

Современные возможности терапевтической коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии

Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 29–36
DOI: 10.21265/PSYPH.2020.42.11.004

Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ:

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) – один из наиболее частых побочных эффектов при назначении антипсихотической терапии. Очевидно, что ГПРЛ представляет собой серьезную проблему в психиатрической клинической практике. Значимое влияние повышения уровня пролактина на соматическое состояние пациентов, а также на течение болезненного процесса диктует необходимость изменения лечебной тактики для коррекции ГПРЛ. В настоящее время разработаны методы снижения уровня пролактина на фоне применения антипсихотиков.

Цель настоящей статьи – оценить современные терапевтические возможности по снижению негативных эффектов гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотиками. Методы коррекции, сопряженные с использованием дополнительных препаратов, снижающих уровень пролактина, или корректирующие клинические проявления повышенного пролактина, в настоящее время еще только изучаются, и нет убедительных данных о безопасности их применения для этой категории пациентов. Наиболее приемлемым и имеющим реальную широкую перспективу в повседневной клинической практике подходом является замена антипсихотика препаратом с меньшей пролактогенной активностью.

Представленные в статье данные о меньшей пролактогенной активности пролонгированных форм антипсихотиков второго поколения открывают новые перспективы для коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии, когда меняется не действующее вещество, а только форма введения, что позволяет с большой долей вероятности делать предположения об уменьшении рисков, сопряженных с заменой препарата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотики, гиперпролактинемия, пролонгированные формы антипсихотиков

КОНТАКТ: galina-mazo@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Современные возможности терапевтической коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 1. – С. 29–36. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.42.11.004

Введение

Снижение продолжительности жизни пациентов с психическими расстройствами в сравнении с общей популяцией определяет интерес к анализу роли побочных эффектов психофармакотерапии, представленных в виде ряда метаболических и нейроэндокринных нарушений [1, 2]. Эти нарушения ухудшают качество жизни и социальное функционирование пациентов, часто приводят к развитию ряда соматических заболеваний, ведущих к инвалидности и снижению продолжительности жизни пациентов [3, 4].

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) – один из наиболее частых побочных эффектов при назначении антипсихотической терапии. При краткосрочной терапии повышение уровня пролактина регистрируется у 80 % пациентов [5] и у 30–70 % пациентов, получающих длительное поддерживающее лечение [6, 7].

Пролактин – полипептидный гормон, выделяемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Экспрессия рецепторов пролактина обнаружена не только в молочных железах, но и в других органах и тканях (головной мозг, яичники, яички, простата, поджелудочная железа, печень, кишечник, миокард, эндотелий, лимфоидные клетки, адипоциты) [8, 9], что, вероятно, определяет разнообразие и тяжесть клинических проявлений при длительно существующей лекарственной гиперпролактинемии. Предполагается, что гиперпролактинемия при применении антипсихотиков связана с существенным влиянием антипсихотиков на регуляцию дофа-

минэргической нейромедиации и обусловлена нарушениями нейроэндокринной регуляции в результате терапии [10–12].

В настоящее время хорошо изучены соматические проблемы, сопряженные с ГПРЛ: нарушения менструального цикла, галакторея, снижение сексуальной активности, повышение массы тела. Кроме того, ГПРЛ оказывает влияние на риск развития социально значимых заболеваний, таких как остеопороз, сердечно-сосудистые расстройства, некоторые виды опухолей [7, 10, 13].

Длительная ГПРЛ может оказывать влияние и на течение шизофренического процесса, и на терапевтическую чувствительность. Так, в исследовании 158 терапевтически резистентных пациентов было показано, что 60–100 % женщин и 40–80 % мужчин получали пролактоиогенные антипсихотики и имели повышенный уровень пролактина [14]. Наиболее уверенно можно говорить о положительной корреляции повышения уровня пролактина и выраженности негативной симптоматики [15]. Исследователи, занимающиеся этой проблемой, отмечают, что связь можно оценивать как опосредованную. В большинстве этих исследований уровень базального пролактина оценивается как гиперпролактинемия.

Длительное повышение уровня пролактина ведет к гипогонадизму (снижение уровня тестостерона и эстрадиола), что рассматривается как предиктор нарастания негативных нарушений [16]. Повышение уровня пролактина в сыворотке крови может вызывать дистресс, быть причиной стигматизации, влиять

на удовлетворенность терапией, а также имеет краткосрочные и долгосрочные последствия для социального функционирования пациента.

Сексуальные дисфункции, сопряженные с ГПРЛ, оказывают влияние на межличностные отношения и вызывают трудности в формировании и поддержании эмоциональных связей. Это приводит к изоляции и углублению негативных проявлений, что в целом отрицательно сказывается на течении шизофренического процесса [17].

С ГПРЛ связывают ряд психических нарушений, таких как враждебность, тревога, депрессия, дистимия [18, 19]. Присутствие в структуре шизофрении депрессивных симптомов ухудшает течение шизофренического процесса и эффективность психофармакотерапии [20–22].

В научной литературе имеются данные о связи аффективных нарушений с повышенным уровнем пролактина как у пациентов с эндокринологическими нарушениями [23, 24], так и у пациентов с психическими расстройствами [25–27]. Получены результаты, свидетельствующие о прямом параллелизме уровня гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, о повышении риска суицида [27], а также выделены специфические симптомы, характерные для депрессии, развивающейся на фоне гиперпролактинемии [28].

Повышение уровня пролактина влияет на когнитивные функции посредством снижения уровня половых стероидов. Эти данные были получены при изучении когнитивных процессов у пациентов без психических нарушений, как у женщин [29], так и у мужчин [30]. Ухудшение когнитивных функций может способствовать прогрессированию шизофренического процесса и в связи с нарушением лекарственного режима. Приверженность к терапии (комплаенс) существенно больше зависит от побочных эффектов препаратов, чем от эффективности, отсутствия осведомленности о заболевании и необходимости поддерживающего лечения.

Безусловно, повышение уровня пролактина не является единственной причиной сексуальных дисфункций у пациентов с шизофренией. Вместе с тем вторичный гипогонадизм, связанный с влиянием пролактина на уровень половых гормонов, вносит вклад в формирование сексуальных нарушений как у мужчин, так и у женщин. Ассоциированные с ГПРЛ сексуальные нарушения являются причиной отказа от лечения антипсихотиками у 36 % мужчин и у 19 % женщин, получающих лечение антипсихотиками в связи с шизофренией [31, 32].

Очевидно, что ГПРЛ представляет собой значительную проблему в психиатрической клинической практике. Значимое влияние повышения уровня пролактина на соматическое состояние пациентов, а также на течение болезненного процесса диктует необходимость изменения лечебной тактики для коррекции ГПРЛ. В настоящее время разработаны методы снижения уровня пролактина на фоне применения антипсихотиков. Цель настоящей статьи – оценить современные терапевтические возможности по снижению негативных эффектов гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотиками.

Коррекция индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии

Несмотря на значительный рост количества научных публикаций и разработку рекомендаций по выявлению и коррекции нейроэндокринных побочных эффектов антипсихотической терапии [33–35], эта проблема, к сожалению, часто игнорируется практикующими врачами.

Лекарственная коррекция ГПРЛ. Существует точка зрения, что в случаях, когда лечение антипсихотиками не может быть изменено, можно использовать симптоматический подход, нацеленный на минимизацию клинических проявлений гиперпролактинемии, таких как гипогонадизм, сексуальная дисфункция и последствия для костной системы:

- применение эстрогенов или тестостерона у пациентов с длительным гипогонадизмом и/или сниженной минеральной плотностью костной ткани [36];
- применение ингибиторов фосфодиэстеразы для лечения эректильной дисфункции, связанной с ГПРЛ [37];
- в случае аменореи, сохраняющейся более 6 месяцев, если невозможно изменить лечение антипсихотиками, рекомендуется использовать оральные контрацептивы [38], выбор которых должен быть согласован с гинекологом;
- когда риск переломов, сопряженных с остеопорозом, считается очень высоким, фармакологическое лечение остеопороза должно быть назначено эндокринологом [35].

В научной литературе обсуждается возможность использования агонистов дофамина (бромкриптина и каберголина), широко используемых при эндокринологических и гинекологических заболеваниях как целевых препаратов для снижения уровня пролактина в рамках антипсихотической терапии [39, 40]. Систематический обзор исследований, проведенный в 2011 г., в который были включены пациенты вне зависимости от пола, показал, что использование каберголина предпочтительнее бромкриптина с точки зрения эффективности и безопасности [41]. Однако, по мнению ряда авторов, применение агонистов дофамина является спорной стратегией [38], так как имеются данные о вероятности ухудшения психического состояния в результате нарастания продуктивной симптоматики [42, 43] и риска сердечно-легочных осложнений [44].

Современные клинические рекомендации [36] обращают внимание на необходимость строгого контроля как психического, так и соматического состояния пациентов при использовании агонистов дофамина и выделяют конкретные случаи целесообразности их применения при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии:

- антипсихотическое лекарственное средство не может быть заменено;
- существует абсолютное противопоказание для заместительной терапии эстрогенами/тестостероном;
- в особых обстоятельствах у женщин, которые планируют беременность.

Следовательно, несмотря на доказательства, эта стратегия рекомендуется в тех случаях, когда предыдущие стратегии исчерпали свои возможности, поэтому на данном этапе при наличии клинически значимой ГПРЛ первым выбором является замена антипсихотика.

Замена антипсихотика. Современные антипсихотики существенно различаются по пролактогенной активности [45] (см. таблицу). Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия вызывается блокадой дофаминовых D_2 -рецепторов, которая способствует снижению дофаминергического влияния, ингибирующего выделение пролактина в лактотрофных клетках передней доли гипофиза. Это объясняет, почему антипсихотики с более высоким индексом занятости D_2 -рецепторов, такие как рисперидон и палиперидон, вызывают более высокие и более частые подъемы уровня пролактина [46]. Способность антипсихотиков вызывать ГПРЛ также определяется возможностью препарата проникать через ГЭБ, что определяется липофильностью препарата. Так, рисперидон вследствие низкой жирорастворимости более длительное время находится вне ГЭБ, и оказывает влияние на тубероинфундибулярную область, что способствует более значимому повышению уровня пролактина [47]. Соотношение концентрации антипсихотиков в мозге и в плазме (на основании позитронно-эмиссионной томографии) – индикатор риска ГПРЛ. Наиболее низкое соотношение зарегистрировано у рисперидона и сульпирида, что соответствует наиболее существенному риску развития ГПРЛ при использовании этих препаратов [48]. Причем аффинитет рисперидона к дофаминовым рецепторам меньше, чем у галоперидола. Это дает возможность предполагать и более низкий риск развития ГПРЛ. Однако соотношение его концентрации в мозге и в сыворотке меньше, чем у галоперидола [48], что и определяет более высокую пролактогенную активность именно рисперидона.

В настоящее время выделена группа антипсихотиков с низкой пролактогенной активностью. Существуют данные, подтверждающие целесообразность стратегии перехода от антипсихотического средства высокого риска ГПРЛ (амисульприд, рисперидон, палиперидон или антипсихотики первого поколения) к антипсихотическому препарату низкого риска ГПРЛ (арипипразол, кветиапин, оланзапин или зипрасидон). Но доступные исследования не исключают риск рецидивов и при использовании этой стратегии [15, 50, 51]. Имеются доказательства, что при замене

антипсихотиков для профилактики риска рецидива целесообразно использовать метод перекрестной титрации (постепенное уменьшение дозы одного препарата и увеличение дозы альтернативного) [52]. Но даже при использовании такого подхода врачи часто сталкиваются как с ухудшением психического состояния, так и с нарастанием побочных эффектов, связанных с лекарственным взаимодействием [53, 54].

Применение пролонгированных форм антипсихотиков. С этих позиций интерес представляют исследования последних лет, касающиеся влияния пролонгированных антипсихотических препаратов на риск повышения уровня пролактина. В исследовании с двухлетним периодом наблюдения показано, что переключение пациентов мужского пола с пролонгов рисперидона на пролонги палиперидона (палиперидона пальмитат) снижает уровень пролактина на 1-, 3- и 6-м месяце применения, хотя у женщин эффекта не наблюдается [55]. На протяжении трехлетнего периода наблюдения у пациентов с тяжелой резистентной шизофренией применение пролонга палиперидона в высоких дозах вызывало снижение веса и снижение уровня пролактина [56].

По данным мета-анализа рандомизированных исследований, пролонги рисперидона и палиперидона в сравнении с пероральными формами вызывают меньшее повышение уровня пролактина [57]. Эти факты дают возможность постановки вопроса о переводе на пролонгированные формы антипсихотиков как об одном из способов преодоления лекарственной гиперпролактинемии. Важным представляется понимание того, каким образом путь введения препарата может влиять на побочные эффекты.

Одним из важных факторов, который может провоцировать ГПРЛ у конкретного пациента, является известный феномен резких колебаний концентрации антипсихотика в плазме крови пациента. Чем более резкие эти колебания, тем выше риск разбалансировки регуляторных систем организма, прежде всего нейроэндокринной системы, и тем выше риск ГПРЛ. Стабилизация действующей концентрации препарата, напротив, способствует снижению риска ГПРЛ как в ближайшей перспективе (дни/недели), так и при более длительном периоде наблюдений. Достижение стабильной концентрации возможно при применении препаратов пролонгированного действия [58], причем чем больше период стабильной концентрации (1 месяц – ксеплион, 3 месяца – тревикта), тем больше шансы предотвращения риска ГПРЛ.

Таблица. Влияние антипсихотиков на уровень пролактина [11, 49]

Антипсихотики, ведущие к повышению уровня пролактина	Антипсихотики, не влияющие на увеличение уровня пролактина или вызывающие транзитное увеличение	Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина
Амисульприд Рисперидон Палиперидон* Традиционные антипсихотики Зотепин	Клозапин Оланзапин Кветиапин Зипрасидон	Арипипразол

Важным результатом применения пролонгированных форм антипсихотиков является частичное или полное преодоление проблемы низкого комплаенса. Если врач контролирует комплаенс, назначая пролонг длительного действия, то на протяжении нескольких месяцев пациент не только гарантированно получает терапевтическую дозу препарата, но и ожидается снижение риска ГПРЛ [57] или даже снижение выраженности ГПРЛ, если этот побочный эффект уже присутствует в результате предыдущего лечения [59]. Кроме того, длительные пролонги антипсихотиков второго поколения, например, палиперидона, могут снижать уровень пролактина и выраженность пролактин-зависимых побочных эффектов за счет ускоренного формирования толерантности к пролактин-индуцирующему эффекту препаратов [18].

Индивидуальные уровни риска ГПРЛ и фармакогенетический аспект

При оценке риска побочных эффектов фармакотерапии важным является индивидуальный риск, который существует у отдельного пациента. Исходный уровень риска является генетической характеристикой, существенно связан с полом и возрастом пациента [60] и может увеличиваться при наличии существующих у пациента эндокринологических заболеваний (гипотиреоз, пролактинома, СПКЯ и др.) [61].

Переносимость препарата можно расценивать и как фармакогенетическую проблему. По уровню или «скорости» метаболизма ксенобиотиков (в нашем случае антипсихотиков) каждого индивидуума можно отнести к одной постоянной группе или типу, иногда для удобства называемому «метаболическим фенотипом», что подразумевает проявление разных генотипов по генам ферментов семейства цитохромов P450. Выделяют несколько типов «метаболизаторов»: «ультрабыстрые», «быстрые», «промежуточные», «медленные» [62]. Наиболее важным представляется оценка «маргинальных» вариантов уровня метаболизма.

Для «медленных метаболизаторов» характерен высокий риск тяжелых побочных эффектов в результате накопления препаратов в организме с их высокой концентрацией. Например, 52 % вариативности параметров фармакокинетики рисперидона объясняется наличием цитохрома P450 CYP2D6 и для «медленных» метаболизаторов концентрация препарата на 26 % выше, чем для остальных индивидуумов [63]. Даже минимальная терапевтическая доза при начале титрования может приводить к быстрому появлению побочных эффектов. Для «быстрых» метаболизаторов характерен сдвиг «терапевтического окна» и высокий риск передозировок. Такие пациенты могут оказаться не чувствительными к стандартным терапевтическим дозам по причине быстрого метаболизма препарата, в результате врач продолжает титровать дозу с большой скоростью, не на-

блюдая минимального терапевтического эффекта. В итоге возникает высокий риск передозировки, что также может приводить к появлению побочных эффектов.

Адекватным и возможным уже сегодня является проведение генетического тестирования с целью выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с изменением активности цитохромов P450, что указывает на принадлежность пациента к группе риска развития тяжелых побочных эффектов антипсихотиков. Скрининг по результатам генотипирования дает реальную возможность определения контингента пациентов, нуждающихся в смене препарата и/или подборе дозы антипсихотика под контролем концентрации препарата в плазме крови, которая достоверно связана как с содержанием препарата в головном мозге, так и с его эффективностью и безопасностью [62].

Однако после проведения фармакогенетического тестирования и выявления высокого риска развития побочных эффектов, например, гиперпролактинемии, возникает вопрос: что делать дальше? Каким образом врач должен изменить терапевтическую тактику и как объяснить пациенту необходимость этих изменений [64]? Например, провести замену применяемого препарата антипсихотиком, который не метаболизируется цитохромами P450, – условное «выключение» фармакогенетического эффекта. Хорошим вариантом такого выбора является, например, палиперидон, метаболизм которого не включает систему цитохромов P450 [62], особенно его пролонгированных форм.

Ген Р-гликопротеина ABCB1 рассматривается как перспективный фармакогенетический маркер для пролонгированных форм антипсихотиков [65] в связи с тем, что при отсутствии эффекта первого прохождения через печень транспорт препарата через ГЭБ имеет почти такое же значение, как элиминация лекарства. В исследованиях по изучению фармакокинетики рисперидона и палиперидона как его метаболита, показано, что для палиперидона, который не является субстратом ферментов цитохрома P450, а выводится почками в неизменном виде, Р-гликопротеин – основной «регулятор» содержания антипсихотика в плазме крови и тканях головного мозга [66]. Фармакогенетические исследования подтверждают важную роль генотипа по гену ABCB1 в прогнозировании уровня палиперидона в плазме крови [65].

Важно, что Р-гликопротеин обладает высокой аффинностью к рисперидону и палиперидону и способствует их накоплению в кровеносной сети гипоталамуса, что обеспечивает больший уровень блокады дофаминовых рецепторов в клетках передней доли гипофиза, которые производят пролактин [67], что подчеркивает важность фармакогенетического тестирования по полиморфизмам этого гена при назначении палиперидона для снижения риска ГПРЛ. Это дает возможность рассматривать фармакогенетическое тестирование как эффективный метод для выбора терапевтического подхода при коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии.

Заключение

Вопрос разработки методов коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии важен в связи с ее влиянием как на соматическое, так и на психическое состояние пациентов. Применение с этой целью препаратов, снижающих уровень пролактина (каберголина, бромокriptина), в настоящее время находится в процессе изучения, и пока нет убедительных данных о безопасности их применения для пациентов, принимающих антипсихотики. Наиболее приемлемым и имеющим более широкую перспективу в повседневной клинической практике подходом является замена антипсихотика препаратами с меньшей пролактогенной активностью (арипипразол, кветиапин и zipрасидон) [49].

В статье представлены данные о меньшей пролактогенной активности пролонгированной в сравнении с пероральной формы палиперидона [55, 56]. Причины этого могут определяться фармакокинетическими особенностями различных форм введения препаратов. Есть предположение, что пролактогенная активность антипсихотиков, которая является

дозозависимой, у пролонгированных форм препаратов ниже из-за возможности применения меньшей дозы для поддержания терапевтического эффекта. Так, терапевтические дозы палиперидона пальмитата намного ниже, чем соответствующие пероральные дозы. Например, пациент, которому требуется пероральный палиперидон в дозировке 6 мг/сут (или 180 мг/мес.), часто хорошо реагирует на 50 мг палиперидона пальмитата. Аналогичным образом, пациенту, которому может потребоваться 12 мг/сут перорального палиперидона (360 мг/мес), достаточно 150 мг пролонгированной формы палиперидона [68]. Важно, что при замене пероральной формы пролонгированной меняется не действующее вещество, а только форма введения, что позволяет с большой долей вероятности делать предположения о снижении уровня пролактина при уменьшении рисков ухудшения психического состояния, сопряженных с заменой препарата. Такой подход открывает новые перспективы в коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии и требует дальнейшего ее изучения в исследованиях, репрезентативных с позиции доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Bobes J., Saiz Ruiz J., Manuel Montes J., Mostaza J., Rico-Villademoros F., Vieta E. Spanish consensus on physical health of patients with bipolar disorder // *Rev Psiquiatr Salud Ment.* – 2008. – Vol. 1. – P. 26–37.
- Giner J., Saiz Ruiz J., Bobes J., Zamorano E., López F., Hernando T., et al., Spanish consensus on the physical health of patients with depressive disorders // *Rev Psiquiatr Salud Ment.* – 2014. – Vol. 7. – P. 195–207.
- Fagiolini A., Montejó A.L., Thomas P., Millar H. Physical health considerations in psychiatry: views on recognition, monitoring and management // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 10.
- Montejó A.L. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 101–130.
- Laita P., Cifuentes A., Doll A., Llorente C., Cortés I., Parellada M. et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 487–502.
- Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 46–55.
- Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J., Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis // *J Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 42–51.
- Ignacak A., Kasztelnik M., Sliwa T., Korbut R., Rajda K., Guzik T. Prolactin not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone // *J Physiol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 435–443.
- Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman R.A., Kleinberg L.D., Montori M.V., Schlechte A.J. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 273–288.
- Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2018. – № 2. – С. 104–108.
- Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin Endocrinol (Oxf.)*. – 2011. – Vol. 74. – P. 141–147.
- Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – P. 830–837.
- Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 29. – P. 64–73.
- Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 57–61.
- Shahin Akhondzadeh, Farzin Rezaei, Bagher Larjani et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2006. – Vol. 84. – P. 405–410.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenia: an overview // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Suppl. 2. – P. 1–16.
- Bobes J., Saiz Ruiz J., Manuel Montes J., Mostaza J., Rico-Villademoros F., Vieta E. Spanish consensus on physical health of patients with bipolar disorder // *Rev Psiquiatr Salud Ment.* – 2008. – Vol. 1. – P. 26–37.
- Giner J., Saiz Ruiz J., Bobes J., Zamorano E., López F., Hernando T., et al., Spanish consensus on the physical health of patients with depressive disorders // *Rev Psiquiatr Salud Ment.* – 2014. – Vol. 7. – P. 195–207.
- Fagiolini A., Montejó A.L., Thomas P., Millar H. Physical health considerations in psychiatry: views on recognition, monitoring and management // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 10.
- Montejó A.L. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 101–130.
- Laita P., Cifuentes A., Doll A., Llorente C., Cortés I., Parellada M. et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents // *J Child Adolesc Psychopharmacol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 487–502.
- Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 46–55.
- Cookson J., Hodgson R., Wildgust H.J., Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis // *J Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 42–51.
- Ignacak A., Kasztelnik M., Sliwa T., Korbut R., Rajda K., Guzik T. Prolactin not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone // *J Physiol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 435–443.
- Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman R.A., Kleinberg L.D., Montori M.V., Schlechte A.J. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 273–288.
- Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2018. – № 2. – С. 104–108.
- Holt R.I., Peveler R.C. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management // *Clin Endocrinol (Oxf.)*. – 2011. – Vol. 74. – P. 141–147.
- Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 45. – P. 830–837.
- Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 29. – P. 64–73.
- Volavka J., Czobor P., Cooper T.B., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L. et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol // *J Clin Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 57–61.
- Shahin Akhondzadeh, Farzin Rezaei, Bagher Larjani et al. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia // *Schizophrenia Research.* – 2006. – Vol. 84. – P. 405–410.
- Halbreich U., Kahn L.S. Hormonal aspects of schizophrenia: an overview // *Psychoneuroendocrinology.* – 2003. – Suppl. 2. – P. 1–16.

17. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии // Сб. науч. тр. «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». – СПб., 2008. – С. 210–224.
18. 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, No. 5. – P. 421–453. – DOI: 10.1007/s40263-014-0157-3
19. Reavley A., Fisher A.D., Owen D. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia // *Clin Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 343–347.
20. Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 22–24.
21. Мазо Г.Э., Никифорова Ю.С., Щедрина Л.В. Влияние депрессии при шизофрении на уровень BDNF // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 12–17.
22. Reine G., Lancon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 108, No. 4. – P. 297–303.
23. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.; Тверь: ООО Издательство «Триада», 2004. – 304 с.
24. Kell R., Buckman M.T., Fava M. et al. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies // *Psychiatr Dev.* – 1984. – Vol. 2. – P. 131–138.
25. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3–1. – С. 90–93.
26. Keks N.A., Copolov D.L., McKenzie D.P., Kulkarni J., Hill C., Hope J.D., Singh B.S. Basal and haloperidol-stimulated prolactin and symptoms of non-affective and affective psychoses in neuroleptic-free men // *Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 37. – P. 229–234.
27. Tandon R., Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects // *J Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 1–7.
28. Бубнова Ю.С., Дорофейков В.В., Мазо Г.Э., Петрова Н.Н. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 21–26.
29. Henry J.F., Sherwin B.B. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study // *Behav Neurosci.* – 2012. – Vol. 126. – P. 73–85.
30. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J., Blackman M.R., Harman S.M., Resnick S.M. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 5001–5007.
31. Basson R., Rees P., Wang R.X., Montejó A.L., Incrocci L. Sexual function in chronic illness // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7, No. 1, Pt. 2. – P. 374–388.
32. Montejó A.L., Majadas S., Rico-Villademoros F., Llorca G., de la Gándara J., Franco M. et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. 3404–3413.
33. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–70.
34. 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. – № 10. – С. 85–93.
35. Montejó A.L., Arango C., Bernardo M., Carrasco J.L., Crespo-Facorro B., Cruz J.J., Pino-Montes J.D., García-Escudero M.A., García-Rizo C. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 45. – P. 25–34.
36. Halperin I., Cámara R., García M., Ollero D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia // *Endocrinol Nutr.* – 2013. – Vol. 60. – P. 308–319.
37. Mitsonis C.I., Mitropoulos P.A., Dimopoulos N.P., Kararizou E.G., Psarra V.V., Tsakiris F.E. et al. Vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in outpatients with chronic schizophrenia: a flexible-dose, open-label study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 206–212.
38. Peveler R.C., Branford D., Citrome L., Fitzgerald, P., Harvey, P.W., Holt, R.I.G. et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 98–103.
39. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 2. – С. 79–85.
40. 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. – P. 19–27.
41. Santos Nunes V., El Dib R., Boguszewski C.L., Nogueira C.R., Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *Pituitary*. – 2011. – Vol. 14. – P. 259–265.
42. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen Hosp Psychiatry* – 2008. – Vol. 30. – P. 378–380.
43. Hashimoto K., Sugawara N., Ishioka M., Nakamura K., Yasui-Furukori N., The effects of additional treatment with terguride, a partial dopamine agonist, on hyperprolactinemia induced by antipsychotics in schizophrenia patients: a preliminary study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1571–1576.
44. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии // Сб. науч. тр. «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». – СПб., 2008. – С. 210–224.
45. 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, No. 5. – P. 421–453. – DOI: 10.1007/s40263-014-0157-3
46. Reavley A., Fisher A.D., Owen D. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia // *Clin Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47. – P. 343–347.
47. Мазо Г.Э. Влияние депрессии на течение шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 22–24.
48. Мазо Г.Э., Никифорова Ю.С., Щедрина Л.В. Влияние депрессии при шизофрении на уровень BDNF // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 12–17.
49. Reine G., Lancon C., Di Tucci S. et al. Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 108, No. 4. – P. 297–303.
50. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.; Тверь: ООО Издательство «Триада», 2004. – 304 с.
51. Kell R., Buckman M.T., Fava M. et al. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies // *Psychiatr Dev.* – 1984. – Vol. 2. – P. 131–138.
52. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 3–1. – С. 90–93.
53. Keks N.A., Copolov D.L., McKenzie D.P., Kulkarni J., Hill C., Hope J.D., Singh B.S. Basal and haloperidol-stimulated prolactin and symptoms of non-affective and affective psychoses in neuroleptic-free men // *Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 37. – P. 229–234.
54. Tandon R., Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects // *J Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 1–7.
55. Бубнова Ю.С., Дорофейков В.В., Мазо Г.Э., Петрова Н.Н. К вопросу о механизмах развития депрессии при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 21–26.
56. Henry J.F., Sherwin B.B. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study // *Behav Neurosci.* – 2012. – Vol. 126. – P. 73–85.
57. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J., Blackman M.R., Harman S.M., Resnick S.M. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 5001–5007.
58. Basson R., Rees P., Wang R.X., Montejó A.L., Incrocci L. Sexual function in chronic illness // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7, No. 1, Pt. 2. – P. 374–388.
59. Montejó A.L., Majadas S., Rico-Villademoros F., Llorca G., de la Gándara J., Franco M. et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics // *J Sex Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. 3404–3413.
60. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 1. – С. 63–70.
61. 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. – № 10. – С. 85–93.
62. Montejó A.L., Arango C., Bernardo M., Carrasco J.L., Crespo-Facorro B., Cruz J.J., Pino-Montes J.D., García-Escudero M.A., García-Rizo C. et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 45. – P. 25–34.
63. Halperin I., Cámara R., García M., Ollero D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia // *Endocrinol Nutr.* – 2013. – Vol. 60. – P. 308–319.
64. Mitsonis C.I., Mitropoulos P.A., Dimopoulos N.P., Kararizou E.G., Psarra V.V., Tsakiris F.E. et al. Vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in outpatients with chronic schizophrenia: a flexible-dose, open-label study // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 206–212.
65. Peveler R.C., Branford D., Citrome L., Fitzgerald, P., Harvey, P.W., Holt, R.I.G. et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations // *J Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 98–103.
66. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии // Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2017. – № 2. – С. 79–85.
67. 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. – P. 19–27.
68. Santos Nunes V., El Dib R., Boguszewski C.L., Nogueira C.R., Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *Pituitary*. – 2011. – Vol. 14. – P. 259–265.
69. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen Hosp Psychiatry* – 2008. – Vol. 30. – P. 378–380.
70. Hashimoto K., Sugawara N., Ishioka M., Nakamura K., Yasui-Furukori N., The effects of additional treatment with terguride, a partial dopamine agonist, on hyperprolactinemia induced by antipsychotics in schizophrenia patients: a preliminary study // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1571–1576.

44. Andersohn F., Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists // *Mov Disord.* – 2009. – Vol. 15, No. 24. – P. 129–133.
45. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N., Arndt T., Bäckers L., Rothe P., Cipriani A., Davis J., Salanti G., Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10202. – P. 939–951. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
46. Chwieduk C.M., Keating G.M. Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1295–1317.
47. Besnard I., Auclair V., Callery G., Gabriel-Bordenave C., Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance // *Encephale.* – 2014. – Vol. 40. – P. 86–94.
48. Arakawa R., Okumura M., Ito H., Takano A., Takahashi H., Takano H. et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1131–1137.
49. Fleischacker W.W., Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. Second edition. – London, 2008. 50 p.
50. Kelly D.L., Wehring H.J., Earl A.K., Sullivan K.M., Dickerson F.B., Feldman S., McMahon R.P., Buchanan R.W., Warfel D., Keller W.R., Fischer B.A., Shim J.C. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin) // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – P. 214. – DOI: 10.1186/1471-244X-13-214
51. Kuloglu M., Ekinci O., Albayrak Y., Caykoylu A. Benefits of switching women schizophrenic patients to aripiprazole: a case study and brief review of the literature // *Arch Womens Ment Health.* – 2010. – Vol. 13. – P. 443–447.
52. Grande I., Bernardo M., Bobes J., Saiz-Ruiz J., Alamo C., Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 497–507.
53. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2017. – № 3. – С. 74–80.
54. Bernardo M., Vieta E., Saiz Ruiz J., Rico-Villademoros F., Álamo C., Bobes J., Grupo RECAP Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2011. – Vol. 4. – P. 150–168. – DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.07.003
55. Nakamura M., Nagamine T., Sato G., Besho K. Prolactin Levels After Switching to Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia // *Innov Clin Neurosci.* – 2016. – Vol. 13, No. 5–6. – P. 28–30.
56. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32, No. 1. – P. 6–12.
57. Misawa F., Kishimoto T., Hagi K., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 220–230. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.018
58. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 28, No. 107656. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.033
59. Nakamura M., Fujita Y., Nagamine T. Serum prolactin levels might become a useful marker for switching strategy to paliperidone palmitate in male schizophrenia patient // *Asia Pac Psychiatry.* – 2018. – Vol. 10, No. 1. – DOI: 10.1111/appy.12300
60. Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межличностная вариативность и генетический риск // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2018. – № 1. – С. 90–100.
61. Горобец Л.Н., Литвинов А.В., Буланов В.С., Мазо Г.Э. Современные взгляды на диагностику нейролептической гиперпролактинемии // *Российский психиатрический журнал.* – 2018. – № 4. – С. 56–63.
62. Кибитов А.О., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2017. – № 1. – С. 2–13.
63. Vandenberghe F., Guidi M., Choong E., von Gunten A., Conus P., Csajka C., Eap C.B. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort // *Clin Pharmacokinet.* – 2015. – Vol. 54, No. 12. – P. 1259–1272. – DOI: 10.1007/s40262-015-0289-8
64. Корчагина Н.Ю., Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Фармакогенетический тест в практике врача-психиатра: алгоритм принятия решений и терапевтическая тактика на примере клинического случая // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2019. – № 2. – С. 51–58.
65. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N., Yoon H., Lee Y.B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 329–341. – DOI: 10.1007/s10928-012-9253-5
66. Nesvåg R., Hendset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 1. – P. 21–26.
44. Andersohn F., Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists // *Mov Disord.* – 2009. – Vol. 15, No. 24. – P. 129–133.
45. Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J., Krause M., Samara M., Peter N., Arndt T., Bäckers L., Rothe P., Cipriani A., Davis J., Salanti G., Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 394, No. 10202. – P. 939–951. – DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3
46. Chwieduk C.M., Keating G.M. Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70. – P. 1295–1317.
47. Besnard I., Auclair V., Callery G., Gabriel-Bordenave C., Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance // *Encephale.* – 2014. – Vol. 40. – P. 86–94.
48. Arakawa R., Okumura M., Ito H., Takano A., Takahashi H., Takano H. et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1131–1137.
49. Fleischacker W.W., Hofer A., Hummer M. Managing Schizophrenia: The Compliance Challenge. Second edition. – London, 2008. 50 p.
50. Kelly D.L., Wehring H.J., Earl A.K., Sullivan K.M., Dickerson F.B., Feldman S., McMahon R.P., Buchanan R.W., Warfel D., Keller W.R., Fischer B.A., Shim J.C. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin) // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13. – P. 214. – DOI: 10.1186/1471-244X-13-214
51. Kuloglu M., Ekinci O., Albayrak Y., Caykoylu A. Benefits of switching women schizophrenic patients to aripiprazole: a case study and brief review of the literature // *Arch Womens Ment Health.* – 2010. – Vol. 13. – P. 443–447.
52. Grande I., Bernardo M., Bobes J., Saiz-Ruiz J., Alamo C., Vieta E. Antipsychotic switching in bipolar disorders: a systematic review // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2014. – Vol. 17. – P. 497–507.
53. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2017. – № 3. – С. 74–80.
54. Bernardo M., Vieta E., Saiz Ruiz J., Rico-Villademoros F., Álamo C., Bobes J., Grupo RECAP Recommendations for switching antipsychotics. A position statement of the Spanish Society of Psychiatry and the Spanish Society of Biological Psychiatry // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* – 2011. – Vol. 4. – P. 150–168. – DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.07.003
55. Nakamura M., Nagamine T., Sato G., Besho K. Prolactin Levels After Switching to Paliperidone Palmitate in Patients with Schizophrenia // *Innov Clin Neurosci.* – 2016. – Vol. 13, No. 5–6. – P. 28–30.
56. Fernández-Miranda J.J., Díaz-Fernández S. Tolerability of effective high doses of paliperidone palmitate in patients with severe resistant schizophrenia // *Int Clin Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 32, No. 1. – P. 6–12.
57. Misawa F., Kishimoto T., Hagi K., Kane J.M., Correll C.U. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics // *Schizophr Res.* – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 220–230. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.07.018
58. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 28, No. 107656. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.033
59. Nakamura M., Fujita Y., Nagamine T. Serum prolactin levels might become a useful marker for switching strategy to paliperidone palmitate in male schizophrenia patient // *Asia Pac Psychiatry.* – 2018. – Vol. 10, No. 1. – DOI: 10.1111/appy.12300
60. Kibitov A.O., Mazo G.E. Metabolicheskie pobochnye efekty atipichnykh antipsikhotikov: mezhdindividual'naya variabelnost' i geneticheskii risk // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* – 2018. – № 1. – С. 90–100.
61. Gorobets L.N., Litvinov A.V., Bulanov V.S., Mazo G.E. Sovremennyye vzglyady na diagnostiku neurolepticheskoy giperprolaktinemii // *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal.* – 2018. – № 4. – С. 56–63.
62. Kibitov A.O., Ivashchenko D.V., Sychev D.A. Farmakogeneticheskii podkhod k povysheniyu effektivnosti i bezopasnosti antipsikhoticheskoy farmakoterapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2017. – № 1. – С. 2–13.
63. Vandenberghe F., Guidi M., Choong E., von Gunten A., Conus P., Csajka C., Eap C.B. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort // *Clin Pharmacokinet.* – 2015. – Vol. 54, No. 12. – P. 1259–1272. – DOI: 10.1007/s40262-015-0289-8
64. Korchagina N.Yu., Mazo G.E., Kibitov A.O. Farmakogeneticheskii test v praktike vracha-psikhiatra: algoritm prinyatiya reshenii i terapevticheskaya taktika na primere klinicheskogo sluchaya // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* – 2019. – № 2. – С. 51–58.
65. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N., Yoon H., Lee Y.B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 329–341. – DOI: 10.1007/s10928-012-9253-5
66. Nesvåg R., Hendset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 1. – P. 21–26.

67. El-Mallakh R.S., Watkins J. Prolactin Elevations and Permeability Glycoprotein // Prim Care Companion CNS Disord. – 2019. – Vol. 21, No. 3. – Pii: 18nr02412. – DOI: 10.4088/PCC.18nr02412
68. Nasrallah H.A. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 197. – P. 69–70. – DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.004
67. El-Mallakh R.S., Watkins J. Prolactin Elevations and Permeability Glycoprotein // Prim Care Companion CNS Disord. – 2019. – Vol. 21, No. 3. – Pii: 18nr02412. – DOI: 10.4088/PCC.18nr02412
68. Nasrallah H.A. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: Relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 197. – P. 69–70. – DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.004

Modern Possibilities of Therapeutic Correction of Antipsychotics-Induced Hyperprolactinemia

Mazo G.E.¹, Kibitov A.O.^{1,2}

¹ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions, Moscow, Russian Federation

SUMMARY:

Hyperprolactinemia (GPRL) is one of the most common side effects when prescribing antipsychotic therapy. GPRL is obviously a significant problem in psychiatric clinical practice. A significant effect of increasing prolactin levels on the somatic state of patients, as well as on the course of the disease process, necessitates a change in treatment tactics to correct GPRL. Currently, methods have been developed to reduce prolactin levels with the use of antipsychotics.

The purpose of this article is to evaluate current therapeutic options for reducing the negative effects of antipsychotics-induced hyperprolactinemia. Correction methods associated with the use of additional drugs that reduce prolactin levels, or correcting the clinical manifestations of increased prolactin are currently being studied and there is no convincing data on their safety in this category of patients. The most acceptable and having a real broad perspective in everyday clinical practice approach is the replacement of antipsychotics with a drug with less prolactogenic activity.

The data presented in the article on the lesser prolactogenic activity of prolonged forms of second-generation antipsychotics open up new perspectives in the correction of antipsychotics-induced hyperprolactinemia when the active substance does not change, but only the administration form, which makes it possible to assume a decrease in the risks associated with drug replacement.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, hyperprolactinemia, prolonged forms of antipsychotics

CONTACT: galina-mazo@yandex.ru

CITATION: Mazo G.E., Kibitov A.O. Modern Possibilities of Therapeutic Correction of Antipsychotics-Induced Hyperprolactinemia // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv. – 2020. – Vol. 1. – P. 29–36. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.42.11.004

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					