$  до  $4,9$  нг/мл. Помимо влияния на концентрацию пролактина отмечалось уменьшение как клинических проявлений гиперпролактинемии, так и баллов по шкале PANSS.

Значительное число работ посвящено изучению влияния арипипразола на концентрацию пролактина. В большинстве исследований отмечено, что уровни пролактина после перевода на терапию арипипразолом снижались. Так, согласно результатам исследования M.L. Lu и др. (2008), перевод пациентов с терапии рисперидоном ( $n = 12$ ) или сульпиридом ( $n = 8$ ) на терапию арипипразолом привел к снижению уровня пролактина с  $97,0 \pm 69,0$  до  $12,2 \pm 5,3$  нг/мл и не сопровождался при этом развитием серьезных побочных эффектов или обострением психопатологической симптоматики [23]. Аналогичные результаты были получены и в другом рандомизированном контролируемом исследовании. M.J. Vyerly и др. (2009) сообщили о нормализации концентрации пролактина в течение первой недели после перевода пациентов с оланзапина ( $n = 164$ ) или рисперидона ( $n = 105$ ) на терапию арипипразолом. При этом не наблюдалось ни ухудшения психопатологической симптоматики, ни развития серьезных неблагоприятных эффектов [24]. Вместе с тем отдельные авторы описывали случаи обострения психопатологической симптоматики после замены текущего препарата арипипразолом [25].

Нельзя не отметить, что, по данным некоторых исследований, концентрация пролактина у пациентов, страдающих шизофренией, становилась ниже перед обострением психотической симптоматики по сравнению со стабильным состоянием [26]. В связи с вышеуказанным Y.W. Jen и др. (2020) провели исследование по определению того, являются ли крайне низкие показатели концентрации пролактина после перевода на терапию арипипразолом биомаркером последующего обострения продуктивной симптоматики. В исследовании участвовали 63 пациента,

которых, в связи с развившейся гиперпролактинемией, перевели с других антипсихотиков на арипипразол в дозировке 15 мг/сут. Уровень пролактина составлял менее 3,7 нг/мл (77,7 мЕД/л) у мужчин и менее 6,12 нг/мл (128,52 мЕД/л) у женщин, определялся как крайне низкий, а увеличение на два или более пункта подшкалы продуктивных симптомов шкалы PANSS определялось как рецидив психотической симптоматики. Согласно результатам, у 25 (39,7 %) из 63 пациентов хотя бы один раз после перевода на терапию арипипразолом наблюдался крайне низкий уровень пролактина. Во время последующего наблюдения у 21 (33,3 %) из них отмечался по крайней мере один рецидив психотических симптомов. Между тем сообщалось, что в начале исследования эти пациенты имели более высокие баллы по подшкале продуктивных симптомов PANSS. Кроме того, было отмечено, что пациенты с крайне низким уровнем пролактина имели большую вероятность рецидива психотических симптомов, чем пациенты без такого выраженного снижения пролактина (48,0 против 23,7 %). Таким образом, регулярный контроль концентрации пролактина в сыворотке крови после перевода пациента на терапию арипипразолом может помочь избежать резкого ухудшения психического состояния [27].

## Агонисты дофамина

К числу других методов коррекции гиперпролактинемии относится присоединение к антипсихотической терапии агонистов дофамина, в частности бромокriptина и каберголина. Учитывая особый механизм действия данных препаратов, врачи-психиатры неохотно применяют их в своей практике, опасаясь обострения психотических симптомов. Действительно, существуют исследования, в которых были отмечены случаи ухудшения психического состояния пациентов на фоне приема агонистов дофамина [13, 28, 29], однако в большинстве случаев ухудшения состояния не происходит. Так, по данным исследования R. Pollice и др. (2007), присоединение каберголина с целью коррекции гиперпролактинемии, вызванной приемом рисперидона, в дозах от 0,125 до 0,250 мг в неделю в течение 8 недель привело к нормализации уровня пролактина у 9 из 10 пациентов при исходных показателях  $118 \pm 27,8$  нг/мл у мужчин и  $165 \pm 49,4$  нг/мл у женщин, без обострения психопатологической симптоматики и развития выраженных неблагоприятных эффектов [30]. При этом, согласно результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования M.S. Lee и др. (2010), присоединение бромокriptина к терапии типичными антипсихотиками приводило к снижению концентрации пролактина у 38 пациентов, но ни к его нормализации ( $124,44 \pm 67,80$  нг/мл до начала терапии,  $92,04 \pm 68,39$  нг/мл после 4 недель лечения) [31, 32]. В работе В.С. Буланова, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинова (2016) подчеркнуто, что прием каберголина помимо значимого снижения уровня пролактина, в большинстве случаев до нормативных значений, приводит к редукции клинических проявлений гиперпролактинемии [33].

Значительно внимание уделяется сравнению между собой эффективности и безопасности препаратов из группы агонистов дофамина. Так, по результатам сравнительного изучения эффективности каберголина в коррекции уровня пролактина выше, чем при приеме бромокriptина. Подтверждением этому являются результаты рандомизированного сравнительного исследования T. Sabuncu и др. (2001), согласно которым прием каберголина у пациентов с гиперпролактинемией, обусловленной наличием макропролактиномы, приводил к нормализации концентрации пролактина у 14 из 17 больных (82 %), в то время как в группе бромокriptина – лишь у 10 из 17 больных (59 %) [34]. Согласно результатам рандомизированного сравнительного исследования Л.Н. Горобец, В.С. Буланова и др. (2011), применение каберголина при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии приводило к снижению уровня пролактина у 84,1 % пациентов, тогда как в группе бромокriptина – у 68,6 % [35].

При приеме каберголина могут возникать такие же побочные эффекты, как и при приеме бромокriptина, в частности, головокружение, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, однако сообщалось, что каберголин вызывает данные побочные эффекты с меньшей частотой [36]. Помимо большей эффективности и безопасности каберголина он имеет более оптимальный режим приема, а именно 1 или 2 раза в неделю, в отличие от бромокriptина, требующего ежедневного приема. Таким образом, при наличии регулярного врачебного контроля агонисты дофамина могут безопасно применяться для коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии.

## Арипипразол

Как известно, арипипразол является частичным агонистом дофаминовых D2-рецепторов, серотониновых 5-HT<sub>1A</sub>- и антагонистом серотониновых 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов. За счет частичного агонизма D2-рецепторов арипипразол в условиях повышенной дофаминовой активности действует как функциональный антагонист D2-рецепторов, и наоборот, в условиях пониженной дофаминовой активности – как функциональный агонист D2-рецепторов [37]. Особый механизм действия препарата, вероятно, и обуславливает его возможность снижать концентрацию пролактина, повышение которого, как уже было сказано ранее, может наблюдаться при приеме антипсихотиков [38].

В отдельных клинических случаях было показано положительное влияние арипипразола на гиперпролактинемию, индуцированную приемом рисперидона [39], палиперидона [40], сульпирида [41], амисульприда и зипрасидона [42]. Аналогичные результаты о нормализации уровня пролактина после присоединения арипипразола к рисперидону [43], галоперидолу [44], сульпириду [45] были продемонстрированы и в рандомизированных контролируемых исследованиях. X. Li и др. (2013) провели метаанализ пяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включающих



639 пациентов с гиперпролактинемией, индуцированной приемом либо рисперидона, либо галоперидола и сульпирида. При этом 326 пациентов из 639 получали дополнительно арипипразол, 313 – плацебо. Согласно полученным результатам, дополнительный прием арипипразола значительно превосходил эффект плацебо и приводил к нормализации концентрации пролактина у 79,11 % пациентов, не вызывая при этом развития выраженных неблагоприятных явлений. В отношении влияния на психопатологическую симптоматику аугментация арипипразолом не продемонстрировала значительных улучшений состояния [45].

Обращают на себя внимание отдельные данные о большей эффективности арипипразола при коррекции гиперпролактинемии, индуцированной приемом рисперидона, чем при гиперпролактинемии, индуцированной приемом амисульприда. Так, по результатам исследования С.К. Chen (2010), нормализация концентрации пролактина отмечалась у 14 из 15 (93,3 %) пациентов, принимающих сочетанную терапию рисперидоном и арипипразолом, в то время как на фоне приема сочетанной терапии амисульпридом и арипипразолом уровень пролактина нормализовался только у 1 из 10 (10 %) пациентов [46]. В более раннем клиническом случае, представленном М. Paulzen (2010), также сообщалось о неэффективности арипипразола при гиперпролактинемии, обусловленной приемом амисульприда [47].

В многочисленных работах подчеркивается, что доза арипипразола, приводящая к снижению уровня пролактина, составляет от 5 до 10 мг/сут, при этом снижение концентрации пролактина происходит уже через 2 недели приема с последующим устойчивым снижением [43, 45].

Несмотря на доказанную эффективность арипипразола в коррекции гиперпролактинемии, данные о безопасности комбинированной терапии являются противоречивыми. По результатам одних исследований присоединение арипипразола не вызывает значимых побочных эффектов и в целом является безопасным методом [42, 43]. Согласно результатам других исследований, дополнительный прием арипипразола приводит к усилению выраженности неблагоприятных эффектов, в связи с чем требует осторожного назначения [48]. Вместе с тем в большинстве исследований присоединение арипипразола к основной антипсихотической терапии с целью коррекции гиперпролактинемии рассматривается все-таки как эффективный и достаточно безопасный метод.

## Перспективные методы коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии

**Топирамат** является противоэпилептическим препаратом, изначально разработанным в качестве гипогликемического средства [49]. В последующем топирамат все чаще стал применяться в лечении психических заболеваний, например, аффективных расстройств, социальных фобий, посттравматического

стрессового расстройства, негативных симптомов шизофрении, расстройств пищевого поведения, зависимости от психоактивных веществ, синдрома Туретта [49, 50]. Помимо отмеченной возможности топирамата корректировать метаболические нарушения, увеличение массы тела, вызванные приемом антипсихотиков [51], отдельными авторами был обнаружен дополнительный положительный эффект – снижение уровня пролактина. Так, Yinglin Huang и др. (2017) предоставили отчет о клиническом случае, в котором топирамат применялся в качестве аугментации антипсихотической терапии при лечении вторичных негативных симптомов шизофрении. Присоединение топирамата в дозировке 50 мг/сут к терапии кветиапином 800 мг/сут и палиперидоном 9 мг/сут привело, помимо улучшения психического состояния, к нормализации в течение 40 дней уровня пролактина, повышение которого было обусловлено приемом вышеуказанных препаратов [52].

Известно, что связывание ГАМК, основного тормозного нейротрансмиттера, с ГАМК-рецепторами передней доли гипофиза оказывает ингибирующее действие на высвобождение пролактина [53, 54]. По данным других авторов, в контроле секреции пролактина участвует также и глутамат в результате воздействия на глутаматные каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторы (АМПК и КА) передней доли гипофиза [55]. Согласно одной из теорий, положительное влияние топирамата на уровень пролактина обусловлено способностью повышать ингибирующую активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на ГАМК-рецепторы и препятствовать активации глутаматных каинат/АМПК (α-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов [56]. Подтверждением способности вышеуказанных рецепторов участвовать в секреции пролактина являются результаты исследований, согласно которым антагонисты рецептора АМПК [57, 58] подавляли высвобождение пролактина и наоборот, агонисты рецепторов КА стимулировали секрецию пролактина у животных [59].

Несмотря на ограниченные данные использования топирамата в качестве корректора гиперпролактинемии, препарат может оказаться достаточно эффективным при данных нарушениях, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

**Витамин В6.** Особый интерес представляют исследования, посвященные изучению эффективности витамина В6 при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. Уже в 1977 г. G. Delitala и др. обнаружили, что внутривенные инъекции витамина В6 в дозировке 300 мг/сут приводят к значительному снижению уровня пролактина у пациентов, принимающих антипсихотик пимозид [60]. После этого длительное время влияние данного витамина на секрецию пролактина не изучалось. Между тем было установлено, что добавки витамина В6 уменьшают побочные эффекты в виде акатизии, поздней дискинезии у пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотические препараты [61, 62]. Последняя из описанных в литературе попытка изучения витамина В6 в качестве корректора гиперпролактинемии,

обусловленной приемом антипсихотической терапии, была предпринята С. Zhuo и др. в 2021 г. [25]. В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 200 пациентов, страдающих терапевтически резистентной шизофренией, с наблюдающейся антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией. Пациенты были разделены на две равные группы: первая группа пациентов ( $n = 100$ ) получала арипипразол в дозировке 10 мг/сут, вторая группа ( $n = 100$ ) – витамин В6 в дозировке 600 мг/сут в качестве дополнительного лечения. Результаты исследования оказались небезынтересными. Так, от исходного уровня до 4-й недели исследования обе группы пациентов демонстрировали одинаково значимое снижение уровня пролактина. Однако после 8-й недели концентрация пролактина на фоне приема арипипразола прекратила снижаться, в то время как под действием витамина В6 снижалась вплоть до 16 недели. Таким образом, после 16-недельного периода лечения в группе пациентов, принимающих витамин В6, уровень пролактина в сыворотке крови снизился на 68,1 %, при этом в группе пациентов, принимающих арипипразол, – только на 37,4 % [25].

Полученные данные об эффективности витамина В6 в лечении гиперпролактинемии, обусловленной приемом антипсихотиков, представляют значимый интерес, в связи с чем требуется дальнейшее проведение исследований как с целью изучения точного механизма терапевтического эффекта витамина В6 в отношении коррекции уровня пролактина, так и подтверждения либо опровержения полученных результатов.

**Метформин** является одним из наиболее часто назначаемых противодиабетических препаратов, назначаемых для лечения сахарного диабета II типа. Позднее сообщалось о возможности его применения при метаболических нарушениях, обусловленных приемом антипсихотиков [63]. Значительный интерес представляют данные о способности метформина оказывать положительное влияние на повышенный уровень пролактина [64, 65], в связи с чем стали проводить исследования, позволяющие оценить эффективность и безопасность дополнительного приема препарата при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. Так, W. Zheng и др. (2017) провели метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований, включающих 509 пациентов, из которых 253 пациента получали дополнительную терапию метформином, а 256 составляли контрольную группу. Согласно полученным результатам, на фоне приема метформина отмечалось снижение концентрации пролактина (взвешенная разность средних ВРС =  $-6,87$  нг/мл), редукция клинических проявлений гиперпролактинемии, при этом применение препарата не сопровождалось развитием выраженных побочных эффектов. Одними из наиболее часто встречающихся неблагоприятных эффектов были желудочно-кишечные нарушения, однако прием препарата после еды нивелировал данные проявления [66].

Вместе с тем нельзя не отметить ряд ограничений, которые приводили авторы проведенных ис-

следований, в частности, сообщалось о небольшой общей выборке пациентов, короткой продолжительности лечения, а также о низком или умеренном качестве доказательств. Несмотря вышеуказанные ограничения, результаты исследований показывают, что применение метформина в качестве корректора антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии может служить эффективным и безопасным методом, при котором помимо снижения концентрации пролактина отмечается редукция клинических проявлений гиперпролактинемии. Однако для рекомендации применения данного препарата при гиперпролактинемии необходимы более качественные и крупные рандомизированные исследования.

**Фитотерапия. Отвар пиона и солодки.** Эмпирические данные показали, что некоторые растительные лекарственные средства подавляют повышенную секрецию пролактина, в том числе и обусловленную приемом антипсихотиков. К одним из таких фитопрепаратов относится отвар пиона и солодки. Существуют несколько теорий терапевтического эффекта данного отвара при гиперпролактинемии. Так, одни авторы предполагали, что отвар солодки и пиона может напрямую подавлять повышенную продукцию пролактина и тестостерона [13], другие же – что он способен модулировать экспрессию D2-рецептора и переносчика дофамина [67]. Вместе с тем отмечается, что точный механизм действия до сих пор не установлен.

В работах подчеркивается, что применение отвара пиона-солодки способствует нормализации уровня пролактина в крови, повышенного в результате приема антипсихотиков. Согласно данным метаанализа W. Zheng и др. (2018) пяти рандомизированных контролируемых исследований ( $n = 450$ ), два из которых являлись двойными слепыми плацебо-контролируемыми, применение отвара пиона-солодки привело к значимо большему снижению уровня пролактина (ВРС =  $-32,69$  нг/мл), повышение которого было вызвано приемом рисперидона, амисульприда и оланзапина, по сравнению с данными для контрольной группы, не вызывая при этом значимых побочных эффектов и обострения психотической симптоматики [68].

Как было отмечено выше, дополнительный прием арипипразола зачастую является либо недостаточно эффективным, либо неэффективным в коррекции амисульприд-индуцированной гиперпролактинемии [69]. Вместе с тем, согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования P. Yang и др. (2019) с участием 41 пациента, отвар солодки-пиона значительно превосходил плацебо в снижении пролактина, концентрация которого была повышена на фоне приема амисульприда. Так, в группе плацебо ( $n = 20$ ) концентрация пролактина снизилась в течение 4 недель с показателей  $46,25 \pm 5,43$  до  $45,27 \pm 5,57$  нг/мл, в группе отвара солодки-пиона ( $n = 21$ ) – с показателей  $47,62 \pm 5,16$  до  $26,74 \pm 4,03$  нг/мл [70].

Значительный интерес представляет рандомизированное исследование Yuan Hai-Ning и др. (2008), авторы которого сравнивали эффективность отвара пиона-солодки и агониста дофамина,

бромокриптина, при гиперпролактинемии, индуцированной приемом рисперидона. Помимо вышеуказанного в исследовании оценивалось влияние препаратов на половые гормоны и симптомы гиперпролактинемии (аменорея, олигоменорея, галакторея). Согласно результатам, в обеих группах пациентов ( $n = 9$ ;  $n = 9$ ) отмечалось значимое снижение концентрации пролактина (в группе отвара солодки-пиона концентрация пролактина снизилась на 24 %, в группе бромокриптина – на 21...28 %). При этом на фоне приема бромокриптина наблюдалось повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови, отсутствие изменений уровня прогестерона и тестостерона, в отличие от приема отвара пиона-солодки, не повлиявшего ни на один из вышеуказанных половых гормонов. Кроме того, прием растительного препарата с значительно большей частотой способствовал уменьшению клинических проявлений гиперпролактинемии (у 56 % в группе отвара солодки-пиона, у 17 % – в группе бромокриптина), в меньшей степени вызывал побочные эффекты и не приводил к обострению психотических симптомов в отличие от бромокриптина [13]. Противоположные данные в отношении уровня пролактина на фоне приема отвара пиона-солодки были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании S.C. Man и др. (2016), включающем 99 пациентов, из которых 49 получали терапию отваром солодки-пиона, 40 – плацебо. Результаты показали значимое уменьшение клинических проявлений гиперпролактинемии, при этом снижения концентрации пролактина не наблюдалось [71].

Несмотря на отсутствие строгой стандартизации необходимых дозировок фитопрепаратов, эффективность была получена при соотношении корней пиона (*Paeoniae Radix Alba*) и корней солодки (*Glycyrrhiza Radix Et Rhizoma*) 2 : 1 [13, 70, 72].

Таким образом, отвар пиона-солодки является эффективным, сопоставимым с низкими дозами бромокриптина, и безопасным препаратом для коррекции гиперпролактинемии. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на изучение как механизма его терапевтического эффекта, так и эффективности с безопасностью.

**Vitex agnus-castus (прутняк, авраамово дерево)** принадлежит к семейству вербеновых. Использование плодов *Vitex agnus-castus* в качестве лекарственного средства имеет длительную историю, более 2000 лет. Плоды *Vitex agnus-castus* содержат многочисленные соединения, в частности, иридоиды [73], флавоноиды [74], эфирные масла [75] и дитерпеноиды [76]. На фармацевтическом рынке России плоды *Vitex agnus-castus* представлены в виде такого препарата, как Циклодинон. В настоящее время Циклодинон применяется при ряде заболеваний женской репродуктивной системы: нарушениях менструального цикла, бесплодие, предменструальный синдром, предменструальная масталгия [77–79].

Предполагалось, что вышеуказанные состояния могут быть обусловлены гиперпролактинемией [80], в связи с чем стали проводить дополнительные исследования по оценке изменений концентрации пролактина на фоне приема *Vitex agnus-castus*. Действи-

тельно, результаты исследований показали довольно быстрое снижение уровня пролактина на фоне применения данного препарата [81–85]. Причем эффективность препарата в снижении концентрации пролактина сыворотки крови была оценена и при сравнении с плацебо [86], и при сравнении с бромокриптином [87]. Значимый интерес к полученным результатам способствовал более детальному изучению свойств *Vitex agnus-castus*, его механизма действия. Было показано, что отдельные соединения препарата обладают дофаминергическими свойствами, благодаря чему и происходит подавление секреции пролактина гипофизом [88]. Побочные эффекты *Vitex agnus-castus* оказались легкими и обратимыми. К наиболее частым из них относились тошнота, желудочно-кишечные нарушения, утомляемость, сухость во рту, акне, зуд и эритематозная сыпь [89].

Между тем остается открытым вопрос, является ли *Vitex agnus-castus* эффективным в коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии. В источниках PubMed, Scopus, eLibrary, Cochrane Library нами не было найдено таких исследований. Вместе с тем мы оценили эффективность и безопасность препарата у семерых пациенток с гиперпролактинемией, обусловленной приемом рисперидона и палиперидона. Средним показателем концентрации пролактина в сыворотке крови у данных пациенток было значение 1771,43 мЕД/л. Полученные результаты представляют значимый интерес, поскольку нормализация концентрации пролактина у всех пациенток отмечалась уже через 2 недели приема Циклодинона в независимости от начального уровня пролактина. При этом коррекция дозировок основного антипсихотического препарата не проводилась. Неблагоприятных эффектов, в том числе ухудшения психопатологической симптоматики, на фоне приема Циклодинона не отмечалось ни у одной из пациенток. Безусловно, делать окончательные выводы об эффективности препарата для коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии на основании малой выборки пациентов нельзя. Вместе с тем, учитывая полученные результаты, применение данного препарата представляется весьма перспективным, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

## Обсуждение и заключение

В рассмотренном материале современных публикаций прежде всего отмечена крайняя важность своевременного выявления гиперпролактинемии при проведении психофармакотерапии и возможности ее коррекции. Знакомство с данными, полученными в отобранных для настоящего обзора работах, и приводимые в статьях суждения авторов позволяют констатировать, что в настоящее время существует несколько стратегий лечения выделенных побочных нарушений, одни из которых, достаточно полно изученные, регулярно используются в клинической практике, другие же, наоборот, исследованы меньше, но представляются весьма перспективными. Вероятно, поэтому необходимо продолжать исследования феномена антипсихотик-индуцированной

гиперпролактинемии, с проведением исследований, включая лонгитюдные, результаты которых позволят сформировать определенную тактику и последовательность лечения при возникновении данного побочного эффекта.

Материал статей, включенных в обзор, позволяет также провести анализ результатов исследований, целью которых являлось выделение условий формирования и возможности коррекции проявлений гиперпролактинемии, выступающей в качестве одного из наиболее значимых побочных эффектов антипсихотической терапии. Так, согласно данным, нашедшим отражение в обзоре, наиболее часто проявления этого вида эндокринного дисбаланса зарегистрированы при длительном приеме, в первую очередь конвенциональных, но отчасти и некоторых атипичных антипсихотиков второго поколения. При этом следует принять во внимание подчеркнутый исследователями факт, что развитие ряда клинических проявлений гиперпролактинемии, таких как галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, бесплодие, гинекомастия, часто является причиной нонкомплайенса и преждевременной отмены антипсихотиков.

Содержащийся в обзоре фактический материал, полученный исследователями при разработке вариантов психофармакотерапии больных процессуальными расстройствами, как минимально влияющих на эндокринологические нарушения, так и направленных на уменьшение этих проявлений, позволяет предложить для обсуждения в психиатрическом врачебном сообществе с последующей апробацией в клинической практике разработанное ранжирование методов коррекции существующей гиперпролактинемии, сопряженной с проводимой антипсихотической терапией.

1. Если в период формирования лекарственной ремиссии в психопатологическом статусе актуальные продуктивные симптомы стабильно не регистрируются, целесообразным следует признать первоначальную коррекцию дозы принимаемого антипсихотика в сторону ее снижения. При сохранении проявлений гиперпролактинемии после снижения дозы антипсихотика следующим шагом у этих больных следует признать присоединение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин, ряд лекарственных средств растительного происхождения: Циклодинон и др.).

2. Если в период формирования лекарственной ремиссии в психопатологическом статусе больного сохраняются остаточные продуктивные расстройства, для коррекции эндокринных показателей целесообразно присоединение арипипразола или перевод на прием другого антипсихотика.

3. Если в процессе психотропной лекарственной терапии с использованием адекватных доз антипсихотика психическое состояние больного остается нестабильным с наличием выраженных продуктивных расстройств и при этом нарастает гиперпролактинемия, наиболее показанным является перевод на другое лекарственное средство из класса антипсихотиков.

В заключение отметим, что перспективным в разработке методов коррекции гиперпролактинемии при проведении антипсихотической терапии представляется анализ эффективности как психотропных средств, так и не психотропных препаратов (и соответственно определения показаний к выбору терапии) в зависимости от вида и выраженности этого вида побочных расстройств и их взаимодействия с психопатологическими процессуальными феноменами.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- Veldhuis J.D., Johnson M.L. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: Circadian, ultradian-temperature and heart rate in endogenous depressives and an, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone // J Clin Endocrinol Metab. – 1988. – Vol. 67. – Pp. 175–184.
- Petty R.G. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action // Schizophr Res. – 1999. – Vol. 1 (35). – Pp. 67–73.
- Vuk Pisk S., Matic K., Gereš N., Ivezić E., Ruljančić N., Filipčić I. Hyperprolactinemia – side effect or part of the illness // Psychiatr Danub. – 2019. – Vol. 31 (2). – Pp. 148–152.
- Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – Pp. 2291–2314.
- Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – A pleiotropic factor in health and disease // Nat Rev Endocrinol. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 356–365.
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- Peuskens J., Pani L., Detraux J., de Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 421–453.
- Byerly M., Suppes T., Tran Q.V. et al. Clinical implications of anti-psychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: Recent developments and current perspectives // J Clin Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 27. – Pp. 639–661.
- Svestka J., Synek O., Tomanová J. et al. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients // Neuro Endocrinol Lett. – 2007. – Vol. 28. – Pp. 881–888.
- Veldhuis J.D., Johnson M.L. Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: Circadian, ultradian-temperature and heart rate in endogenous depressives and an, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone // J Clin Endocrinol Metab. – 1988. – Vol. 67. – Pp. 175–184.
- Petty R.G. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action // Schizophr Res. – 1999. – Vol. 1 (35). – Pp. 67–73.
- Vuk Pisk S., Matic K., Gereš N., Ivezić E., Ruljančić N., Filipčić I. Hyperprolactinemia – side effect or part of the illness // Psychiatr Danub. – 2019. – Vol. 31 (2). – Pp. 148–152.
- Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management // Drugs. – 2004. – Vol. 64. – Pp. 2291–2314.
- Bernard V., Young J., Binart N. Prolactin – A pleiotropic factor in health and disease // Nat Rev Endocrinol. – 2019. – Vol. 15. – Pp. 356–365.
- Gorobets L.N., Mazo G.E. Giperprolaktinemiya pri ispol'zovanii antipsikhotikov vtorogo pokoleniya: printsipy profilaktiki, diagnostiki i korrektsii // Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
- Peuskens J., Pani L., Detraux J., de Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28 (5). – Pp. 421–453.
- Byerly M., Suppes T., Tran Q.V. et al. Clinical implications of anti-psychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: Recent developments and current perspectives // J Clin Psychopharmacol. – 2007. – Vol. 27. – Pp. 639–661.
- Svestka J., Synek O., Tomanová J. et al. Differences in the effect of second-generation antipsychotics on prolactinaemia: Six weeks open-label trial in female in-patients // Neuro Endocrinol Lett. – 2007. – Vol. 28. – Pp. 881–888.



10. Wang C.Y., Xiang Y.T., Cai Z.J., Weng Y.Z., Bo G.J., Zhao J.P., Liu T.G., Wang G.H., Weng S.M., Zhang H.Y., Chen D.F., Tang W.K., Ungvari G.S. Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia (RMTS) investigators. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: A randomized, controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (6). – Pp. 676–685.
11. McQuade R.D., Stock E., Marcus R., Jody D., Gharbia N.A., Vanveggel S., Archibald D., Carson W.H. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 47–56.
12. Taylor D. Antipsychotic polypharmacy-confusion reigns // *The Psychiatrist*. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 41–43.
13. Yuan H.-N., Wang C.-Y., Sze C.W., Tong Y., Tan Q.-R. et al. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 28. – Pp. 264–370.
14. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Jun T.Y., Kim D.J., Dickson R.A. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (5). – Pp. 408–413.
15. Kinon B.J., Ahl J., Liu-Seifert H., Maguire G.A. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 577–588.
16. Fleischhacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N., Archibald D., Swanink R., Carson W.H. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65 (6). – Pp. 510–517.
17. Citrome L., Stauffer V.L., Chen L., Kinon B.J., Kurtz D.L., Jacobson J.G., Bergstrom R.F. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: An analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 278–283.
18. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Lieberman J.A. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (1). – Pp. 57–61.
19. Turrone P., Kapur S., Seeman M.V., Flint A.J. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (1). – Pp. 133–153.
20. Nakajima M., Terao T., Iwata N., Nakamura J. Switching female schizophrenic patients to quetiapine from conventional antipsychotic drugs: Effects on hyperprolactinemia // *Pharmacopsychiatry*. – 2005. – Vol. 38 (1). – Pp. 17–19.
21. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 26 с.
22. Bunker R., Mark T., Marken P., Schneiderhan M. Attenuation of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with Clozapine // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 7 (1). – Pp. 65–69.
23. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32 (8). – Pp. 1978–1981.
24. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V., Eudicone J.M., Whitehead R., Baker R.A. 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 (3). – Pp. 218–222.
25. Zhuo C., Xu Y., Wang H. et al. Safety and efficacy of high-dose vitamin B6 as an adjunctive treatment for antipsychotic-induced hyperprolactinemia in male patients with treatment-resistant schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 68–74.
26. Kirkpatrick B., Carpenter W.T., Maeda K., Buchanan R.W., Breier A., Tamminga C.A. Plasma prolactin as a predictor of relapse in drug-free schizophrenic outpatients // *Biol Psychiatry*. – 1992. – Vol. 32 (11). – Pp. 1049–1054.
27. Jen Y.W., Hwang T.J., Chan H.Y., Hsieh M.H., Liu C.C., Liu C.M., Hwu H.G., Kuo C.H., Lin Y.T., Chien Y.L., Chen W.J. Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: A biomarker for rebound in psychotic symptoms? // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – Pp. 552–558.
28. Dorevitch A., Aronson R., Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1991. – Vol. 70. – Pp. 375–376.
29. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 378–380.
30. Pollice R., di Giovambattista E., Tomassini A., di Pucchio A., Mazza M., di Michele V., Roncone R., Casacchia M. Iperprolattinemia sintomatica da risperidone in pazienti giovani affetti da schizofrenia e trattamento con cabergolina: Studio di efficacia e tollerabilità [Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment] // *Clin Ter*. – 2007. – Vol. 158 (2). – Pp. 121–126.
31. Tollin S.R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J Endocrinol Invest*. – 2000. – Vol. 23 (11). – Pp. 765–770.
10. Wang C.Y., Xiang Y.T., Cai Z.J., Weng Y.Z., Bo G.J., Zhao J.P., Liu T.G., Wang G.H., Weng S.M., Zhang H.Y., Chen D.F., Tang W.K., Ungvari G.S. Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia (RMTS) investigators. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: A randomized, controlled trial // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167 (6). – Pp. 676–685.
11. McQuade R.D., Stock E., Marcus R., Jody D., Gharbia N.A., Vanveggel S., Archibald D., Carson W.H. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: Results from a randomized, double-blind study // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – Pp. 47–56.
12. Taylor D. Antipsychotic polypharmacy-confusion reigns // *The Psychiatrist*. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 41–43.
13. Yuan H.-N., Wang C.-Y., Sze C.W., Tong Y., Tan Q.-R. et al. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 28. – Pp. 264–370.
14. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Jun T.Y., Kim D.J., Dickson R.A. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone // *J Clin Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63 (5). – Pp. 408–413.
15. Kinon B.J., Ahl J., Liu-Seifert H., Maguire G.A. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31. – Pp. 577–588.
16. Fleischhacker W.W., McQuade R.D., Marcus R.N., Archibald D., Swanink R., Carson W.H. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2009. – Vol. 65 (6). – Pp. 510–517.
17. Citrome L., Stauffer V.L., Chen L., Kinon B.J., Kurtz D.L., Jacobson J.G., Bergstrom R.F. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: An analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol. 29 (3). – Pp. 278–283.
18. Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Lieberman J.A. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65 (1). – Pp. 57–61.
19. Turrone P., Kapur S., Seeman M.V., Flint A.J. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (1). – Pp. 133–153.
20. Nakajima M., Terao T., Iwata N., Nakamura J. Switching female schizophrenic patients to quetiapine from conventional antipsychotic drugs: Effects on hyperprolactinemia // *Pharmacopsychiatry*. – 2005. – Vol. 38 (1). – Pp. 17–19.
21. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 26 с.
22. Bunker R., Mark T., Marken P., Schneiderhan M. Attenuation of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with Clozapine // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1997. – Vol. 7 (1). – Pp. 65–69.
23. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32 (8). – Pp. 1978–1981.
24. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V., Eudicone J.M., Whitehead R., Baker R.A. 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 (3). – Pp. 218–222.
25. Zhuo C., Xu Y., Wang H. et al. Safety and efficacy of high-dose vitamin B6 as an adjunctive treatment for antipsychotic-induced hyperprolactinemia in male patients with treatment-resistant schizophrenia // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Pp. 68–74.
26. Kirkpatrick B., Carpenter W.T., Maeda K., Buchanan R.W., Breier A., Tamminga C.A. Plasma prolactin as a predictor of relapse in drug-free schizophrenic outpatients // *Biol Psychiatry*. – 1992. – Vol. 32 (11). – Pp. 1049–1054.
27. Jen Y.W., Hwang T.J., Chan H.Y., Hsieh M.H., Liu C.C., Liu C.M., Hwu H.G., Kuo C.H., Lin Y.T., Chien Y.L., Chen W.J. Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: A biomarker for rebound in psychotic symptoms? // *BMC Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20 (1). – Pp. 552–558.
28. Dorevitch A., Aronson R., Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1991. – Vol. 70. – Pp. 375–376.
29. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2008. – Vol. 30. – Pp. 378–380.
30. Pollice R., di Giovambattista E., Tomassini A., di Pucchio A., Mazza M., di Michele V., Roncone R., Casacchia M. Iperprolattinemia sintomatica da risperidone in pazienti giovani affetti da schizofrenia e trattamento con cabergolina: Studio di efficacia e tollerabilità [Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment] // *Clin Ter*. – 2007. – Vol. 158 (2). – Pp. 121–126.
31. Tollin S.R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J Endocrinol Invest*. – 2000. – Vol. 23 (11). – Pp. 765–770.

32. Lee M.S., Song H.C., An H., Yang J., Ko Y.H., Jung I.K., Joe S.H. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2010. – Vol. 64 (1). – Pp. 19–27.
33. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 1. – С. 17–23.
34. Sabuncu T., Arıkan E., Tasan E., Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients // *Intern Med.* – 2001. – Vol. 40 (9). – Pp. 857–861.
35. 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.
36. Crosignani P.G. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 125. – Pp. 152–164.
37. Urban J.D., Vargas G.A., von Zastrow M., Mailman R.B. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32. – Pp. 67–77.
38. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E., Chiodo L.A., Liu L.X., Sibley D.R., Roth B.L., Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28 (8). – Pp. 1400–1411.
39. Rainka M.M., Capote H.A., Ross C.A., Gengo F.M. Attenuation of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* – 2009. – Vol. 34. – Pp. 595–598.
40. Zhi P., Wang Y., Quan W., Su Y., Zhang H. Aripiprazole combination for reversal of paliperidone-induced increase in prolactin level // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2018. – Vol. 5. – Pp. 117–124.
41. Chen L.J., Zhuo Z.H., Zhuang H. A study of aripiprazole in sulpiride induced male hyperprolactinemia // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 20. – Pp. 304–305.
42. Saitis M., Papazisis G., Katsigiannopoulos K., Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2008. – Vol. 62 (5). – Pp. 624–629.
43. Raghuthaman G., Venkateswaran R., Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: Double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *BJPsych Open.* – 2015. – Vol. 1 (2). – Pp. 172–177.
44. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L., Jung D.U., Seo Y.S., Liu K.H., Shon J.H., Conley R.R. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164 (9). – Pp. 1404–1410.
45. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: Meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – Pp. 71–79.
46. Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C., Hsiao C.C. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 34 (8). – Pp. 1495–1499.
47. Paulzen M., Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (1). – Pp. 149–151.
48. Xu L.P., Ji J.Y., Shi H., Zhai F.L., Zhang B. et al. A control study of aripiprazole in the treatment of hyperprolactinemia by antipsychotics // *Chin J of Behavioral Med.* – 2006. – Vol. 3. – Pp. 718–720.
49. Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders // *Ann Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 4. – Pp. 15–19.
50. Correll C.U., Maayan L., Kane J., Hert M.D., Cohen D. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – Pp. 746–756.
51. Wang C., Shi W., Xu J., Huang C., Zhu J. Outcomes and safety of concomitant topiramate or metformin for antipsychotics-induced obesity: A randomized-controlled trial // *Ann Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10. – Pp. 19–23.
52. Huang Y., Ma H., Wang Y., Peng M., Zhu G. Topiramate add-on treatment associated with normalization of prolactin levels in a patient with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – Vol. 24 (13). – Pp. 1395–1397.
53. Apud J.A., Racagni G., Iuliano E., Cocchi D., Casanueva F., Muller E.E. Role of central nervous system-derived or circulating gamma-aminobutyric acid on prolactin secretion in the rat // *Endocrinology.* – 1981. – Vol. 108. – Pp. 1505–1510.
54. Debeljuk L., Gojman S., Seilicovich A., Diaz M.C., Rettori V.B. Current concepts: II. Effect of aminoxyacetic acid and bicuculline on prolactin release in castrated male rats // *Life Sci.* – 1980. – Vol. 27. – Pp. 2025–2029.
55. Nagy G.M., Bodnar I., Banky Z., Halasz B. Control of prolactin secretion by excitatory amino acids // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 28. – Pp. 303–308.
32. Lee M.S., Song H.C., An H., Yang J., Ko Y.H., Jung I.K., Joe S.H. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2010. – Vol. 64 (1). – Pp. 19–27.
33. Bulanov V.S., Gorobets L.N., Litvinov A.V. Sindrom neurolepticheskoj giperprolaktinemii u bol'nykh s paranojdnoi shizofreniei i ego korrektsiya kabergolinom // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2016. – № 1. – С. 17–23.
34. Sabuncu T., Arıkan E., Tasan E., Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients // *Intern Med.* – 2001. – Vol. 40 (9). – Pp. 857–861.
35. Gorobets L.N., Bulanov V.S. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' korrektsionnoi terapii kabergolinom (Dostineksom) i bromokriptinom sindroma neurolepticheskoj giperprolaktinemii u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroistvami // *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 22–27.
36. Crosignani P.G. Current treatment issues in female hyperprolactinaemia // *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* – 2006. – Vol. 125. – Pp. 152–164.
37. Urban J.D., Vargas G.A., von Zastrow M., Mailman R.B. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways // *Neuropsychopharmacology.* – 2007. – Vol. 32. – Pp. 67–77.
38. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E., Chiodo L.A., Liu L.X., Sibley D.R., Roth B.L., Mailman R. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28 (8). – Pp. 1400–1411.
39. Rainka M.M., Capote H.A., Ross C.A., Gengo F.M. Attenuation of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* – 2009. – Vol. 34. – Pp. 595–598.
40. Zhi P., Wang Y., Quan W., Su Y., Zhang H. Aripiprazole combination for reversal of paliperidone-induced increase in prolactin level // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2018. – Vol. 5. – Pp. 117–124.
41. Chen L.J., Zhuo Z.H., Zhuang H. A study of aripiprazole in sulpiride induced male hyperprolactinemia // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 20. – Pp. 304–305.
42. Saitis M., Papazisis G., Katsigiannopoulos K., Kouvelas D. Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2008. – Vol. 62 (5). – Pp. 624–629.
43. Raghuthaman G., Venkateswaran R., Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: Double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *BJPsych Open.* – 2015. – Vol. 1 (2). – Pp. 172–177.
44. Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L., Jung D.U., Seo Y.S., Liu K.H., Shon J.H., Conley R.R. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164 (9). – Pp. 1404–1410.
45. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: Meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (8). – Pp. 71–79.
46. Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C., Hsiao C.C. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 34 (8). – Pp. 1495–1499.
47. Paulzen M., Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 10 (1). – Pp. 149–151.
48. Xu L.P., Ji J.Y., Shi H., Zhai F.L., Zhang B. et al. A control study of aripiprazole in the treatment of hyperprolactinemia by antipsychotics // *Chin J of Behavioral Med.* – 2006. – Vol. 3. – Pp. 718–720.
49. Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders // *Ann Gen Psychiatry.* – 2005. – Vol. 4. – Pp. 15–19.
50. Correll C.U., Maayan L., Kane J., Hert M.D., Cohen D. Efficacy for psychopathology and body weight and safety of topiramate-antipsychotic cotreatment in patients with schizophrenia spectrum disorders: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2016. – Vol. 77. – Pp. 746–756.
51. Wang C., Shi W., Xu J., Huang C., Zhu J. Outcomes and safety of concomitant topiramate or metformin for antipsychotics-induced obesity: A randomized-controlled trial // *Ann Gen Psychiatry.* – 2020. – Vol. 10. – Pp. 19–23.
52. Huang Y., Ma H., Wang Y., Peng M., Zhu G. Topiramate add-on treatment associated with normalization of prolactin levels in a patient with schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2017. – Vol. 24 (13). – Pp. 1395–1397.
53. Apud J.A., Racagni G., Iuliano E., Cocchi D., Casanueva F., Muller E.E. Role of central nervous system-derived or circulating gamma-aminobutyric acid on prolactin secretion in the rat // *Endocrinology.* – 1981. – Vol. 108. – Pp. 1505–1510.
54. Debeljuk L., Gojman S., Seilicovich A., Diaz M.C., Rettori V.B. Current concepts: II. Effect of aminoxyacetic acid and bicuculline on prolactin release in castrated male rats // *Life Sci.* – 1980. – Vol. 27. – Pp. 2025–2029.
55. Nagy G.M., Bodnar I., Banky Z., Halasz B. Control of prolactin secretion by excitatory amino acids // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 28. – Pp. 303–308.

56. Huang Y.L., Peng M., Zhu G. Topiramate in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Med Hypotheses*. – 2020. – Vol. 138. – Pp. 157–159.
57. Kusakawa S., Tohei A., Jaroenporn S., Watanabe G., Taya K. Inhibition of stress-induced adrenocorticotropin and prolactin secretion mediating hypophysiotropic factors by antagonist of AMPA type glutamate receptor // *J Reprod.* – 2007. – Vol. 53. – Pp. 545–554.
58. Bodnar Z., Banky D., Zelena B., Halas Z. Glutamate receptor antagonist infused into the hypothalamic suprachiasmatic nuclei interferes with the diurnal fluctuations in plasma prolactin and corticosterone levels and injected into the mesencephalic dorsal raphe nucleus attenuates the suckling stimulus-induced release of prolactin of the rat // *Brain Res Bull.* – 2009. – Vol. 80. – Pp. 9–16.
59. Abbud R., Smith M.S. Altered luteinizing hormone and prolactin responses to excitatory amino acids during lactation // *Neuroendocrinology*. – 1993. – Vol. 58. – Pp. 454–464.
60. Delitala G., Masala A., Alagna S. Suppression of pimozide-induced prolactin secretion by piridoxine (vitamin B6) // *Biomedicine*. – 1977. – Vol. 27. – Pp. 191–194.
61. Lerner V., Miodownik C., Kaptan A., Bersudsky Y., Libov I., Sela B.A. E. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (11). – Pp. 1648–1654.
62. Miodownik C., Lerner V., Statsenko N., Dwolatzky T., Nemets B., Berzak E., Bergman J. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: A randomized, double-blind, controlled study // *Clin Neuropharmacol.* – 2006. – Vol. 29 (2). – Pp. 68–72.
63. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // *Diab Vasc Dis Res.* – 2008. – Vol. 5. – Pp. 157–167.
64. Billa E., Kapolla N., Nicopoulou S.C., Koukoku E., Venaki E., Milingos S., Antsaklis A., Adamopoulos D.A. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome // *Gynecol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – Pp. 427–434.
65. Krysiak R., Okrzesik J., Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: A pilot study // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 242–249.
66. Wei Zh., Xin-Hu Y., Dong-Bin C., Ungvari G.S., Ng C.H., Nan W., Yu-Ping N., Yu-Tao X. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 4. – Pp. 192–206.
67. Wang D., Wong H.K., Zhang L., McAlonan G.M., Wang X.M., Sze S.C., Feng Y.B., Zhang Z.J. Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol.3. – Pp. 332–338.
68. Zheng W., Cai DB, Li HY, et al. Adjunctive Peony-Glycyrrhiza decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Gen Psychiatr.* – 2018. – Vol. 31 (1). – Pp. 123–127.
69. Wu J.N., Wang L.Y., Liu W.D., Du W.S., Liu W.B. Efficacy of 2.5, 10, 15 mg aripiprazole in treating amisulpride and risperidone-induced hyperprolactinemia // *Chin J Biochem Pharm.* – 2016. – Vol. 1. – Pp. 114–115.
70. Yang P., Li L., Yang D. et al. Effect of peony-glycyrrhiza decoction on amisulpride-induced hyperprolactinemia in women with schizophrenia: A preliminary study // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 47–52.
71. Man S.C., Li X.B., Wang H.H., Yuan H.N., Wang H.N., Zhang R.G., Tan G.R., Wong H.K., McAlonan G.M., Wang C.Y., Zhang Z.J. Peony-glycyrrhiza decoction for antipsychotic-related hyperprolactinemia in women with schizophrenia: A randomized controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 36 (6). – Pp. 572–579.
72. Yuan H.N., Wang C.Y., Feng X.J., Liu R.M., Zhang J.Z. Controlled study of shaoyao-gancao decoction and bromocriptin in hyperprolactinemia // *J Clin Psychol Med.* – 2005. – Vol. 15 (6). – Pp. 337–338.
73. Görler K., Öhlke D., Soicke H. Iridoid derivatives from *Vitex agnus-castus* // *Planta Med.* – 1985. – Vol. 50. – Pp. 530–531.
74. Hirobe C., Gao Z.S., Takeya K., Itokawa H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus* // *Phytochemistry*. – 1997. – Vol. 46. – Pp. 521–554.
75. Senatore F., Napolitano F., Özcan M. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from fruits of *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) growing in Turkey // *J Essent Oil-Bear Plants*. – 2003. – Vol. 6. – Pp. 185–190.
76. Ono M., Nagasawa Y., Ikeda T., Tsuchihashi R., Okawa M., Kinjo J., Yoshimitsu H., Nohara T. Three new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus* // *Chem Pharm Bull.* – 2009. – Vol. 57. – Pp. 1132–1135.
77. Ooi S.L., Watts S., McClean R., Pak S.C. *Vitex Agnus-Castus* for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 29 (2). – Pp. 262–278.
78. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials // *Planta Med.* – 2013. – Vol. 79 (7). – Pp. 562–575.
56. Huang Y.L., Peng M., Zhu G. Topiramate in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Med Hypotheses*. – 2020. – Vol. 138. – Pp. 157–159.
57. Kusakawa S., Tohei A., Jaroenporn S., Watanabe G., Taya K. Inhibition of stress-induced adrenocorticotropin and prolactin secretion mediating hypophysiotropic factors by antagonist of AMPA type glutamate receptor // *J Reprod.* – 2007. – Vol. 53. – Pp. 545–554.
58. Bodnar Z., Banky D., Zelena B., Halas Z. Glutamate receptor antagonist infused into the hypothalamic suprachiasmatic nuclei interferes with the diurnal fluctuations in plasma prolactin and corticosterone levels and injected into the mesencephalic dorsal raphe nucleus attenuates the suckling stimulus-induced release of prolactin of the rat // *Brain Res Bull.* – 2009. – Vol. 80. – Pp. 9–16.
59. Abbud R., Smith M.S. Altered luteinizing hormone and prolactin responses to excitatory amino acids during lactation // *Neuroendocrinology*. – 1993. – Vol. 58. – Pp. 454–464.
60. Delitala G., Masala A., Alagna S. Suppression of pimozide-induced prolactin secretion by piridoxine (vitamin B6) // *Biomedicine*. – 1977. – Vol. 27. – Pp. 191–194.
61. Lerner V., Miodownik C., Kaptan A., Bersudsky Y., Libov I., Sela B.A. E. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68 (11). – Pp. 1648–1654.
62. Miodownik C., Lerner V., Statsenko N., Dwolatzky T., Nemets B., Berzak E., Bergman J. Vitamin B6 versus mianserin and placebo in acute neuroleptic-induced akathisia: A randomized, double-blind, controlled study // *Clin Neuropharmacol.* – 2006. – Vol. 29 (2). – Pp. 68–72.
63. Scarpello J.H., Howlett H.C. Metformin therapy and clinical uses // *Diab Vasc Dis Res.* – 2008. – Vol. 5. – Pp. 157–167.
64. Billa E., Kapolla N., Nicopoulou S.C., Koukoku E., Venaki E., Milingos S., Antsaklis A., Adamopoulos D.A. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome // *Gynecol Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – Pp. 427–434.
65. Krysiak R., Okrzesik J., Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: A pilot study // *Endocrine*. – 2015. – Vol. 49. – Pp. 242–249.
66. Wei Zh., Xin-Hu Y., Dong-Bin C., Ungvari G.S., Ng C.H., Nan W., Yu-Ping N., Yu-Tao X. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 4. – Pp. 192–206.
67. Wang D., Wong H.K., Zhang L., McAlonan G.M., Wang X.M., Sze S.C., Feng Y.B., Zhang Z.J. Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol.3. – Pp. 332–338.
68. Zheng W., Cai DB, Li HY, et al. Adjunctive Peony-Glycyrrhiza decoction for antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: A meta-analysis of randomised controlled trials // *Gen Psychiatr.* – 2018. – Vol. 31 (1). – Pp. 123–127.
69. Wu J.N., Wang L.Y., Liu W.D., Du W.S., Liu W.B. Efficacy of 2.5, 10, 15 mg aripiprazole in treating amisulpride and risperidone-induced hyperprolactinemia // *Chin J Biochem Pharm.* – 2016. – Vol. 1. – Pp. 114–115.
70. Yang P., Li L., Yang D. et al. Effect of peony-glycyrrhiza decoction on amisulpride-induced hyperprolactinemia in women with schizophrenia: A preliminary study // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2017. – Vol. 13. – Pp. 47–52.
71. Man S.C., Li X.B., Wang H.H., Yuan H.N., Wang H.N., Zhang R.G., Tan G.R., Wong H.K., McAlonan G.M., Wang C.Y., Zhang Z.J. Peony-glycyrrhiza decoction for antipsychotic-related hyperprolactinemia in women with schizophrenia: A randomized controlled trial // *J Clin Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 36 (6). – Pp. 572–579.
72. Yuan H.N., Wang C.Y., Feng X.J., Liu R.M., Zhang J.Z. Controlled study of shaoyao-gancao decoction and bromocriptin in hyperprolactinemia // *J Clin Psychol Med.* – 2005. – Vol. 15 (6). – Pp. 337–338.
73. Görler K., Öhlke D., Soicke H. Iridoid derivatives from *Vitex agnus-castus* // *Planta Med.* – 1985. – Vol. 50. – Pp. 530–531.
74. Hirobe C., Gao Z.S., Takeya K., Itokawa H. Cytotoxic flavonoids from *Vitex agnus-castus* // *Phytochemistry*. – 1997. – Vol. 46. – Pp. 521–554.
75. Senatore F., Napolitano F., Özcan M. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from fruits of *Vitex agnus-castus* L. (Verbenaceae) growing in Turkey // *J Essent Oil-Bear Plants*. – 2003. – Vol. 6. – Pp. 185–190.
76. Ono M., Nagasawa Y., Ikeda T., Tsuchihashi R., Okawa M., Kinjo J., Yoshimitsu H., Nohara T. Three new diterpenoids from the fruit of *Vitex agnus-castus* // *Chem Pharm Bull.* – 2009. – Vol. 57. – Pp. 1132–1135.
77. Ooi S.L., Watts S., McClean R., Pak S.C. *Vitex Agnus-Castus* for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2020. – Vol. 29 (2). – Pp. 262–278.
78. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials // *Planta Med.* – 2013. – Vol. 79 (7). – Pp. 562–575.

79. Csupor D., Lantos T., Hegyi P., Benkő R., Viola R., Gyöngyi Z., Csécssei P., Tóth B., Vasas A., Márta K., Rostás I., Szentesi A., Matuz M. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials // *Complement Ther Med.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 102–110.
80. Meier B., Berger D., Hoberg E., Sticher O., Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro // *Phytomedicine.* – 2000. – Vol. 7 (5). – Pp. 373–381.
81. Męczekalski B., Czyżyk A. Vitex Agnus Castus w leczeniu hiperprolaktynemii i zaburzeń cyklu miesięczkowego – opis przypadku [Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders – a case report] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2015. – Vol. 39 (229). – Pp. 43–46.
82. Погодин О.К., Власова Т.А., Гуменюк Е.Г. Рациональный подход к лечению функциональной гиперпролактинемии при бесплодии у женщин // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2010. – № 3. – С. 12–17.
83. Яворская С.Д. Место фитотерапии в лечении пациенток с гиперпролактинемией // *Гинекология.* – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 28–30.
84. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // *Проблемы репродукции.* – 2005. – № 5. – С. 1–4.
85. Стрельцова Т.Р., Симонова Н.Р. Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста // *Здоровье женщины.* – 2019. – № 4 (140). – С. 24–26.
86. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H., Sienkiewicz K., Jedrzejak J., Teucher T., Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study // *Arzneimittel-Forschung (Drug Res).* – 1993. Vol. 64 (7). – Pp. 752–756.
87. Kilicdag E., Tarim E., Bagis T., Erkanli S., Aslan E., Ozsahin K., Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // *Int J Gynecol Obstet.* – 2004. – Vol. 85 (3). – Pp. 292–293.
88. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) // *Pharmacology and clinical indications.* – 2003. – Vol. 10 (4). – Pp. 348–357.
89. Bornhorst H.L. Growing native Hawaiian plants: A how-to guide for the gardener. – Honolulu: The Bess Press, 1996. – Pp. 26–27.
79. Csupor D., Lantos T., Hegyi P., Benkő R., Viola R., Gyöngyi Z., Csécssei P., Tóth B., Vasas A., Márta K., Rostás I., Szentesi A., Matuz M. Vitex agnus-castus in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials // *Complement Ther Med.* – 2019. – Vol. 47. – Pp. 102–110.
80. Meier B., Berger D., Hoberg E., Sticher O., Schaffner W. Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro // *Phytomedicine.* – 2000. – Vol. 7 (5). – Pp. 373–381.
81. Męczekalski B., Czyżyk A. Vitex Agnus Castus w leczeniu hiperprolaktynemii i zaburzeń cyklu miesięczkowego – opis przypadku [Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders – a case report] // *Pol Merkur Lekarski.* – 2015. – Vol. 39 (229). – Pp. 43–46.
82. Pogodin O.K., Vlasova T.A., Gumenyuk E.G. Ratsional'nyi podkhod k lecheniyu funktsional'noi giperprolaktinonii pri besplodii u zhenshchin // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* – 2010. – № 3. – S. 12–17.
83. Yavorskaya S.D. Mesto fitoterapii v lechenii patsientok s giperprolaktinonii // *Ginekologiya.* – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 28–30.
84. Smetnik V.P., Butareva L.B. Opyt primeneniya fitopreparata «Tsiklodinon» («Agnukaston») u patsientok s nedostatochnost'yu funktsii zhelтого tela i giperprolaktinonii // *Problemy reproduksii.* – 2005. – № 5. – С. 1–4.
85. Strel'tsova T.R., Simonova N.R. Klinicheskii opyt negormonal'noi korrektsii nedostatochnosti lyuteinovoi fazy u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta // *Zdorov'e zhenshchiny.* – 2019. – № 4 (140). – С. 24–26.
86. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H., Sienkiewicz K., Jedrzejak J., Teucher T., Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study // *Arzneimittel-Forschung (Drug Res).* – 1993. Vol. 64 (7). – Pp. 752–756.
87. Kilicdag E., Tarim E., Bagis T., Erkanli S., Aslan E., Ozsahin K., Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // *Int J Gynecol Obstet.* – 2004. – Vol. 85 (3). – Pp. 292–293.
88. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (Vitex agnus-castus) // *Pharmacology and clinical indications.* – 2003. – Vol. 10 (4). – Pp. 348–357.
89. Bornhorst H.L. Growing native Hawaiian plants: A how-to guide for the gardener. – Honolulu: The Bess Press, 1996. – Pp. 26–27.