

Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии

Горобец Л.Н.¹, Мазо Г.Э.^{2,3}

¹ Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России,

² ФГБУ «СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. В статье обсуждаются различные аспекты основных подходов к вопросу о коррекции нейролептической гиперпролактинемии. На основании обобщенного научного и практического опыта приводятся алгоритмы проведения корректирующей терапии агонистами дофамина — бромокриптином и каберголином (Достинекс). Обосновываются данные о показаниях и противопоказаниях к назначению терапии указанными препаратами, а также особенности их побочных эффектов.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, антипсихотическая терапия, достинекс, бромокриптин

Neuroleptic hyperprolactinemia medicamentous correction

Gorobets L.N.¹, Mazo G.E.^{2,3}

¹ Federal State Institution “Scientific Center of Psychiatry and Narcology named by V.P. Serbsky” of Health Ministry of Russia – a branch of the Moscow Research Institute of Psychiatry,

² St. Petersburg V.M. Bekhterev Research Psychoneurological Institute,

³ St. Petersburg State University

Summary. The article discusses various aspects of the main approaches to the issue of correction of neuroleptic hyperprolactinemia. Based on the generalized scientific and practical experience, algorithms for corrective therapy with dopamine agonists — bromocriptine and cabergoline (Dostinex) are given. The data on indications and contraindications to prescribing therapy with these drugs are substantiated, as well as features of their side effects.

Key words: hyperprolactinemia, antipsychotic therapy, dostinex, bromocriptine

Публикация подготовлена при поддержке компании Пфайзер.

Антипсихотики — препараты, широко используемые для терапии не только шизофрении, но и аффективных расстройств как для купирования обострений, так и для поддержания ремиссии [20, 6]. Высокая представленность гиперпролактинемии при использовании современных антипсихотиков, потенциальная вероятность возникновения этого побочного эффекта вне зависимости от конкретного препарата (за исключением арипипразола) вызывает необходимость разработки принципов не только мониторинга уров-

ня пролактина и ассоциированных с ним побочных эффектов, но и разработки медикаментозных подходов для их коррекции [5, 7]. Современные алгоритмы ведения пациентов с гиперпролактинемией на фоне приема антипсихотиков не рассматривают в качестве метода первого выбора использование препаратов с пролактин-ингибирующим эффектом, но не отрицают такую возможность в случаях, когда другие методы коррекции оказываются неэффективными [19, 22]. Основные подходы к коррекции представлены на рис.1.



Рис. 1. Варианты коррекции гиперпролактинемии, вызванной применением антипсихотиков

Приоритет в разработке коррекции патологических форм ГПРЛ принадлежит эндокринологам в связи с тем, что повышение секреции пролактина уже длительное время является актуальной проблемой ряда эндокринных заболеваний (аденомы гипофиза, гипотиреоз, бесплодие и др.). С этой целью в эндокринологической практике используют различные фармакологические препараты, которые по механизмам дофаминостимулирующего эффекта разделяются на ряд групп [4, 14, 21].

Таблица 1. Коррекция гиперпролактинемии (агонисты дофамина)

1-е поколение	
Бромокриптин — 2-бром-альфа-эргокриптин	2,5-7,5 мг в сутки, в 2-3 приема.
Абергин (2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат)	4-16 мг в сутки, в 2 приема.
2-е поколение	
Норпролак (хинаголида гидрохлорид) от 0,075 до 0,15 мг в сутки, однократно.	
3-е поколение	
Каберголин (Достинекс) — 0,5-1 мг в неделю, в 2 приема	

К агонистам дофамина I поколения относят эрголиновые производные алкалоидов спорыньи: бромокриптин и абергин. Наибольшее распространение как в эндокринологической, так и в психиатрической практике, получил бромокриптин. Пролактинснижающий эффект отмечается через 1-2 ч после приема бромокриптина, достигает максимума через 5-10 ч и сохраняется на уровне, близком к максимальному, в течение 8-12 часов. Несмотря на значительный опыт использования и ценовую доступность препарата, бромокриптин имеет и ряд отрицательных аспектов использования, которые снижают приверженность пациентов к терапии этим препаратом. Короткая продолжительность пролактинингибирующего действия обуславливает необходимость регулярного приема терапевтических доз препарата 2-3 раза в сутки. Бромокриптин не является селективным D_2 -миметиком — помимо D_2 -рецепторов взаимодействует с D_1 -рецепторами, α -1-адренорецепторами и серотониновыми рецепторами), в связи с чем терапию бромокриптином отличает достаточно высокая частота и широкий спектр побочных эффектов. В среднем побочные эффекты наблюдаются у 23% больных при приеме бромокриптина, 12% пациентов вынуждены прерывать лечение из-за выраженных побочных эффектов [3, 13, 24].

Наиболее частые побочные эффекты, обусловленные приемом бромокриптина: тошнота, рвота, запор, боли в эпигастрии, сонливость, головная боль, головокружение, артериальная гипотензия.

Несовершенство аналогов дофамина первого поколения стало основанием для создания новых агонистов дофамина второго поколения — хинаголид (норпролак) и третьего поколения — каберголин (Достинекс), селективных в отношении

D_2 -рецепторов и характеризующихся большей эффективностью и лучшей переносимостью.

Хинаголид является неэрголиновым стимулятором дофаминовых D_2 -рецепторов (производное трициклических бензогуанолинов). Снижение уровня пролактина в крови при приеме хинаголида сохраняется около 24 часов, что позволяет назначать препарат однократно в течение суток [4, 15]. Препарат позволяет нормализовать содержание пролактина у больных, резистентных к бромокриптину.

В настоящее время к последним достижениям в области лечения гиперпролактинемии относится создание 3 поколения агонистов дофамина — каберголина (оригинальный препарат — Достинекс), являющегося производным эрголина с выселективным, мощным и пролонгированным пролактин-ингибирующим действием, обусловленным прямой стимуляцией D_2 -дофаминовых рецепторов лакотропных клеток гипофиза. Снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 часа после приема достинекса и сохраняется в течение 7–28 дней у пациентов с гиперпролактинемией [2].

Благодаря пролонгированному действию препарат назначается всего 1–2 раза в неделю. Достинекс эффективен в 90 % случаев у пациентов, резистентных к бромокриптину, и в 70 % — к хинаголиду [13].

Частота развития побочных эффектов на фоне приема достинекса значительно ниже в сравнении с бромокриптином. Наиболее часто пациенты отмечают жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), слабость, головокружение, головную боль. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых 2 недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно.

Медикаментозные методы коррекции ГПРЛ в психиатрической практике

Нейролептическую гиперпролактинемия (НГПРЛ) выделяют в отдельную форму медикаментозной гиперпролактинемии, что определяется необходимостью разработки специфических методов для ее коррекции [5]. При выборе препарата для коррекции нейролептической гиперпролактинемии в психиатрической практике необходимо учитывать его фармакологические свойства: эффективность в отношении подавления секреции пролактина (выраженность пролактинингибирующего действия), селективность — преобладание центрального действия (воздействие на D_2 -рецепторы лакотропных клеток), длительность действия, переносимость, удобство дозирования и ценовую доступность.

Кроме того, следует учитывать, что агонисты D_2 -рецепторов (препараты, наиболее часто применяемые для коррекции НГПРЛ), могут способствовать эксацербации психопатологического процесса за счет повышения содержания дофамина и, в свою очередь, имеют побочные эф-

фекты. С учетом этих моментов, проведение коррекционных мероприятий по купированию нейролептической ГПРЛ в психиатрической практике имеет ряд особенностей — постепенное наращивание доз корректора, применение умеренных доз препаратов, ежемесячный мониторинг уровня пролактина [22].

Основная проблема, которая обсуждается при использовании каберголина в психиатрической практике для коррекции НГПРЛ, — это риск экзacerbации продуктивной симптоматики. В литературе есть описание клинических случаев развития психических нарушений у пациентов, получавших каберголин для терапии эндокринологических заболеваний. Имеются данные о развитии на фоне приема каберголина по поводу микропролактиномы маниакальных эпизодов с психотической симптоматикой в рамках биполярного расстройства 1 типа [16], гемблинга [11]. Причем у этих пациентов имеласьотягощенная психическая патологией наследственность. Кроме того, пролактинома является одной из наиболее частых патологий гипофиза, в клинической структуре которой присутствуют психические симптомы. Поэтому нет оснований утверждать, что психические нарушения, развившиеся на фоне приема каберголина, были связаны именно с приемом препарата, а не являлись обострением или манифестацией имеющейся у пациентов патологии. Кроме того, информации о приеме психотропных препаратов в описанных клинических случаях не приводится.

Анализ использования каберголина у пациентов, принимающих антипсихотики, показал возможность применения этого препарата на фоне приема антипсихотиков, однако для предотвращения рисков экзacerbации психотических симптомов рекомендовано использовать низкие дозы каберголина на начальных этапах терапии [9].

Данные немногочисленных зарубежных источников свидетельствуют об успешном использовании агонистов дофамина для коррекции НГПРЛ без обострения психотической симптоматики.

Так, Tollin S.R. (2000) проводил коррекцию бромкриптином и каберголином четырьмя больными с рисперидон-индуцированной ГПРЛ и признаками гипогонадизма. Удачное сочетание основной терапии и корректоров позволило, спустя некоторое время, снизить уровень пролактина и устранить симптомы гипогонадизма у трех из пролеченных больных. Автор делает вывод о том, что в случае ГПРЛ, вызванной рисперидоном, терапия может продолжаться в сочетании с назначением дофаминомиметиков (бромкриптина и достинекса) без риска обострения психотической симптоматики [24].

Cohen L.G., Biderman J. (2001) использовали для лечения ГПРЛ, вызванной приемом рисперидона у детей в возрасте от 6 до 11 лет, каберголин в средней суточной дозе $2,13 \pm 0,09$ мг в неделю. После нормализации уровня пролактина доза препарата была снижена до 1 мг в неделю. Средняя продолжительность лечения каберголином заняла $523,5 \pm 129,7$ дней, а средняя продолжитель-

ность приема рисперидона составляла $788,5 \pm 162,5$ дней. В период лечения каберголином его переносимость была хорошей и побочных эффектов не возникало [10].

Keller R., Mongini F. (2002) высказывались от том, что ГПРЛ, связанная с приемом антипсихотиков и проявляющаяся клиническими симптомами галактореи, дисменореи, ановуляции, подавлением сперматогенеза и другими сексуальными дисфункциями, обусловлена блокадой нейролептиками дофаминергических рецепторов в тубероинфундибулярной зоне. ГПРЛ наиболее часто проявляется в процессе лечения рисперидоном и оланзапином по сравнению с другими нейролептиками — клозапином и кветиапином. Авторы предлагают следующий алгоритм действий: 1) снижение дозы нейролептика; 2) назначение каберголина, бромкриптина или амантадина и 3) использование другого антипсихотика, в частности, кветиапина [17].

Glassner L., Pharm D.C., Biederman J. (2004) с целью коррекции ГПРЛ назначали больным шизофренией каберголин в средней дозе $2,13 \pm 0,09$ мг/нед. После нормализации уровня пролактина у всех пациентов дозу корректора снижали до 1 мг/нед. Средняя длительность терапии каберголином на фоне основной терапии рисперидоном составила $788,5 \pm 162,5$ дней. Отмечена хорошая толерантность к использованному корректору, при этом побочных эффектов и обострения психотической симптоматики не наблюдалось [15].

Cavallaro R. и соавт. (2004) провели пилотное исследование применения небольших доз каберголина ($0,125-0,250$ мг/нед.) в течение 8 недель для коррекции ГПРЛ, вызванной приемом рисперидона. В исследование было включено 19 пациентов с диагнозом шизофрения. В результате было достигнуто статистически достоверное снижение уровня пролактина во всех случаях: у 11 пациентов уровень пролактина соответствовал нормативным показателям, и обострения шизофренического процесса не наблюдалось [8].

Pollice R., Di Giovambattista E., Tomassini A. et al. (2007) применяли малые дозы каберголина ($0,125, 0,25$ мг 1 раз в неделю) в течение 16 недель молодым пациентам (6 мужчин и 4 женщин) с целью коррекции рисперидон-ассоциированной ГПРЛ. После проведения лечения каберголином было достигнуто достоверное снижение уровня пролактина в плазме крови у всех пациентов, а у 9 из них уровень пролактина не только нормализовался, но и редуцировалась пролактин-ассоциированная симптоматика. При этом в процессе лечения каберголином ухудшения психопатологической симптоматики не наблюдалось [23].

Martin-Du P.R., Vauman P. (2008) отмечали, что наличие сексуальных нарушений, связанное с приемом антипсихотиков и антидепрессантов у пациентов с шизофренией и депрессией, часто приводило к отказу от принимаемой терапии. Как один из вариантов решения данной проблемы, они предлагают использовать следующую стратегию:

Таблица 2. Алгоритм проведения корректирующей терапии бромокриптином нейролептической гиперпролактинемии



1) Снижение дозы препарата.

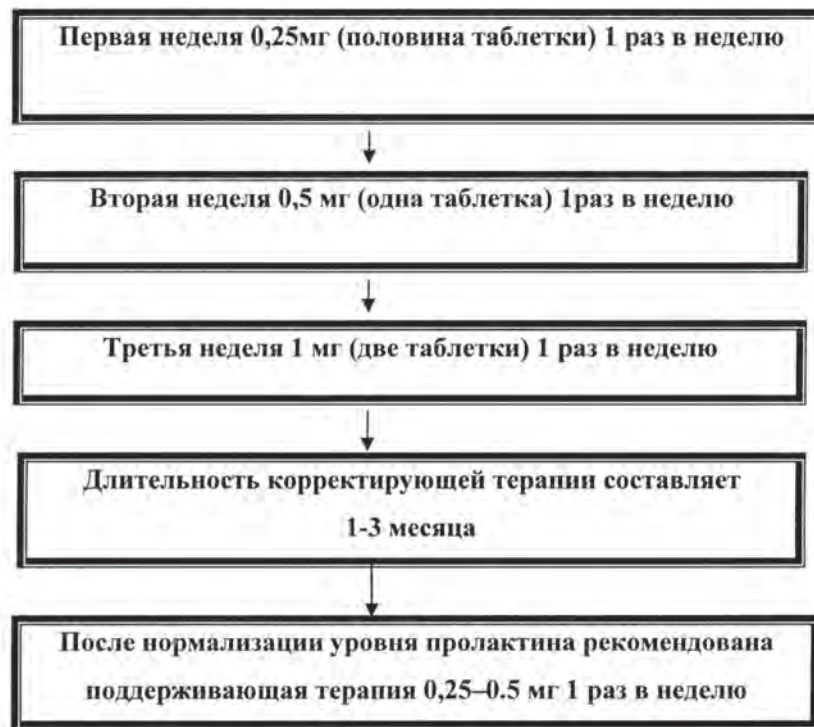
2) Замена антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС) на моклобемид, тразодон, миртазапин, бупропион, которые не вызывают нарушение эякуляции или назначение других антипсихотиков, не вызывающих подъема уровня пролактина: сероквеля, арипипразола, оланзапина.

3) Прерывание терапии на 2-3 дня.

4) Назначение других препаратов: при импотенции — силденафила, в случаях ГПРЛ — арипипразола как частичного агониста допаминовых рецепторов и каберголина [18].

В ряде отечественных исследований [1, 2, 3] по изучению корректирующей терапии НГПРЛ агонистами дофамина у больных с расстройствами шизофренического спектра было показано что общая эффективность стандартного курса корректирующей терапии каберголином (Достинексом) у больных была значимо ($p < 0,05$) выше по сравнению с бромокриптином (84,1% и 68,6% соответственно). В процессе терапии каберголином у 7% пациентов были выявлены побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявлялись в незначительном снижении систолического давления, в среднем не более 20

Таблица 3. Алгоритм проведения корректирующей терапии каберголином (Достинекс) НГПРЛ



мм рт. ст., при этом субъективные жалобы на состояние здоровья данные пациентки не предъявляли. В дальнейшем, спустя 1-2 недели приема каберголина, систолическое артериальное давление нормализовывалось.

Среди побочных эффектов, отмеченных в период терапии бромокриптином, обращает на себя внимание диспептическая симптоматика, которая проявилась у 12% пациенток в виде тошноты, кроме этого двое из них предъявили жалобы на тахикардию с частотой пульса не выше 100 ударов в 1 мин. Как и в случае каберголина, данные побочные проявления носили временный характер и были характерны для первых 2 недель корректирующей терапии.

Таким образом, можно прийти к заключению, что каберголин (Достинекс) и бромокриптин являются препаратами, в целом сопоставимыми по эффективности в отношении НГПРЛ у больных с расстройствами шизофренического спектра. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае при проведении корректирующей терапии указанными препаратами не было зафиксировано обострений психопатологической симптоматики.

Каберголин (Достинекс) превосходит бромокриптин, по влиянию на снижение уровня пролактина, и вызывает более гармоничную редукцию клинических проявлений синдрома НГПРЛ. На основании исследований были предложены алгоритмы корректирующей терапии бромокриптином и достинексом, представленные в табл.2,3.

При назначении медикаментозной терапии по поводу гиперпролактинемии как у женщин, так

и у мужчин необходимо учитывать содержание макропролактина в сыворотке крови и исключить феномен макропролактинемии (содержание макропролактина более 60%). В настоящее время дозировка препарата должна рассчитываться по уровню мономерного пролактина, а не общего [25, 12].

Кроме того, при проведении корректирующей терапии необходимо учитывать следующие моменты (табл. 4).

Таблица 4. Техника применения корректирующей терапии

- Наличие уровня пролактина, превышающие нормативные показатели
- Оценка клинических проявлений НГПРЛ
- Назначение стандартной схемы терапии бромокриптином или Достинексом в течение 1 мес. (с постепенной титрацией доз)
- Контроль уровня пролактина в сыворотке через 1 мес. корректирующей терапии
- Оценка динамики клинических показателей через 1 мес. корректирующей терапии
- Продолжение корректирующей терапии до нормализации уровня пролактина

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о возможности использования медикаментозной коррекции НГПРЛ. При этом, данный подход не является методом первого выбора, а при его использовании необходимо проведение мониторинга как психического статуса пациента, так и уровня пролактина.

Литература

1. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у амбулаторных больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином (достинексом) // Современная терапия психических расстройств. — 2016. — №1. — С. 17-23.
2. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Место карбеголина (достинекса) в корректирующей терапии синдрома нейролептической гиперпролактинемии // Психиатрия и психофармакотерапия (журнал имени П.Б.Ганнушкина). — 2010. — Том 12, №3. — С. 28-32.
3. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии каберголином (Достинексом) и бромкриптином у больных с психическими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2011. — Том 13, №1. — С. 22-27.
4. 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. — Том 114, №10. — С. 122-130.
5. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. — Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — №1 — С. 63—70.
6. Костерин Д.Н., Мазо Г.Э., Иванов М.В. Применение рисполепта для лечения терапевтически резистентных случаев шизофрении. // Журнал социальная и клиническая психиатрия. М., 2000, т. 10, № 1, С. 46—49.
7. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии. / В сборнике: Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных расстройств сборник научных трудов. — Сер. «Современная психоневрология», Санкт-Петербург. — 2008. — С. 210-224.
8. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S. M. et al. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study//J.Clin. Psychiatry. — 2004. — Vol. 65. — P. 187-190.
9. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // General Hospital Psychiatry. — 2008. — Vol. 30. — P. 378-380.
10. Cohen L.G., Biderman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children // J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. — 2001. — Vol. 11. — P. 435-440.
11. Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with pituitary prolactinoma // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. — 2007. — Vol. 19. — P. 473-474.
12. De Rosa M., Zarrilli S., Vitale G. et al. Six Months of Treatment with Cabergoline Restores Sexual Potency in Hyperprolactinemic Males: An Open Longitudinal Study Monitoring Nocturnal Penile Tumescence // Clin.Endocrinol.Metab. — 2003. — Vol. 89. — P. 621-625.
13. Di Sarno A., Landi M.L., Cappabianca P. et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2001. — Vol.86. — № 6. — P. 5256-5261.
14. Gillam M.P., Middler S., Freed D.J. et al. The novel use of very high doses of cabergoline and a combination of testosterone and an aromatase inhibitor in the treatment of a giant prolactinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — № 10.
15. Glassner L., Pharm D.C., Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonists in children // J. of Child and Adolescent Psychopharm. — 2004. — Vol.11. — P. 316—321.
16. Harris Y.T., Harris A.Z., Deasis J.M. et al. Cabergoline associated with first episode mania // Psychosomatics. — 2012. — Vol. 53. — P. 595-600.
17. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in anti-psychotic agent-related hyperprolactinemia // Neurol. Sci. — 2002. — Vol. 23. — P. 233-235.
18. Martin-Du P.R., Bauman P. Sexual dysfunctions induced by antidepressants and antipsychotics // Rev. Med. Suisse. — 2008. — Vol. 26. — P. 758-762.
19. Montejo A.L., Celso Arango C., Miguel Bernardo M. et al. Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // Rev. Psiquiatr. Salud. Ment. (Barc.). — 2016. — Vol. 9. — P. 158-173.
20. National Institute for Clinical Excellence. Schizophrenia, Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. — 2008. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=42460>
21. Ono M., Miki N., Kawamata T. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2008. — № 9.
22. Peveler R.C., Branford D., Citrome L. et al. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations // J. Psychopharmacol. — 2008. — Vol. 22. — P. 98-103.
23. Pollice R., Di Giovambattista E., Tomassini A. et al. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment// Clin. Ter. — 2007. — Vol. 158. — P. 121-126.
24. 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. — P. 765-770.
25. Yuen Y.P., Lai J.P., Au K.M. et al. Macroprolactin — a cause of pseudohyperprolactinaemia // Hong Kong Med. J. — 2003. — Vol. 9. — P. 119-121.

Сведения об авторах

Горобец Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела психиатрической эндокринологии МНИИП — филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: gorobetsln@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева; профессор кафедры психиатрии СПбГУ. E-mail: galina-mazo@yandex.ru