

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ, ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ



© Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова, А.С. Шутова, Е.А. Пигарова, М.И. Евлоева\*

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Одной из причин неопухолевой гиперпролактинемии является прием ряда лекарственных препаратов. С гиперпролактинемией как побочным эффектом медикаментозной терапии в своей практической деятельности встречаются врачи различных специальностей: кардиологи, гастроэнтерологи, эндокринологи, неврологи, но чаще всего она наблюдается в практике врача-психиатра при лечении пациентов психотропными препаратами. За последние несколько лет отмечается повышение частоты назначений антидепрессантов и нейролептиков в связи с постковидным синдромом, тревожностью и стрессом, вызванными пандемией новой коронавирусной инфекции. Также существует предрасположенность к развитию гиперпролактинемии на фоне приема нейролептиков из-за генетических особенностей пациентов. В настоящее время в мире не существует установленного общего алгоритма диагностики и лечения лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии. В статье на основе обзора зарубежной и отечественной литературы подробно обсуждаются механизмы развития и различные подходы к коррекции ятрогенной (лекарственной) гиперпролактинемии, проводится оценка пролактогенной активности нейролептиков, предлагаются алгоритмы мониторинга пролактина и коррекции гиперпролактинемии с использованием агонистов дофамина. Часто тактику ведения таких пациентов необходимо обсуждать командой врачей-специалистов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пролактин; лекарственная гиперпролактинемия; агонисты дофамина; нейролептики; антидепрессанты.

### DRUG-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA: MECHANISM OF DEVELOPMENT, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Larisa K. Dzeranova, Svetlana Y. Vorotnikova, Alexandra S. Shutova, Ekaterina A. Pigarova, Madina I. Yevloyeva\*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

One of the causes of non-tumor related hyperprolactinemia is taking a medications. Physicians of various specialties, such as cardiologists, gastroenterologists, endocrinologists, and neurologists, encounter hyperprolactinemia as a side effect of drug therapy in their practice, but it is most often observed in the practice of a psychiatrist when treating patients with psychotropic medications. Over the past few years, there has been an increase in the frequency of prescriptions of antidepressants and neuroleptics due to post-COVID-19 syndrome, anxiety and stress caused by the pandemic of a new coronavirus infection. There is also a predisposition to the development of hyperprolactinemia on the background of taking neuroleptics due to genetic features of patients. Currently, there is no established common algorithm for diagnosis and treatment of drug-induced hyperprolactinemia in the world. Based on a review of foreign and domestic literature, the article discusses in detail the mechanisms of development and various approaches to the correction of iatrogenic (drug-induced) hyperprolactinemia, assesses the prolactogenic activity of neuroleptics, and proposes algorithms for prolactin monitoring and correction of hyperprolactinemia using dopamine agonists. Often the tactics of management of such patients need to be discussed by a team of specialized physicians.

**KEYWORDS:** prolactin; drug-induced hyperprolactinemia; dopamine agonists; antipsychotics; antidepressants.

#### ВВЕДЕНИЕ

Пролактин — полипептидный гормон с молекулярной массой 23 кДа, секреторный лактотрофами передней доли гипофиза [1] в циркадном ритме с частотой от 4 до 14 импульсов с увеличением их амплитуды в период сна и снижением после пробуждения [2]. Свои эффекты пролактин реализует через рецепторы, принадлежащие к суперсемейству цитокиновых рецепторов 1 типа [3]. Основная роль пролактина заключается в стимуляции лактации путем пролиферации и дифференцировки клеток молочной железы [4, 5]. Дофамин — основной фактор, ингибирующий секрецию пролактина через систему  $D_2$ -рецепторов ( $D_2R$ ), локализованных на мембранах лактотрофов. После связывания с рецеп-

торами дофамин интернализуется и увеличивает лизосомальную деградацию пролактина в секреторных гранулах, тем самым уменьшая объем секреторируемого пролактина [6–8].

Гиперпролактинемия — стойкое избыточное повышение уровня пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии — это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого являются нарушения репродуктивной системы [9]. Повышение уровня пролактина на фоне приема медикаментозной терапии в большинстве случаев варьирует в пределах 25–100 нг/мл, однако некоторые препараты, такие как метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины, способны повышать уровни пролактина до 200 нг/мл и более.

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Гиперпролактинемия встречается как побочный эффект терапии различными лекарственными препаратами, отмена или замена которых не всегда представляется возможной, особенно в практике врачей-психиатров (~30–70% случаев) [10], и нередко остается недиагностированной ввиду отсутствия выраженной клинической симптоматики, продолжая оказывать системное негативное влияние на организм и ухудшая качество жизни пациента. Тактика ведения данной когорты пациентов, целесообразность и подходы в лечении ятрогенной гиперпролактинемии в настоящее время четко не определены, отсутствует единый алгоритм диагностики и обследования перед началом специфической терапии или на фоне ее приема [11]. В данной статье мы более подробно рассмотрим механизм развития гиперпролактинемии на фоне приема различных групп медикаментозных препаратов.

### НЕЙРОЛЕПТИКИ (АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ/АПП).

Нейролептики — основная группа препаратов, используемых более 70 лет в клинической практике для лечения многих психических заболеваний: шизофрении, шизоаффективных и биполярных расстройств и др. С течением времени отмечается повсеместный рост назначения АПП: они широко используются не только в психиатрической практике, но и при лечении соматических больных, страдающих заболеваниями с психосоматическим компонентом, тревожными и депрессивными состояниями [12]. Особенность терапии нейролептиками — практически пожизненный прием препаратов. Мишенью для реализации эффектов нейролептиков являются дофаминовые рецепторы. Повышение уровня пролактина обусловлено блокированием нейролептиками дофаминовых рецепторов тубероинфундибулярного пути гипоталамуса (tuberoinfundibular dopamine/TIDA), при этом различный аффинитет к дофаминовым рецепторам определяет вариации в пролактогенной активности [6–8].

Минимальный процент «блокирования» дофаминовых рецепторов, необходимый для развития гиперпролактинемии, составляет около 72% [13], а у лиц старше 50 лет — 50% [14].

В среднем после перорального приема АПП пролактин постепенно увеличивается в течение недели, а затем остается на одном уровне. После отмены нейролептика нормализация гормона наблюдается через 48–96 ч [15]. Наиболее выраженным пролактогенным эффектом обладают амисульприд, сульпирид, рисперидон, галоперидол, минимальным — сертиндол, арипипразол [16–19].

Амисульприд значительно увеличивает уровень пролактина у большинства пациентов при использовании даже в минимальной дозировке — 50 мг в сутки [8]. Под влиянием рисперидона уровень пролактина нарастает быстро и остается повышенным в течение всего периода приема. По данным литературы, повышение уровня пролактина при приеме рисперидона регистрируется в среднем у 68% пациентов и у 100% женщин. Оланзапин, клозапин и зипрасидон имеют высокий аффинитет к  $D_2R$  и низкую скорость диссоциации [20], в ряде случаев также могут вызывать развитие гиперпролактинемии. Так, при терапии оланзапином риск повышения уровня пролактина зависит от дозы: 15 мг — 38%; 10 мг — 24%;

5 мг — 13% [8]. Клозапин, оланзапин быстро повышают уровень пролактина в 1,5–2,5 раза в течение 2–4 ч после приема, до исходного уровня показатель гормона снижается в течение 8 ч, что подтверждает гипотезу о временном связывании с дофаминовыми рецепторами [21].

Исследования уровня пролактина при терапии сертиндолом малочисленны. Так, по данным Azorin J. и соавт., не отмечено повышения уровня пролактина при краткосрочной или длительной терапии [8, 22]. Зипрасидон — препарат с низкой пролактогенной активностью, что делает его во многих случаях препаратом выбора у пациентов с высоким риском развития гиперпролактинемии.

Отличным от других препаратов механизмом действия обладает арипипразол. Существует несколько гипотез в отношении механизма действия арипипразола, среди которых наиболее широкое распространение получила идея о парциальном агонизме с  $D_2R$  [23]. Он является частичным агонистом  $D_2R$ , серотониновых рецепторов типа 5-HT<sub>1A</sub> и антагонистом  $D_3R$  и 5-HT<sub>2</sub> рецепторов [24, 25]. Как частичный агонист  $D_2R$ , он модулирует нейротрансмиссию в дофаминергических путях (в основном мезолимбическом и мезокортикальном), что важно, так как, согласно дофаминовой теории шизофрении, гиперактивность мезолимбического пути может провоцировать развитие позитивной симптоматики (галлюцинации, бред), а гиподисфункция дофаминергической нейротрансмиссии в мезокортикальном пути — негативные симптомы и когнитивные нарушения. Арипипразол стабилизирует дофаминергическую трансмиссию: при переизбытке дофамина в мезолимбической системе он понижает ее за счет частичного агонизма к  $D_2R$ , ослабляя проявления психоза, а при его дефиците — стимулирует ее в мезокортикальном пути [23]. Для достижения клинического эффекта процент вовлеченных дофаминовых рецепторов должен составлять 90% [26].

У лиц старшей возрастной группы побочные эффекты на фоне длительного приема могут возникнуть вследствие изменения метаболизма препаратов [14]. В исследовании Юнилайнен О.А. рассматривался вопрос гендерной и возрастной особенности лекарственной гиперпролактинемии: ее распространенность среди 244 пациентов (140 женщин и 104 мужчин) составила 53% среди всех обследованных (64% у женщин, 38% у мужчин), макропролактинемия отмечалась только у 5 из 89 женщин. Средний возраст пациентов с гиперпролактинемией составил 32±6,8 [27–38] лет и не отличался от аналогичного показателя в группе с нормопрولاктинемией — 34±6,7 года [12].

В исследовании Halbrich U. и соавт. [27] распространенность гиперпролактинемии была несколько выше у женщин в постменопаузе, чем у мужчин того же возраста, однако женщины репродуктивного возраста характеризовались более частым повышением пролактина (65,6%) по сравнению как с мужчинами (42,4%), так и с женщинами в постменопаузе (45,1%) [6]. В исследовании Pigato G. и соавт. из 225 пациентов, получавших АПП, уровень пролактина был значительно выше у молодых, чем у пожилых пациенток, а также у женщин в пременопаузе (53%) по сравнению с женщинами после менопаузы (32%) [28].

Показано, что предрасположенность к развитию синдрома гиперпролактинемии на фоне приема нейролептиков связана с генетическими особенностями. В недавнем исследовании обнаружен аллель, регулирующий

Таблица 1. Уровень пролактина на фоне терапии антидепрессантами [2, 35, 36].

Table 1. Prolactin level during antidepressant therapy [2, 35, 36].

Название препарата	Доза и длительность приема	Уровень пролактина
Амитриптилин	150–200 мг/сут в течение 3–7 нед	Нормопролактинемия
	200–300 мг/сут	Двукратное повышение у 2 пациентов из 9 после длительного лечения
Имипрамин	150–250 мг/сут в течение 3–7 нед	Нормопролактинемия
Клопирамин	50–150 мг/сут	Повышение уровня пролактина, его нормализация спустя 3 мес после отмены препарата
Флуоксетин	Длительный прием любой допустимой дозы (исследование за четырехлетний период)	Нормопролактинемия
Сертралин	50 мг/сут	
Пароксетин	30 мг/сут	
Циталопрам	20 мг внутривенно в течение 30 минут	Двукратное повышение пролактина через 80 минут после начала инфузии
	20 мг перорально в течение 4 нед	Двукратное повышение пролактина
Венлафаксин	75 мг однократно	Повышение пролактина у 2/3 пациентов
	12,5 или 25 мг однократно	повышение пролактина у 1/6 пациентов
	50 мг однократно	повышение пролактина у 1/3 пациентов

экстрагипофизарную продукцию пролактина, ассоциированную с гиперпролактинемией у пациентов с шизофренией, получавших АПП [29]. В исследовании Fedorenko O. и соавт. [30] в когорте российских пациентов показано, что аллель *rs2734849\*Т* гена белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен (*ANKK1*), участвующий в транскрипции гена  $D_2R$ , снижает риск «нейролептик-индуцированной» гиперпролактинемии при шизофрении, так как модулирует плотность экспрессии дофаминовых рецепторов, что говорит в пользу протективного эффекта, тогда как носительство аллеля *rs2734849\*С* являлось относительным фактором риска повышения пролактина. Результаты этого исследования подтвердили участие гена *ANKK1* в патогенезе индуцированной нейролептиками гиперпролактинемии, хотя молекулярные механизмы окончательно не ясны [31].

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Гиперпролактинемия наблюдается на фоне приема трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин), ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин) и др. [2].

Серотонин (5-гидрокситриптамин/5-НТ) — один из нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС), синтезируемый из триптофана. Серотонинергические нейроны сгруппированы в 9 ядрах ствола мозга (в варолиевом мосту и ядрах шва) и осуществляют свое действие через рецепторы 5-НТ<sub>1</sub> и 5-НТ<sub>2</sub>. Рецепторы типа 5-НТ<sub>1А</sub> преимущественно локализованы в гиппокампе, миндалинах, прозрачной перегородке и располагаются на пре- и постсинаптической мембране [32, 33]. Пресинаптические 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторы по принципу обратной связи регулируют интенсивность высвобождения се-

ротонина из пресинаптических нейрональных терминалей. Посредством стимуляции постсинаптических 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов реализуется ряд важных физиологических функций серотонина: регуляция настроения, обсессивно-компульсивные реакции, контроль аппетита, терморегуляция. Именно этот вид рецепторов вовлечен в реализацию антидепрессивного эффекта СИОЗС. Серотонинергический механизм играет важную роль в процессах высвобождения пролактина. Введение серотонина или мелатонина в III желудочек мозга приводит к гиперпролактинемии, в то время как угнетение синтеза серотонина парахлорфенилаланином блокирует высвобождение пролактина в ответ на физиологическую стимуляцию. Системное введение серотонина дозозависимо стимулирует секрецию пролактина.

Известно, что серотонин влияет на уровень пролактина посредством действия пептидных гормонов, среди которых наиболее изучен путь, опосредованный вазоинтестинальным пептидом (ВИП): гормон действует как через гипоталамические афферентные нейроны, так и через прямые паракринные и аутокринные механизмы, воздействуя на рецепторы лактотрофных клеток и усиливая активность аденилатциклазы и транскрипции гена пролактина. Окситоцин, по-видимому, участвует в высвобождении пролактина, индуцированном ВИП, и, возможно, посредством ингибирования TIDA, однако в целом его пролактогенная активность низкая [34].

Использование СИОЗС может приводить к избыточному содержанию серотонина, что сопровождается явлениями гиперпролактинемии. Ниже представлены изменения уровня пролактина на фоне приема антидепрессантов в различных дозах (таблица 1).

По результатам исследования Soker F. и соавт., пролактогенные эффекты антидепрессантов трудно прогнозировать, клинические проявления редки, в связи с чем контроль уровня пролактина не рекомендуется [4].

## ЭСТРОГЕНЫ

Эстрогены способствуют секреции пролактина через различные механизмы: повышение митотической активности лактотрофов, усиление транскрипции и трансляции гена пролактина посредством связывания с  $\beta$ -рецепторами эстрогена, косвенное моделирование синтеза пролактина посредством усиления экспрессии генов ВИП, стимулирующее действие на высвобождение пролактина за счет ингибирования синтеза гипоталамического дофамина и снижения числа D-рецепторов гипофиза [2]. Высокие уровни эстрогенов во время беременности вызывают гиперплазию лактотрофов и гиперпролактинемия. Некоторые исследования показали, что эстрогенсодержащие оральные контрацептивы способствуют развитию гиперпролактинемии у 12–30% женщин. Прием эстрогенов в течение 1 нед вызывал у женщин с гипогонадизмом трехкратное повышение уровня пролактина в плазме, а через 2 нед после отмены препарата концентрация пролактина значительно не отличалась от исходных величин [37].

## АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Из широко применяемых антигипертензивных средств только верапамил и  $\alpha$ -метилдопа повышают уровень пролактина. Верапамил — антиаритмический препарат IV класса, представитель группы недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. При обследовании больных, принимавших верапамил в амбулаторных условиях, уровень пролактина оказался повышенным у 8,5% пациентов. В литературе описаны случаи галактореи вследствие гиперпролактинемии у пациентов, получавших верапамил [2, 12], а пероральный прием препарата в течение 1 нед в дозе 240 мг здоровыми добровольцами, вызывал значительное повышение базального уровня пролактина ( $c 17,3 \pm 1,8$  нг/мл до  $30,9 \pm 4,3$  нг/мл,  $p < 0,005$ ) [38]. Полагают, что верапамил вызывает гиперпролактинемия, блокируя выработку дофамина гипоталамусом, обусловленную ингибированием поступления кальция в TIDA. Метилдопа вызывает умеренную гиперпролактинемия, вероятно, за счет ингибирования фермента декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, ответственного за превращение L-DOPA в дофамин, и, действуя как ложный нейротрансмиттер, снижает синтез дофамина. Однократный прием 750–1000 мг препарата значительно повышает уровень пролактина, при этом пиковая концентрация достигается через 4–6 ч после приема. Длительное лечение ассоциировано с 3–4-кратным повышением базального уровня гормона [2, 39].

## ПРОКИНЕТИКИ И ПРОТИВОРВОТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Два прокинетики, наиболее часто применяемые при желудочно-кишечной патологии, вызывают гиперпролактинемия за счет своего антагонистического влияния на дофаминовые рецепторы: метоклопрамид, который блокирует дофаминовые, а в более высоких дозах и серотониновые рецепторы в хеморецепторной триггерной зоне ЦНС, и домперидон. Данные препараты вызывают гиперпролактинемия более чем у 50% пациентов [40].

Метоклопрамид — препарат, применяемый при тошноте, рвоте, желудочно-кишечной форме автоном-

ной диабетической нейропатии и гастроэзофагеальном рефлюксе. Концентрация пролактина в сыворотке крови резко и практически шестикратно увеличивается после перорального приема 10 мг препарата с нормализацией уровня пролактина через 12 ч [2].

Домперидон применяют при нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта и для профилактики желудочно-кишечных симптомов, связанных с лечением болезни Паркинсона. Побочные эффекты со стороны органов эндокринной системы наблюдаются менее чем у 1% пациентов, получающих домперидон, и включают такие клинические проявления, как галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла. Домперидон в дозе 10 мг внутривенно, как и метоклопрамид, вызывает резкое повышение концентрации пролактина у здоровых людей, с достижением более высоких уровней у женщин. Однако при длительном приеме домперидона уровень пролактина имеет тенденцию к снижению, но без полной нормализации [2].

## ОПИАТЫ И АМФЕТАМИН

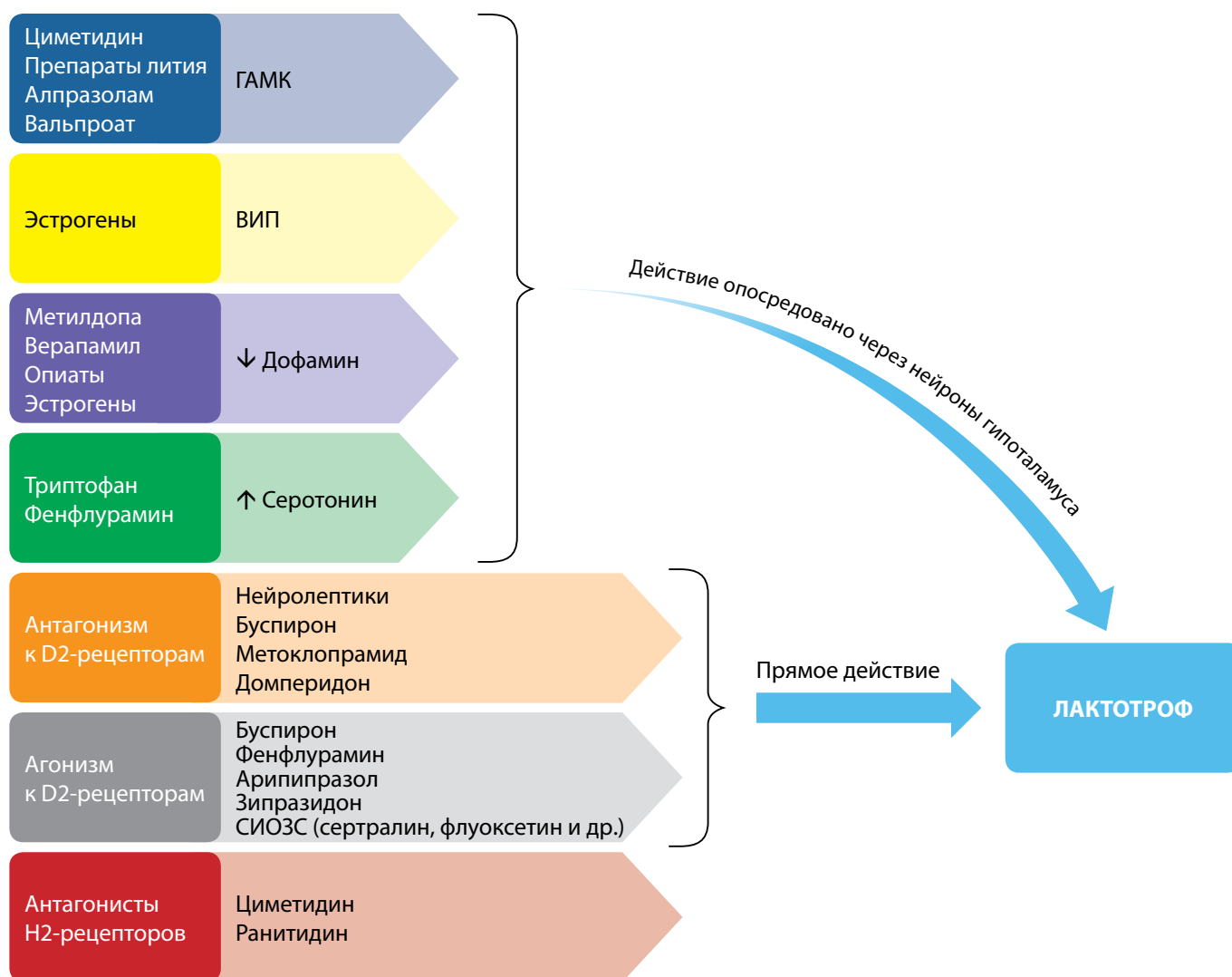
Опиоиды нашли широкое применение не только для купирования болевого синдрома у онкологических больных, но и для лечения хронической боли при различных заболеваниях, что обуславливает активное их назначение [41]. Эпидемиологические исследования 2000-х годов показывают устойчивую, высокую распространенность злоупотребления опиоидами, отпускаемыми по рецепту [42]. Полагают, что эндогенные опиоиды и опиатные агонисты подавляют активность TIDA за счет активации опиатных рецепторов, что, в свою очередь, приводит к гиперсекреции пролактина в условиях стресса [34]. Опиоиды могут косвенно стимулировать секрецию пролактина путем ингибирования высвобождения дофамина. Морфин и его аналоги увеличивают высвобождение пролактина как на короткое, так и на продолжительное время. При длительном приеме метадона отмечают нормальные базальные уровни пролактина, однако транзиторная гиперпролактинемия наблюдается через 2–4 ч после приема препарата. Амфетамин является стимулятором серотонинергической системы, что способствует развитию гиперпролактинемии.

## ГИСТАМИН

Гистамин оказывает стимулирующее влияние на секрецию пролактина посредством активации  $H_2$ -рецепторов. Полагают, что именно нейроны TIDA являются основными мишенями центральных гистаминергических влияний. Кроме того, гистамин через пресинаптический  $H_3$ -гистаминовый рецептор способен модулировать высвобождение вазопрессина, норадреналина, серотонина, эндогенных опиоидов и дофамина, каждый из которых вовлечен в контроль секреции пролактина. Подавление синтеза и высвобождения гистамина путем активации центральных пресинаптических  $H_3$ -рецепторов уменьшает стресс-индуцированную продукцию пролактина [34].

На рисунке 1 суммирована вышеизложенная информация о механизмах действия лекарственных препаратов.





**Рисунок 1.** Схематическое изображение механизмов развития медикаментозной гиперпролактинемии.  
**Figure 1.** Schematic representation of the mechanisms of development of drug-induced hyperprolactinemia.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Лекарственная гиперпролактинемия может протекать бессимптомно или сопровождаться рядом клинических проявлений: гипогонадизмом (за счет подавления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и снижения чувствительности рецепторов гипофиза к нему, как следствие — снижения уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов), проявляющимся нарушением менструального цикла — олигоменореей, аменореей — у женщин, бесплодием; галактореей, гинекомастией и остеопорозом [5, 15, 43] (вследствие повышения активности остеокластов на фоне активизации в остеобластах цитокинов и снижения уровня мРНК остеопротегерина, ингибирования пролиферации остеобластов) [1].

## ДИАГНОСТИКА

В настоящее время не существует единого алгоритма диагностики лекарственной гиперпролактинемии. Обсуждается необходимость исследования уровня пролактина перед инициацией медикаментозной терапии: некоторые специалисты предлагают определять исходный уровень пролактина у пациентов с более высоким

риском развития гиперпролактинемии, ассоциированным с возрастом, полом, группой препарата, его дозой; другие не считают необходимым проведение скрининга, ряд исследователей отмечают целесообразность оценки пролактина у всех пациентов. При этом перед началом терапии рекомендовано подробно изучить исходную психосексуальную функцию и регулярность менструального цикла у женщин [44-46]. Проведение предварительного скрининга позволяет в дальнейшем разрешить вопрос дифференцировки возможных причин гиперпролактинемии и способствует выбору оптимального диагностического пути и методов лечения [43, 47].

При уровне пролактина крови менее 2000 мМЕ/л (~95 нг/мл) вероятнее всего предположить связь гиперпролактинемии с приемом АПП [48]. В случае подтверждения взаимосвязи гиперпролактинемии с началом терапии АПП при отсутствии структурных изменений гипофиза повторное обследование считается нецелесообразным. Часть исследователей рекомендуют проводить повторный анализ уровня пролактина через 72 ч после временного прекращения приема АПП [49].

В случаях, когда ассоциацию между гиперпролактинемией и инициацией АПП установить не удастся, требуется расширенный комплекс обследования: оценка

функции печени, почек, тиреоидного статуса, проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга, особенно в случаях наличия клинических симптомов компрессионного синдрома вследствие аденомы гипофиза, таких как головные боли, изменение полей зрения, или повышение уровня пролактина более 2500 мМЕ/д [44, 50].

## ЛЕЧЕНИЕ

В случае возникновения гиперпролактинемии перед клиницистом встает необходимость взвесить пользу от антипсихотической терапии, прогнозируемую продолжительность лечения, а также риск рецидива в случае снижения дозы или замены препарата.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости лечения бессимптомной гиперпролактинемии, вызванной АПП. Ряд исследователей сообщают об эффективности снижения дозы или замены лекарственного препарата в случаях повышения уровня пролактина, другие рекомендуют обозначить четкие пороговые значения инициации лечения гиперпролактинемии [11].

Возможно выделить несколько основных подходов коррекции терапии.

1. Замена АПП или снижение его дозы. Однако период подбора оптимальной дозы нового препарата сопровождается значительным риском рецидива психоза. Решение о переходе на альтернативный препарат должно приниматься персонализированно. В случае невозможности замены препарата может быть эффективным снижение его дозы.
2. Присоединение арипипразола. В настоящее время рассматривается вопрос о безопасности и эффективности добавления к проводимой антипсихотической терапии арипипразола. В некоторых исследованиях показан положительный эффект использования данного препарата для снижения уровня пролактина у пациентов, получающих АПП. Обоснование использования арипипразола связано с его двойным эффектом — агонист/антагонист — в отношении дофаминовых рецепторов, что «смягчает» действие других АПП на лактотрофы. Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований показал, что процент нормализации уровня пролактина составляет 79%. Значимых ухудшений симптомов психических заболеваний при дополнительном лечении арипипразолом не выявлено, однако указывается на увеличение седативного эффекта, интенсивности головной, бессонницу при дозе препарата более 15 мг в сутки [4].
3. Присоединение к терапии препаратов — агонистов дофаминовых рецепторов. Назначение агонистов дофаминовых рецепторов, таких как каберголин, бромокриптин, является эффективной альтернативой для купирования симптоматики гиперпролактинемии у пациентов при невозможности замены или снижения дозы АПП. Лечение следует проводить под динамическим контролем. Терапию иницируют с минимальной дозы (каберголин 0,5 мг/нед, бромокриптин 2,5 мг/сут) при невозможности замены нейролептиков. Так, в исследовании с участием шести пациентов с гиперпролактинемией (4 женщины и 2 мужчин в возрасте 26–37 лет), получавших различ-

ные атипичные нейролептики, при назначении каберголина (средняя недельная доза около 1 мг) в течение 1-го месяца после начала отмечалась нормализация уровня пролактина, эффект сохранялся около 18 мес. Психотические или поведенческие симптомы при этом не ухудшались [43]. В другом исследовании у 84 пациентов терапия каберголином в дозе от 0,25 до 3 мг в неделю проводила к нормализации уровня пролактина у 95% больных с выраженным уменьшением симптоматики гиперпролактинемии [12].

4. Назначение половых стероидов. У женщин, получающих антипсихотическое лечение, комбинированные пероральные контрацептивы предотвращают симптомы дефицита эстрогенов, включая, возможно, потерю минеральной плотности костной ткани [2].
5. Дополнительным вариантом лечения гиперпролактинемии может быть присоединение к терапии метформина — сахароснижающего препарата из группы бигуанидов. В одном из исследований на фоне комбинированного лечения продемонстрировано снижение уровня пролактина, однако механизм не изучен до конца. Выдвинута гипотеза об активации метформином протеинкиназы, которая, в свою очередь, приводит к супрессии эстрогеновых рецепторов и, таким образом, способствует снижению секреции пролактина [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные зарубежных и отечественных авторов подтверждают высокую частоту развития гиперпролактинемии на фоне приема лекарственных препаратов, особенно в практике врача-психиатра. Часто гиперпролактинемия протекает без клинической симптоматики, что способствует длительному системному влиянию на организм. Целесообразна разработка единых стандартов диагностики, мониторинга и лечения таких пациентов, что будет способствовать принятию оптимального решения о подборе дозы психофармакотерапии, замене препарата, присоединении к терапии арипипразола или агонистов D<sub>2</sub>-рецепторов, своевременному скринингу осложнений и их профилактике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в соавторстве с ведущей редакцией журнала «Ожирение и метаболизм» Дзерановой Л.К., членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Пигаровой Е.А.

**Участие авторов.** Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Воронникова С.Ю. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Шутова А.С. — сбор данных, коррекция текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Евлоева М.И. — анализ и интерпретация данных, написание текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020;23(3):314-321. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3>
- Sherman L, Fisher A, Klass E, Markowitz S. Pharmacologic Causes of Hyperprolactinemia. *Semin Reprod Med*. 1984;2(01):31-45. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2008-1067944>
- Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prl receptor knockout mice. *Endocr Rev*. 1998;19(3):225-268. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0334>
- Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2010;24(7):563-574. doi: <https://doi.org/10.2165/11533140-000000000-00000>
- O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2008;22(5):70-75. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107088439>
- Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(3):69-82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00128-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00128-2)
- Bushe C, Sniadecki J, Bradley A, Poole Hoffmann V. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2010;24(7):1001-1009. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881108101783>
- 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. 63-69. [Gorobets L.N., Mazo G.E. Hyperprolactinemia during application of second-generation antipsychotics: the principles of prevention, diagnosis and correction. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2017;(1):63-69. (In Russ.)].
- Российская ассоциация эндокринологов. *Клинические рекомендации. Гиперпролактинемия*. М.: Министерство здравоохранения; 2021. [Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Giperprolaktinemiia*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia; 2021. (In Russ.)].
- Alosaimi FD, Fallata EO, Abalhassan M, et al. Prevalence and risk factors of hyperprolactinemia among patients with various psychiatric diagnoses and medications. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2018;22(4):274-281. doi: <https://doi.org/10.1080/13651501.2018.1425459>
- Grigg J, Worsley R, Thew C, et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3279-3297. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4730-6>
- Юнилайнен О.А. *Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков: клинические подходы и возможности терапии*: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. [Junilainen OA. *Giperprolaktinemiia, assotsirovannaia s priemom neuroleptikov: klinicheskie podkhody i vozmozhnosti terapii* [dissertation]. Moscow; 2015. (In Russ.)].
- Geers LM, Pozhidaev IV, Ivanova SA, et al. Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(9):1827-1835. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14288>
- González-Rodríguez A, Labad J, Seeman M V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2020;(101):109941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109941>
- Spitzer M. Pattern of development of hyperprolactinemia after initiation of haloperidol therapy. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5):693-695. doi: [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(98\)00066-0](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(98)00066-0)
- Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2010;25(4):281-297. doi: <https://doi.org/10.1002/hup.1116>
- Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Aust New Zeal J Psychiatry*. 2011;45(10):830-837. doi: <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044>
- Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2014. — Т.114. — №10. — С. 122-130. [Gorobets LN, Mazo G. Neuroendocrine dysfunctions during psychopharmacological treatment: clinical presentations, diagnosis, risk factors and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10):122-130. (In Russ.)].
- Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К., и др. *Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков*. В кн.: *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. Казань: Издательский дом «Лотос»; 2014. Гл. 4. С. 12-23. [Junilainen OA, Starostina EG, Dzeranova LK, et al. *Jepidemiologicheskie harakteristiki giperprolaktinemii, assotsirovannoj s priemom nejroleptikov*. In: *Sovremennaja terapija v psichiatrii i nevrologii*. Kazan': Izdatel'skij dom «Lotos»; 2014. Vol. 4. P. 12-23. (In Russ.)].
- Schmidt AW, Lebel LA, Howard HR, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol*. 2001;425(3):197-201. doi: [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01188-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01188-8)
- Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):133-135. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.133>
- Azorin J-M, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(1):49-56. doi: <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000177020.26311.a7>
- Mailman R, Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: Partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*. 2010;16(5):488-501. doi: <https://doi.org/10.2174/138161210790361461>
- Костюкова Е.Г. Арипипразол как средство аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами у больных с большим депрессивным расстройством // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2010. — Т. 20. — №3. — С. 100-105. [Kostiukova EG. Aripiprazole as an augmentation agent in ineffective antidepressant medication of patients with major depressive disorder. *Sotsial'naia i klinicheskaia psikiatriia*. 2010;20(3):100-105. (In Russ.)].
- Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(8):1192. doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170413115754>
- Дж. А. Либерман. Частичные агонисты дофамина - новый класс антипсихотиков // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2007. — Т. 17. — №1 — С. 61-66. [JA Liberman. Chastichnye agonisty dofamina - novyi klass antipsikhotikov. *Sotsial'naia i klinicheskaia psikiatriia*. 2007;17(1):61-66. (In Russ.)].
- Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;(28):53-67. doi: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00112-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00112-9)
- Pigato G, Piazzon GVM, Di Florio A, et al. Early hyperprolactinaemia in acute psychiatric inpatients: A cross-sectional study. *J Psychopathol*. 2015;(21):226-230.
- Ivanova SA, Osmanova DZ, Boiko AS, et al. Prolactin gene polymorphism (– 1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2017;182:110-114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.029>
- Fedorenko OY, Loonen AJM, Vyalova NM, et al. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2 and HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. *Physiol Pharmacol*. 2017;(21):25-33.
- Fedorenko OY, Paderina DZ, Loonen AJM, et al. Association of ANKK1 polymorphism with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2020;35(4). doi: <https://doi.org/10.1002/hup.2737>
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003;53(3):193-203. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01643-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01643-8)
- Schatzberg A.F., Nemeroff C.B. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology, 4th Ed*. American Psychiatric Association Publishing; 2009.

34. Ступак И.И., Лакно И.В. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы) // *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина*. — 2006. — Т. 12. — №720. — С. 156-161. [Stupak II, Lakhno IV. Regulatory mechanisms of prolactin biological effects realization (review). *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina*. 2006;12(720):156-161. (In Russ.)].
35. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):122-125. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.122>
36. Gordon C, Whale R, Cowen PJ. Sertraline treatment does not increase plasma prolactin levels in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;137(2):201-202. doi: <https://doi.org/10.1007/s002130050610>
37. Ахкубекова Н.К. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — С. 46-48. [Akhkubekova NK. Interactions of estrogens, progesterone, and dopamine in regulation of prolactin secretion. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(6):46-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl200955646-48>
38. Kamal TJ, Molitch ME. Effects of calcium channel blockade with verapamil on the prolactin response to TRH, L-Dopa, and bromocriptine. *Am J Med Sci*. 1992;304(5):289-293. doi: <https://doi.org/10.1097/00000441-199211000-00004>
39. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-1057. doi: <https://doi.org/10.4065/80.8.1050>
40. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т. 69. — №1-2. — С. 38-45. [Lychkova AE, Puzikov AM. Prolactin i serotonin. *Vestnik RAMN*. 2014;69(1-2):38-45. (In Russ.)].
41. Hoffmann NG, Olofsson O, Salen B, Wickstrom L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addict*. 1995;30(8):919-927. doi: <https://doi.org/10.3109/10826089509055820>
42. Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al. Monitoring the Future national survey results on adolescent drug use 1975-2021: Overview, key findings on adolescent drug use. *Inst Soc Res*. 2022.
43. Coronas R, Cobo J, Gimenez-Palop O, et al. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics. *Curr Drug Saf*. 2012;7(2):92-98. doi: <https://doi.org/10.2174/157488612802715753>
44. Miyamoto BE, Galecki M, Francois D. Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatr Ann*. 2015;45(5):266-272. doi: <https://doi.org/10.3928/00485713-20150501-09>
45. Yilanli M. 5 Strategies for managing antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Curr Psychiatry*. 2018;17(10):52-53.
46. Montejo AL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol*. 2017;45(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.003>
47. Holt RIG, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(2):141-147. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03814.x>
48. Walters J, Jones I. Clinical questions and uncertainty — prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*. 2008;22(S2):82-89. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881107086516>
49. Miyamoto BE, Galecki M, Francois D. Guidelines for antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Psychiatr Ann*. 2015;45(5):266-272. doi: <https://doi.org/10.3928/00485713-20150501-09>
50. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs*. 2004;64(20):2291-2314. doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200464200-0000>
51. Gao J, Liu Y, Han G, et al. Metformin inhibits growth and prolactin secretion of pituitary prolactinoma cells and xenografts. *J Cell Mol Med*. 2018;22(12):6368-6379. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.13963>

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

\*Евлоева Мадина Иссаевна, аспирант [Madina I. Yevloyeva, MD, postgraduate student]; адрес: г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-9872>; eLibrary SPIN: 4887-5455; e-mail: madevis\_6@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra\_svetix@list.ru

Шутова Александра Сергеевна, аспирант [Aleksandra S. Shutova, MD, postgraduate student];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN: 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Евлоева М.И. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения // *Ожирение и метаболизм*. — 2023. — Т. 20. — №3. — С. 251-258. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13036>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Vorotnikova SY, Shutova AS, Pigarova EA, Yevloyeva MI. Drug-induced hyperprolactinemia: mechanism of development, features of diagnosis and treatment. *Obesity and metabolism*. 2023;20(3):251-258. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13036>