

ФГБУ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

Юнилайнен

Ольга Александровна

**Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков:
клинические подходы и возможности терапии**

(14.01.02-эндокринология)

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
академик Дедов Иван Иванович

Москва 2015

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	10
1.1 Регуляция секреции пролактина.....	10
1.2 Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом лекарственных препаратов.....	11
1.3 Характеристика антипсихотических лекарственных препаратов.....	14
1.4 Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков	17
1.5 Клинические проявления гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	24
1.6 Методы коррекции гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	31
Глава 2. Материалы и методы исследования	36
2.1. Дизайн и объекты исследования	36
2.2. Методы исследования	41
2.3. Статистические методы анализа данных	44
Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение.....	46
3.1 Эпидемиология гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	46
3.1.1 Распространенность и факторы риска гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	46
3.1.2 Анализ влияния различных нейролептиков на уровень пролактина.....	51
3.1.3 Сравнение влияния нейролептиков на уровень пролактина у мужчин и женщин.....	59
3.2 Клинические проявления гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	62
3.2.1 Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на менструальный цикл, галакторею и гинекомастию.....	63

3.2.2	Взаимосвязь между гиперпролактинемией, ассоциированной с приёмом нейролептиков, избыточной массой тела, и ожирением	66
3.2.3	Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на сексуальную функцию.....	69
3.2.4	Лабораторные характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	75
3.3	Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на качество жизни.....	78
3.4	Результаты многофакторного анализа взаимосвязи биоактивного пролактина с психотропной терапией, демографическими и клиническими признаками.....	81
3.4.1	Результаты множественного линейного регрессионного анализа	82
3.4.2	Результаты логистического регрессионного анализа.....	93
3.5	Терапия каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.....	97
	Заключение.....	107
	Выводы	114
	Практические рекомендации	116
	Приложения	117
	Список литературы.....	126

Список сокращений, использованных в работе

АД – агонист дофамина

ГАН – гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков

ГП – гиперпролактинемия

ИМТ - индекс массы тела

ЛГ - лютеинизирующий гормон

НЗ - статистически не значимо

ОШ – отношение шансов

ПЭГ – полиэтиленгликоль

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

Введение

Гиперпролактинемия (ГП) является одним из наиболее распространённых эндокринных расстройств гипоталамо-гипофизарной системы, которое приводит к нарушению репродуктивной и сексуальной функции, а также к галакторее. Причиной повышения пролактина нередко является приём лекарственных препаратов, в особенности – психотропных. В настоящее время отмечается прогрессивный рост количества психических расстройств во всём мире, причем их лечение часто требует длительной психофармакотерапии. Наряду с сохранением жизни и трудоспособности пациента, всё более актуальной для современной медицины является задача повышения качества жизни больного. Современные психотропные препараты обладают рядом побочных эффектов, наиболее распространённые из которых связаны с повышением уровня пролактина. Известно, что этот побочный эффект в наибольшей степени характерен для нейролептиков, причём как для типичных, так и для атипичных. По данным различных авторов, распространённость гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков (ГАН), среди женщин составляет от 48% до 93%, среди мужчин - от 42 до 47%. [63, 100]. Скрининговые исследования, направленные на изучение распространённости ГАН среди пациентов с психическими расстройствами и длительно получающих нейролептики, почти не проводились. Нет однозначного мнения о влиянии различных препаратов на уровень пролактина. Область применения нейролептиков не ограничивается исключительно психическими расстройствами – препараты из группы «малых» нейролептиков широко используются также и у соматических больных, страдающих заболеваниями с психосоматическим компонентом. Учитывая достаточно широкую распространённость феномена макропролактинемии у пациентов с ГП опухолевого и идиопатического генеза, определение биоактивного пролактина при ГАН представляет большой интерес, однако подобных исследований представлено крайне мало.

В литературе имеются сообщения о том, что терапия некоторыми нейролептиками повышает вероятность развития пролактин-секретирующих

аденом гипофиза [172]. Также отмечается, что лечение нейролептиками сопровождается повышенным риском развития остеопороза вследствие ГП. Побочные эффекты препаратов, связанные с ГП и приводящие к нарушению менструального цикла, сексуальной функции, а также к увеличению массы тела значительно снижают комплаентность пациентов к психотропной терапии, что, в свою очередь, приводит к обострению психического расстройства.

Что касается подходов к лечению ГАН, то данные литературы неоднозначны. В большинстве публикаций подчёркивается необходимость разработки клинических рекомендаций на основе результатов, полученных в ходе контролируемых исследований. До настоящего времени данных об особенностях и результатах медикаментозной коррекции ГАН с помощью новых агонистов дофамина (АД) почти не представлено.

Всё вышеперечисленное привело к формированию цели и задач исследования.

Цель работы:

Изучить степень повышения пролактина при приёме нейролептиков; разработать эффективные диагностические алгоритмы ГП у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики. Разработать лечебные мероприятия, направленные на нормализацию уровня пролактина у пациентов с ГАН.

Задачи исследования:

- Изучить распространённость ГП и феномена макропролактинемии среди пациентов с психическими расстройствами, длительно принимающих нейролептики различных групп.
- Определить группы риска развития ГАН.
- Сравнить нейролептики между собой по степени влияния на уровень пролактина.
- Оценить особенности клинических проявлений ГАН у мужчин, и у женщин.

- Изучить клинико-лабораторную эффективность и безопасность длительно действующего препарата из группы АД (каберголина) в лечении ГАН.
- Оценить влияние терапии ГАН каберголином на клиническую симптоматику и на качество жизни и сексуальную функцию.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Проведено комплексное скрининговое исследование уровня пролактина у 244 пациентов обоего пола с психическими расстройствами, получающих нейролептики различных групп. Определение пролактина выполнялось независимо от наличия симптомов, потенциально ассоциированных с ГП. Показано, что ГАН встречается у 53% пациентов обоего пола, среди женщин – у 64%, среди мужчин – у 38%. Лечение нейролептиками анализировалось как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций. Анализ взаимосвязи ГАН с клинико-демографическими факторами проводился с учётом вида и характера течения психического расстройства. Впервые показано, что ГАН ассоциирована с обострением психического расстройства у пациентов обоего пола, причём данная взаимосвязь не зависит от вида и числа принимаемых нейролептиков.

Впервые исследована независимая взаимосвязь между ГАН и клиническими симптомами, потенциально ассоциированными с ГП.

Для медикаментозной коррекции ГАН использовался длительно действующий препарат из группы АД – каберголин. Впервые исследовался уровень биоактивного пролактина, что позволило исключить случаи макропролактинемии и оценить динамику биоактивного пролактина при лечении каберголином. У большинства пациентов лечение каберголином проводилось в сравнительно больших дозах и продолжительное время – достаточное для оценки безопасности терапии у пациентов с психическими расстройствами. Впервые изучено влияние коррекции ГАН каберголином на показатели качества жизни, кроме того, впервые оценивался уровень пролактина спустя 3 месяца после отмены каберголина для выявления рецидива ГАН.

Практическая значимость

В данной работе показано, что ГАН часто встречается у пациентов с

психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, при этом нередко ГАН протекает бессимптомно.

Определены препараты, которые в наибольшей степени способствуют развитию ГАН, а также нейролептики, которые незначительно влияют на уровень пролактина. Выявлено, что многие препараты по-разному влияют на уровень пролактина у мужчин и у женщин. Показано, что исследование биоактивного пролактина у пациентов с ГАН нецелесообразно, так как распространённость феномена макропролактинемии при ГАН незначительна.

Определены клинические симптомы ГАН, в частности показано, что ГАН вызывает сексуальные нарушения у пациентов обоего пола. У женщин с ГАН, помимо сексуальных нарушений, отмечаются симптомы, характерные для классического синдрома галактореи-аменореи.

Продемонстрирована клиничко-лабораторная эффективность и безопасность лечения ГАН каберголином, даже при длительном применении препарата.

Разработаны практические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ГАН.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на межотделенческой конференции ФГБУ ЭНЦ 28 мая 2015 г. Представленные в работе результаты доложены на 28 Международном конгрессе по нейропсихофармакологии (Стокгольм, 2012 г.), на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов с международным участием (Москва, 2012 г.), на 15 Европейском конгрессе по эндокринологии (Копенгаген, 2013 г.), на II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из 4 глав, включает в себя введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, результаты собственного исследования с обсуждением, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 186 источников (15 отечественных и 171 зарубежный). Диссертация изложена на 144 страницах и содержит 21 таблицу, 22

рисунка.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в клиническую практику нейроэндокринологического и консультативно-диагностического отделений ФГБУ Эндокринологического научного центра, отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского, клинических отделений Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева, а также используются в лекционном курсе и семинарских занятиях курсантов кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского.

Публикации

Материалы диссертации опубликованы в виде 9 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Регуляция секреции пролактина

Пролактин – пептидный гормон, секретируемый лактотрофами аденогипофиза. Секреция пролактина регулируется множеством факторов, однако ведущая роль принадлежит дофамину. Лактотрофы отличаются от других клеток эндокринной системы высокой базальной секреторной активностью [160]. Тоническое ингибирование активности лактотрофов дофамином приводит к стабильной концентрации уровня пролактина в крови. Различают две основные дофаминергические системы гипоталамуса, регулирующие секрецию пролактина: тубероинфундибулярную (TIDA), и туберогипофизарную (THDA) [34]. В организме человека выделено 5 типов рецепторов к дофамину, которые разделены на 2 группы – группа D_1 -подобные рецепторы (D_1 и D_5), и D_2 – подобные рецепторы (D_2 , D_3 и D_4) [93]. Дофамин достигает гипофиза через гипофизарный портальный кровоток, затем происходит активация D_2 рецепторов мембраны лактотрофов, которые функционально связаны с мембранными каналами и протеином G. Активация D_2 -рецепторов приводит к снижению поступления ионизированного кальция в клетку, вызывая деполяризацию клеточной мембраны, что, в свою очередь, приводит к снижению секреции пролактина. Также в результате подавления активности фосфолипазы C и протеинкиназы C снижается и высвобождение Ca^{++} из эндоплазматического ретикулума лактотрофов. Дофамин влияет на выработку пролактина и на генетическом уровне. В результате связывания активированного D_2 -рецептора с $G_{\alpha i2}$ -белками угнетается активность аденилатциклазы и протеинкиназы A, что ведет к подавлению экспрессии гена пролактина.

Пролактин способен регулировать свою секрецию путём непосредственного влияния на дофаминергическую систему гипоталамуса - было показано, что увеличение уровня пролактина приводит к активации нейронов TIDA системы, тогда как снижение пролактина уменьшает их активность [67, 122]. Активность TIDA нейронов определяет как кратковременное, так и долговременное изменение секреции пролактина за исключением тех состояний,

когда дофаминергические нейроны становятся рефрактерными к повышенному уровню пролактина - при беременности, лактации и пролактиноме.

1.2 Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом лекарственных препаратов

Гиперпролактинемия – одно из распространённых эндокринных заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы, которое сопровождается нарушением репродуктивной и сексуальной функций, а также снижением минеральной плотности костной ткани и развитием ожирения.

Существует ряд физиологических факторов, которые приводят к ГП. Уровень пролактина значительно повышается во время беременности и в послеродовой период. В физиологических условиях стимуляция секреции пролактина наблюдается также при стрессе, физической нагрузке, приёме белковой пищи, во время стимуляции сосков (при грудном вскармливании) и в процессе полового акта [9, 133].

Примерно в 50-60% случаев патологическая ГП обусловлена пролактинсекретирующей аденомой гипофиза [10, 127]. Тогда как наиболее частой причиной ГП неопухолевого генеза является приём лекарственных препаратов [133]. Наиболее распространённые лекарственные средства, приводящие к ГП, представлены в таблице 1. Отмечается, что нейролептики в наибольшей степени повышают уровень пролактина, по сравнению с другими группами препаратов.

Таблица 1. Лекарственные препараты, приём которых может сопровождаться развитием гиперпролактинемии [140].

Область применения препаратов	Фармакологическая группа
Антипсихотические препараты	Фенотиазины Тиоксантены Бутирофеноны Атипичные нейролептики
Антидепрессанты	Трициклические и тетрациклические антидепрессанты Ингибиторы моноаминоксидазы Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)
Анальгетики	Опиаты Кокаин
Антигипертензивные препараты	Верапамил Метилдопа Резерпин
Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта	Метоклопрамид Домперидон
Препараты эстрогенов	Комбинированные оральные контрацептивы

Приём трициклических антидепрессантов может сопровождаться умеренной ГП, однако научных исследований, посвящённых данной тематике, представлено крайне мало. Антидепрессанты могут напрямую стимулировать постсинаптические 5-НТ рецепторы гипоталамуса, или опосредованно блокировать тубероинфундибулярные дофаминергические нейроны – всё это приводит к повышению уровня пролактина [126]. Исследования, где оценивалось влияние трициклических антидепрессантов на уровень пролактина, проводились с участием небольшого числа пациентов. Meltzer Н. и совт. сообщают двукратном повышении уровня пролактина у 2 из 9 пациентов, получавших амитриптилин [135]. В другом исследовании того же автора уровень пролактина оценивался у 5 пациентов, получавших амитриптилин, при этом повышения пролактина не отмечалось. В представленном исследовании изучался и другой трициклический антидепрессант - имипрамин, также не выявлено значимой ГП [136]. В литературе описано два клинических случая развития галактореи и аменореи вследствие ГП у пациенток, получавших кломипрамин, причём после отмены

антидепрессанта симптомы исчезли [20, 68]. Препараты из группы СИОЗС крайне редко вызывают ГП. В клиническом исследовании с участием 5920 пациентов, получавших флуоксетин, уровень пролактина не определялся, при этом галакторея отмечалась только у 0,07% пациентов, нагрубание молочных желёз – у 0,08%, болезненность при пальпации молочных желёз – у 0,25% [129]. В другой публикации указано, что приём флуоксетина приводил к повышению пролактина на 16% от исходного значения [140]. Сертралин и флувоксамин незначительно влияют на уровень пролактина [140, 159]. В литературе описаны несколько случаев галактореи и ГП у пациентов, получавших препараты из группы СИОЗС, в частности - эсциалопрам, флуоксетин, пароксетин [59]. Кроме того, есть описания случаев симптоматической ГП при приёме антидепрессанта из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина - венлафаксина [23, 37, 170].

Из широко применяемых антигипертензивных средств, только верапамил повышает уровень пролактина. Приём верапамила сопровождается ГП у 8,5% пациентов, предположительно за счёт блокады дофаминовых рецепторов гипоталамуса [140]. В литературе описаны случаи галактореи вследствие ГП у пациентов, получавших верапамил [112].

Опиаты и кокаин повышают уровень пролактина за счёт стимуляции μ - опиоидных рецепторов [137].

В гастроэнтерологической практике широко применяются препараты, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта – метоклопрамид и домперидон. Приём данных лекарственных средств сопровождается ГП более чем у 50% пациентов, что, в свою очередь, приводит к соответствующей клинической симптоматике [41, 140]. Механизм повышения уровня пролактина в данном случае такой же, как и при терапии нейролептиками – блокада дофаминовых рецепторов аденогипофиза.

Физиологическое повышение уровня эстрогенов в период беременности приводит к гиперплазии лактотрофов и ГП. Эстроген-содержащие препараты широко используются в клинической практике, в частности - комбинированные

оральные контрацептивы и препараты женских половых гормонов, назначаемые с целью заместительной гормональной терапии после овариэктомии или в постменопаузе. Сведения о влиянии указанных лекарств на уровень пролактина противоречивы. В одних исследованиях сообщается, что у 12-30% пациенток, принимавших эстроген-содержащие контрацептивы, отмечалась ГП [8], тогда как в других работах данные препараты почти не повышали уровень пролактина [140].

Проблеме лекарственно-индуцированной ГП в настоящее время уделяется большое внимание. Клинические подходы к фармакологической ГП отражены в клинических рекомендациях Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ГП [133], а также в Федеральных клинических рекомендациях по гиперпролактинемии [8]. При подозрении на лекарственно-индуцированную ГП показано отменить препарат, или заменить его на другой, в меньшей степени влияющий на пролактин, на 3 дня. Через 3 дня показано повторное исследование пролактина. Изменение терапии должно проводиться под контролем лечащего врача [133].

1.3 Характеристика антипсихотических лекарственных препаратов

Антипсихотические препараты широко используются в медикаментозной терапии шизофрении и других психозов, таких как шизоаффективное расстройство или органические психозы. Данные препараты применяются в клинической практике с 1950-х годов прошлого века, когда французский исследователь Carpenter P. синтезировал хлорпромазин, производное фенотиазина. Изначально хлорпромазин относился к группе антигистаминных средств, однако в дальнейшем было показано, что хлорпромазин обладает сильным влиянием на центральную нервную систему. Сообщалось об его вегетостабилизирующих свойствах. Также было выявлено уникальное свойство препарата – хлорпромазин влиял на симптоматику психоза, и был эффективен у пациентов с манией [1].

Хлорпромазин послужил моделью для дальнейшей разработки большого количества химических соединений для лечения психозов. Однако все препараты первого поколения вызывали развитие побочных экстрапирамидных симптомов благодаря выраженному антагонизму к D_2 -дофаминовым рецепторам. Свойство классических антипсихотических препаратов вызывать при их применении экстрапирамидную симптоматику привело к появлению термина «нейролептики», так как данные средства буквально вызывали неврологические расстройства [3].

Долгое время считалось, что невозможно создать нейролептик без неврологических побочных эффектов. Тем не менее, в 1968 году был открыт клозапин – препарат, клиническая эффективность которого оказалась выше, а риск экстрапирамидных нарушений – значительно ниже. Учитывая особенности действия, клозапин был назван атипичным нейролептиком. В последующем, вся новая группа препаратов с аналогичными свойствами стала называться атипичными нейролептиками, в отличие от более старых – типичных [2].

Основной механизм действия антипсихотиков – снижение дофаминовой активности в структурах головного мозга с помощью блокады дофаминовых рецепторов. В настоящее время выделяют 4 типа дофаминовых рецепторов, участвующих в реализации действия антипсихотиков: D_1 - располагаются в зоне чёрного вещества и полосатого тела головного мозга (так называемая нигростриальная область), а также в префронтальной области; D_2 – в нигростриальной, мезолимбической областях и в передней доле гипофиза; D_3 (пресинаптические) – в различных структурах мозга, контролируют дофаминергическую активность по закону отрицательной обратной связи; D_4 (пресинаптические) – преимущественно в нигростриальной и мезолимбической областях [15]. Считается, что блокада D_2 -рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной областях отвечает за терапевтическое действие антипсихотических препаратов, а в нигростриальной области — за развитие экстрапирамидных нарушений. Блокада D_2 -рецепторов в тубероинфундибулярной системе приводит к развитию ГП [72, 176].

В зависимости от влияния антипсихотиков на D_2 рецепторы, различают

следующие группы препаратов: 1. селективные сильные антагонисты D_2 рецепторов (галоперидол); 2. неселективные умеренные антагонисты D_2 рецепторов (рисперидон, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, тиоридазин, оланзапин, сертиндол, хлорпромазин, хлорпротиксен, перициазин); 3. неселективные слабые антагонисты D_2 рецепторов (зипрасидон, клозапин, кветиапин); 4. селективные парциальные антагонисты/агонисты D_2 рецепторов (амисульприд и сульприд); 5. неселективные парциальные агонисты D_2 рецепторов (арипипразол) [12]. Что касается слабых неселективных антагонистов – связь данных препаратов с D_2 рецепторами крайне неустойчива, поэтому число заблокированных рецепторов стабильно низкое. Данные о силе связывания (аффинитете) нейролептиков с различными рецепторами головного мозга представлены в таблице 2.

Таблица 2. Аффинитет к различным рецепторам у атипичных антипсихотиков в сравнении с галоперидолом [57].

	D_1	D_2	D_3	D_4	5-НТ _{2A}	5-НТ _{2C}	α_1	H ₁	ACh
Галоперидол	210	1	2	3	45	>10 000	6	440	5500
Клозапин	85	160	170	50	16	10	7	1	2
Оланзапин	31	44	50	50	5	11	19	3	2
Кветиапин	460	580	940	1900	300	5100	7	11	>1000
Рисперидон	430	2	10	10	0,5	25	1	20	>1000
Зипразидон	525	4	7	32	0,4	1	10	50	>1000

Примечание: Аффинитет (константы диссоциации) выражен в наномолях. Чем меньше число, тем выше аффинитет (т. е. более низкая концентрация необходима для полунасыщения рецептора). D – дофаминовые рецепторы; 5-НТ – серотониновые, α_1 – адреналовые; H₁ – гистаминовые; ACh - ацетилхолиновые.

Помимо дофаминовых рецепторов, атипичные нейролептики способны также блокировать различные серотониновые рецепторы. В частности, оланзапин, рисперидон и зипразидон обладают выраженным сродством к серотониновым рецепторам 5-НТ_{2A}, тогда как у кветиапина аффинитет к ним намного меньше (таблица 2). Все атипичные антипсихотические препараты взаимодействуют с α_1 -

адренергическими рецепторами и H_1 -гистаминовыми рецепторами, что способствует развитию побочных эффектов. Клозапин и оланзапин обладают также сильным антихолинергическим действием.

Частота психических расстройств, требующих длительного применения нейролептиков, в общей популяции составляет 1-5% [11], при этом нередко терапия имеет долговременный характер. Состояния, при которых показано назначение антипсихотических препаратов, приводятся в таблице 3.

Таблица 3. Показания к применению антипсихотических препаратов [3].

Кратковременная терапия (менее 3 мес)	Долговременная терапия (более 3 мес)
Обострение шизофрении	Шизофрения
Острая мания	Синдром Туретта
Психотическая депрессия	Терапевтически резистентное биполярное расстройство
Другие острые психозы (например, шизофреноформные психозы)	Болезнь Гентингтона и другие двигательные расстройства
Острый делирий и органические психозы	Хронические органические психозы
Психозы, вызванные галлюциногенами и психостимуляторами	Параноидные расстройства и детские психозы
Эпизоды неконтролируемого поведения или явные психотические симптомы при некоторых личностных расстройствах	

1.4 Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Истинная распространённость ГАН до сих пор не установлена. Предполагается, что чаще всего этот показатель в литературных данных является заниженным [124], так как в большинстве случаев регистрация ГАН происходит по обращаемости, т.е. при наличии у больного жалоб, характерных для повышения пролактина. Однако нередко ГАН протекает бессимптомно как у мужчин, так и у женщин. В частности, в исследовании Johnsen E. и соавт. бессимптомное течение ГАН отмечалось в 49% случаев [84].

В литературе представлены различные данные по распространённости ГАН – от 39% до 70% у пациентов обоего пола [45, 47, 69, 84], от 52% до 75% среди женщин, среди мужчин - от 26% до 70% [45, 48, 69, 82, 143].

Число скрининговых исследований, в которых оценивается распространённость ГАН на фоне терапии различными нейролептиками, ограничено (таблица 4). Большинство данных относительно частоты ГАН получено в ходе рандомизированных контролируемых исследований, основной задачей которых являлся сравнительный анализ эффективности различных антипсихотиков. В указанных исследованиях распространённость ГАН анализируется на ограниченном числе препаратов [100, 166].

Таблица 4. Распространённость ГАН по данным разных авторов.

Исследование	Распространённость ГАН (%)		
	Суммарная	Среди женщин	Среди мужчин
Montgomery J., Winterbottom E., 2004 [143]		67	70
Hummer M., 2005 [82]		44,4	22,9
Bushe C., Shaw M., 2007 [45]	38	52	26
Johnsen E., Kroken R., 2008 [84]	39		
Bushe C., Yeomans D., 2008 [48]	33	47,3	17,6
Bushe C., Sniadecki J., 2010 [47]		75	34
Frighi V., Stephenson M., 2011 [69]	45	47	44

Различные данные о распространённости ГАН объясняются разницей в дизайне исследования, в психотропной терапии, в составе участников (соотношение мужчин и женщин, средний возраст). Например, в исследовании Kinon В. пациенты принимали только галоперидол и рисперидон [100], а в исследовании Smith S. - только типичные нейролептики [166]. В исследовании Bushe С. участвовали только амбулаторные пациенты [45], тогда как Montgomery J. и соавт. анализировали данные стационарных больных [143]. В работе Frighi V. и соавт. уровень пролактина оценивался у 202 пациентов (из них 138 пациентов принимали нейролептики), средний возраст участников составил 42 года. Примерно половина участников (48%) принимала рисперидон, что объясняет

достаточно высокую распространенность ГАН, несмотря на возраст пациентов [69]. Распространённость ГАН оценивалась и в Европейском исследовании пациентов с первым манифестным психотическим эпизодом (EUFEST). ГАН отмечалась у 71,4% мужчин, у 74,3% женщин [156]; при этом полученные результаты не могут применяться к пациентам с большой длительностью заболевания.

ГАН чаще встречается у женщин, чем у мужчин [17, 45, 47, 84, 99, 143], причём к развитию ГАН более склонны женщины репродуктивного возраста, хотя эти данные могут объясняться тем, что у женщин в постменопаузе ГП не вызывает таких симптомов, как нарушение менструального цикла, побуждающих пациентку обращаться к врачу [124, 143].

Исследований, в которых оценивается взаимосвязь ГАН с тяжестью психопатологических симптомов, видом и течением психического расстройства, почти не представлено. В работе RiecherRössler A. и соавт., проведённой в рамках исследования EUFEST, отмечается, что частота ГАН и уровень пролактина не связаны с тяжестью психопатологических симптомов [156].

Активно обсуждается вопрос целесообразности скрининга пациентов, длительно принимающих нейролептики, на ГП, учитывая высокую распространённость данного расстройства [176, 46]. В настоящее время рекомендуется определять уровень пролактина только при наличии симптомов, типичных для ГП [22].

В литературе неоднократно отмечается, что ГП способны вызывать все нейролептики, используемые в психиатрии в настоящее время. Предполагается, что в основе различного влияния антипсихотиков на уровень пролактина лежит разная способность препаратов блокировать D_2 рецепторы тубероинфундибулярной области. Степень блокады D_2 рецепторов тубероинфундибулярной зоны невозможно напрямую измерить с помощью ПЭТ-томографии, в отличие от стриарной зоны. Тем не менее, степень блокады D_2 рецепторов стриарной зоны сопоставима с аналогичным показателем в тубероинфундибулярной области. Известно, что блокада более 72% D_2

рецепторов галоперидолом в стриарной зоне приводит к ГП [115]. По данным других исследований блокада 50% D_2 рецепторов типичными нейролептиками вызывает ГП [147]. Большинство типичных антипсихотиков в терапевтических дозах блокируют от 70 до 90% D_2 рецепторов. Степень блокады данных рецепторов клозапином варьирует в широких пределах – от 16 до 67%, сходные показатели наблюдаются и у кветиапина [71]. Некоторые препараты не блокируют D_2 рецепторы, а действуют как их частичные агонисты. Частичные агонисты связываются с рецептором слабее, чем дофамин, в результате дофаминовая активность снижается. Можно выделить нейролептики, которые очень прочно связываются с D_2 -рецепторами (галоперидол, хлорпромазин, флуфеназин, рисперидон, zipрасидон) - более прочно, чем сам дофамин. Другие препараты – кветиапин, оланзапин, клозапин, связываются менее прочно с данными рецепторами. Кветиапин – нейролептик, наиболее слабо связанный с D_2 -рецепторами, клозапин – в 3 раза сильнее, чем кветиапин, оланзапин – в 10 раз сильнее, чем клозапин [72]. На способность антипсихотиков вызывать ГП влияет не только их аффинитет к D_2 рецепторам, но и скорость диссоциации препарата из данной связи [93].

Влияние нейролептиков на уровень пролактина также зависит от их способности проникать через гематоэнцефалический барьер. В частности, амисульприд и сульпирид, не обладая липофильностью, с трудом проходят через него. Область гипофиза лежит вне данного барьера - амисульприд и сульпирид, накапливаясь в этой зоне, действуют как антагонисты D_2 рецепторов, вызывая выраженную ГП.

Литературные данные о влиянии различных нейролептиков на уровень пролактина являются противоречивыми (таблица 5). Количество исследований, где сравнивается большое число нейролептиков, ограничено. Как правило, несколько препаратов (чаще 2-3) сравниваются между собой по влиянию на уровень пролактина. В большинстве исследований, посвящённых влиянию антипсихотиков на пролактин, обследуются пациенты, получающие один препарат [6, 100, 102]. Реже препараты анализируются в составе комбинаций [45,

84, 85]. В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии на пролактин наиболее распространённых комбинаций нейролептиков. Тогда как пациенты с психическими расстройствами нередко принимают комбинации из двух или трёх препаратов.

Таблица 5. Литературные данные о распространённости ГАН при приёме различных нейролептиков.

Исследование	Рisperидон	Амисульприд	Галоперидол	Типичные нейролептики	Оланзапин	Клозапин	Кветиапин	Зипрасидон
Malik P., Kemmler G., 2011 [128]		(n=104) 89%	(n=104) 44%		(n=105) 50%		(n=104) 41%	(n=82) 46%
Bushe C., Shaw M., 2008 [46]	(n=36) 55%	(n=20) 89%		(n=56) 35%	(n=57) 8%	(n=19) 0%	(n=8) 29%	
Montgomery J., Winterbottom E., 2004 [143]	(n=56) 91%			(n=28) 68%	(n=67%) 40%	(n=19) 11%	(n=18) 22%	
Bushe C., Shaw M., 2007 [45]	(n=35) 69%	(n=7) 100%		(n=83) 33%	(n=16) 6%	(n=21) 5%		
Smith S., Wheeler M., 2002 [167]				(n=67) 46%				
Johnsen E., Kroken R., 2008 [84]	(n=16) 81%			(n=16) 38%	(n=29) 35%	(n=2) 0%	(n=15) 0%	(n=7) 29%
Jung D., Seo Y., 2005 [63]			(n=60) 66%					
Melkerson K., 2005 [131]	(n=18) 89%				(n=29) 24%	(n=28) 0%		

Согласно большинству публикаций, ГАН чаще встречается при терапии типичными нейролептиками, чем атипичными [84, 124, 143]. Исключение составляют рисперидон и амисульприд, приём которых сопровождается ГАН с той же частотой, что и терапия типичными нейролептиками [124]. Наибольшая частота ГАН при приёме рисперидона и амисульприда продемонстрирована Л.Н. Горобец и соавт., в которой уровень пролактина оценивался у 223 пациентов,

длительно принимавших атипичные нейролептики. ГАН отмечалась у 21,5% пациентов в группе рисперидона, у 3,5% - в группе оланзапина, у 4,4% - в группе кветиапина, у 39,9% - в группе амисульприда, в группе клозапина случаев ГАН не было выявлено [6]. В исследовании Montgomery J. и соавт. проанализированы данные относительно 422 пациентов. Показано, что ГП имела место в 91% случаев на фоне приёма рисперидона, в 11% - клозапина, в 40% - оланзапина, в 22% - кветиапина [143]. Распространённость ГАН оценивалась в исследовании EUFEST. ГАН отмечалась у 44% пациентов в группе галоперидола (n=103), у 89% - в группе амисульприда (n=104), у 50% - в группе оланзапина (n=105), у 41% - в группе кветиапина (n=104), у 46% - в группе zipрасидона (n=82). Частота ГАН, в целом, выше, чем в остальных работах – вероятно, это объясняется молодым возрастом участников (средний возраст составлял 26 лет) [88].

В отличие от типичных, атипичные нейролептики блокируют D_2 -рецепторы на более короткий период, и через 24 часа после приёма препарата большинство рецепторов свободно от нейролептика [161]. Именно прерывистый характер блокады D_2 -рецепторов атипичными нейролептиками может объяснять факт самопроизвольной нормализации уровня пролактина с течением времени.

Арипипразол – один из новейших атипичных нейролептиков, является частичным агонистом D_2 -рецепторов. Во многих публикациях отмечено, что приём арипипразола не сопровождается ГАН у большинства пациентов [21, 90, 96, 119, 171]. Распространённость ГАН при приёме арипипразола была ниже, чем при приёме плацебо (5% против 13%) [46].

По совокупности приведенных данных можно сделать вывод, что рисперидон и амисульприд в наибольшей степени повышают уровень пролактина, по сравнению с остальными нейролептиками. Относительно влияния других препаратов на уровень пролактина – данные противоречивы. Несомненно, заслуживают внимания данные систематического обзора Komossa K. и соавт., в котором показано, что оланзапин в большей степени способствует ГАН, чем клозапин, кветиапин и арипипразол [108]. Клозапин, по мнению большинства исследователей, не повышает уровень пролактина [6, 46, 84], однако наряду с

этим существуют данные, полученные в кросс-секционных исследованиях, что частота ГАН при приёме клозапина составляет 11% [143]. Аналогичные сведения сообщаются о влиянии кветиапина на уровень пролактина – в то же время есть публикации, где частота ГАН достигает 29% [46].

Противоречивые результаты исследований, вероятно, объясняются разным составом исследуемых групп. Например, в одном исследовании участвовали преимущественно амбулаторные пациенты, в другом – стационарные. Маловероятно, что на частоту ГАН влияет возраст или продолжительность психического расстройства – сообщения об этом в литературе отсутствуют. Возможно, что разные препараты по-разному влияют на уровень пролактина у мужчин и женщин – исследуемые группы могли различаться по соотношению мужчин и женщин. Отдельный анализ влияния нейролептиков на уровень пролактина у мужчин и женщин представляет большой интерес, однако в доступной литературе он почти не представлен.

Есть нейролептики, которые используются в клинической практике сравнительно недавно, например, зипрасидон, арипипразол и палиперидон. В связи с этим, сделать окончательный вывод о влиянии данных препаратов на уровень пролактина не представляется возможным. Арипипразол, согласно результатам большинства исследований, незначительно влияет на уровень пролактина, и даже способствует нормализации пролактина у пациентов с ГАН [21, 90, 96, 119, 171]. Зипрасидон также характеризуется минимальным влиянием на уровень пролактина, хотя в некоторых скрининговых работах частота ГАН у пациентов, получавших зипрасидон, составляла 29% [84]. Палиперидон, наоборот, характеризуется выраженной способностью повышать уровень пролактина [148, 164].

Следует упомянуть, что в зарубежной литературе довольно часто нейролептики подразделяют на «пролактин-повышающие» препараты и «пролактин-сберегающие». К первым относятся типичные нейролептики, рисперидон, палиперидон и амисульприд. Ко вторым – клозапин, оланзапин, кветиапин, зипрасидон и арипипразол [53, 141].

1.5 Клинические проявления гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Терапия нейролептиками нередко сопровождается развитием нежелательных побочных эффектов, в частности - увеличением веса, сексуальными дисфункциями, нарушением менструального цикла у женщин. Учитывая долговременный характер терапии, и молодой возраст пациентов, указанные побочные эффекты становятся крайне актуальными, и нередко приводят к отказу от продолжения терапии. Снижение комплаентности к приёму нейролептиков, в свою очередь, сопровождается ухудшением течения психического расстройства, и увеличением частоты госпитализаций в психиатрический стационар. Роль ГАН в развитии побочных эффектов нейролептиков до конца не изучена. Дело в том, что причиной некоторых побочных эффектов, таких, например, как сексуальные нарушения или увеличение массы тела, может служить как повышение уровня пролактина, так и влияние психотропных препаратов или психического расстройства.

Нарушения менструального цикла широко распространены у женщин с психическими расстройствами - в исследованиях, проведённых в эру до начала использования нейролептиков, было показано, что у женщин с шизофренией или аффективными расстройствами часто встречается аменорея (18%) и другие нарушения менструального цикла (31%) - достоверно выше, чем у женщин, не страдающих психическими расстройствами [157]. У пациенток с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, причиной нарушения менструального цикла, наряду с ГП, может быть влияние психического расстройства или психотропных препаратов на регуляцию работы гипофизарно-гонадной оси. Число работ, посвящённых взаимосвязи ГАН с нарушениями менструального цикла у женщин, крайне ограничено [31, 150], при этом результаты исследований часто имеют противоречивый характер [100]. В некоторых публикациях при анализе менструальной функции женщин, страдающих психическими расстройствами и получающих психотропную терапию, отмечается высокая частота нарушений менструального цикла вне

зависимости от уровня пролактина [52, 84, 125]. В обзоре, проведённом Ouwehand A. и соавт., подчёркивается, что существует всего несколько исследований, где оценивается взаимосвязь между ГАН и нарушениями менструального цикла, и только в одном из них данная взаимосвязь была выявлена [150].

В большинстве исследований оценивается исключительно взаимосвязь между ГП и нарушениями менструального цикла, что не позволяет установить причинно-следственную связь [125, 167]. Практически не используется многофакторный анализ, для выявления других факторов, кроме ГП, потенциально влияющих на менструальный цикл у женщин с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики. В доступной литературе исследования, где оценивалась бы динамика нарушений менструального цикла при нормализации уровня пролактина у пациенток с ГАН, почти не встречаются.

Число исследований, где оценивается взаимосвязь галактореи и ГАН, крайне ограничено [77, 183]. Вероятно, это связано с тем, что роль ГП в генезе галактореи однозначна и несомненна, так как галакторея – самый специфичный симптом ГП.

Одним из клинических проявлений ГП опухолевой или идиопатической этиологии у мужчин является гинекомастия. По данным исследования, проведенного Ersoz H. и соавт., в котором было обследовано 53 пациента с гинекомастией, ГП занимает 4 место и составляет 9 % от общего количества причин гинекомастии, опережая хроническую печеночную недостаточность (4% случаев) и лекарственно-индуцированную гинекомастию (4 % случаев) [66]. В отличие от ГП опухолевой или идиопатической этиологии, у мужчин с ГАН гинекомастия почти не встречается [77, 85, 92]. Возможно, это объясняется кратковременным характером ГП у пациентов с ГАН.

Известно, что ГП опухолевого и идиопатического генеза способствует развитию ожирения и избыточного веса, тогда как нормализация уровня пролактина сопровождается снижением массы тела [9]. Есть данные, что при ГП отмечается значительное изменение пищевого поведения (увеличение потребления пищи), увеличение веса, увеличение процента жировой ткани в

организме [144]. Пролактин оказывает модулирующее влияние на продукцию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, имеющей специфические рецепторы, регулирует инсулин-индуцированную липолитическую функцию печени и влияет на чувствительность тканей к инсулину [186].

Распространённость ожирения у пациентов с шизофренией, длительно принимающих нейролептики, выше, чем в общей популяции - 40-60% по сравнению с 30% [79]. Данный побочный эффект – увеличение массы тела на фоне приёма антипсихотических препаратов, известен с момента их открытия. Показано, что атипичные нейролептики вызывают большую прибавку веса, чем типичные [76]. Увеличение массы тела у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, помимо медицинской, представляет также серьёзную психологическую проблему, приводящую к некомплаентности и отказу от лечения. Известно, что отказ от приёма нейролептиков вследствие набора веса является самой частой причиной рецидива и повторных госпитализаций [179].

Существует несколько механизмов, которые могут лежать в основе увеличения веса на фоне терапии нейролептиками, в частности - ГП. По всей видимости, причиной увеличения массы тела при приёме нейролептиков является влияние препаратов на центральные механизмы регуляции энергетического баланса. Субъективно пациенты отмечают усиление аппетита, пристрастие к сладкой и жирной пище. Возможно, увеличенное потребление калорийной пищи имеет компенсаторный эффект – нейролептики, блокируя дофаминовые рецепторы, снижают способность получать удовольствие [16]. Другая причина стимуляции аппетита - блокада препаратами гистаминовых рецепторов 1 типа (H_1) [158]. Оланзапин обладает максимальным аффинитетом к H_1 рецепторам, по сравнению с остальными антипсихотиками, при этом данный препарат характеризуется значительным увеличением массы тела [18]. Развитие ожирения также может быть связано со способностью нейролептиков блокировать 5-НТ2с серотониновые рецепторы [169]. Неоднократно высказывалось мнение, что в основе увеличения аппетита у женщин, получающих нейролептики, может лежать

снижение уровня эстрадиола, опосредованное ГАН [175]. Кроме увеличения потребления калорий с пищей, у пациентов с серьёзными психическими расстройствами заметно снижается расход калорий. Последнее может быть связано с малоподвижным образом жизни, седативным эффектом препаратов и частыми госпитализациями [158, 169].

Результаты исследований, посвящённых влиянию ГАН на массу тела, противоречивы [29, 65, 146]. Показано, что ГАН вызывает увеличение массы тела в экспериментальных работах на лабораторных животных. Кроме того, синтез пролактина аденогипофизом может влиять на центральные механизмы регуляции массы тела, независимо от уровня пролактина в сыворотке крови [27]. Тем не менее, большое число нейролептиков, приём которых часто ассоциирован с ГАН, такие как галоперидол, флуфеназин, рисперидон, незначительно влияют на массу тела. Тогда как препараты с минимальным влиянием на уровень пролактина, например клозапин и оланзапин, характеризуются выраженным увеличением массы тела.

Показано, что у пациентов обоего пола с психическими расстройствами часто встречается гипогонадизм. Интересно, что сведения о значительной распространённости гипогонадизма у женщин с психическими расстройствами были получены ещё в эру до изобретения нейролептиков [24]. Одна из возможных причин пониженного уровня половых гормонов в данной группе больных – ГП. Известно, что ГП опухолевого и идиопатического генеза сопровождается развитием гипогонадизма как у женщин, так и у мужчин. При хронической ГП снижается секреция гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамусом, а также нарушается её пульсирующий характер. Изменения на гипофизарном уровне характеризуются уменьшением амплитуды и частоты пульсирующей выработки ЛГ, что затем приводит к снижению секреции половых гормонов [9]. Длительный гипогонадизм, в свою очередь, может вызывать снижение МПК и развитие остеопороза у пациентов обоего пола. Существуют данные о взаимосвязи между продолжительностью гипогонадизма и величиной потери костной массы [95].

Большинство исследований, где оценивается влияние ГАН на уровень

половых гормонов, имеет ряд существенных недостатков. Как правило, участвуют пациенты, получающие один или несколько нейролептиков [131]. Кроме того, в ходе статистического анализа используются, в основном, однофакторные методы, что не позволяет учесть дополнительное влияние других факторов, помимо ГП, на уровень половых гормонов [52, 167], существуют данные о негативном влиянии психического расстройства, независимо от ГП, на функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Некоторые исследования выполнялись с участием небольшого числа пациентов, например, в работе Baptista T. и соавт. участвовали всего 9 мужчин и 9 женщин [30], в исследовании Canuso C. – 16 пациенток [52], что явно недостаточно для статистического анализа. Во многих публикациях, доступных в литературе, указано, что ГАН ассоциирована с гипогонадизмом у пациентов обоего пола [100, 149, 167, 185].

Сексуальные дисфункции, по мнению пациентов, являются самым неблагоприятным побочным эффектом антипсихотической терапии, и больше ухудшают качество жизни, чем выраженная седация, экстрапирамидные нарушения или расстройства вегетативной регуляции [116]. Данный побочный эффект значительно снижает комплаентность пациентов к психотропной терапии, и имеет многофакторную природу. Сексуальные нарушения встречаются у 30-80% женщин и у 45-80% мужчин с шизофренией [26], тогда как среди здоровых мужчин нарушения сексуальной функции отмечаются только у 31% [117]. Показано, что 50-60% пациентов с шизофренией имеют тот или иной тип сексуальной активности, 80% пациентов в ремиссии заболевания живут половой жизнью с партнёром [39].

Существует несколько причин ухудшения сексуальной функции у пациентов с психическими расстройствами: социальная изоляция, влияние психического расстройства на работу нервной системы, нарушение обмена нейромедиаторов головного мозга, приём лекарственных препаратов [39]. Действие психотропных препаратов сопровождается ГП, седативным эффектом, блокадой дофаминовых, холинергических и адренергических рецепторов – всё это

может влиять на сексуальную функцию [87]. Дофамин участвует в реализации сексуального возбуждения и оргазма, блокада дофаминовых рецепторов нейролептиками может приводить к снижению полового влечения и к трудностям в достижении оргазма. Антиадренергическое действие нейролептиков может ухудшать способность мужчин достигать эрекцию и эякуляцию, уменьшать секрецию вагинальной смазки у женщин при половом контакте. Определённый вклад в сексуальные нарушения может вносить и гипогонадизм - как у мужчин, так и у женщин. Предполагается, что примерно 40% всех сексуальных дисфункций у пациентов с психическими расстройствами обусловлены ГП [103].

Литературные сведения относительно роли ГАН в развитии сексуальных нарушений являются противоречивыми [85, 109, 155, 166]. Отчасти это связано с использованием разных методов оценки сексуальных дисфункций. Чаще всего сексуальная функция оценивается с помощью опросника UKU, или на основании сообщений самого пациента, что явно недостаточно [103]. Единственный валидизированный опросник, специально разработанный для пациентов, получающих нейролептики - шкала PRSexDQ, используется достаточно редко [162]. Serretti A. и соавт. провели мета-анализ 34 исследований, посвящённых сексуальным нарушениям у пациентов с психическими расстройствами, получающих нейролептики. На первом месте по частоте сексуальных нарушений был тиоридазин, на втором - клозапин, на третьем - галоперидол, на четвёртом - рисперидон. Наименьшая частота сексуальных нарушений отмечалась при приёме кветиапина. Нейролептики, в большей степени ассоциированные с ГАН - оланзапин, рисперидон, галоперидол, клозапин, и тиоридазин, чаще вызывали сексуальные нарушения (40-60%). Тогда как приём препаратов с минимальным влиянием на уровень пролактина - кветиапина, зипрасидона и арипипразола, сопровождался невысокой частотой сексуальных дисфункций (16-27%) [162]. Сходные результаты получены при обследовании 199 пациентов - лечение нейролептиками, в большей степени ассоциированных с ГАН (типичные нейролептики и рисперидон), сопровождалось более частыми

сексуальными нарушениями – снижение полового влечения было у 43,9% пациентов, нарушение оргазма – у 31,7%. Среди пациентов, получавших нейролептики с минимальным влиянием на пролактин, снижение либидо отмечалось у 11,8%, нарушение оргазма – у 5,2% [106]. Сексуальные нарушения оценивались у 636 амбулаторных пациентов (393 мужчин, 243 женщин) с шизофренией, получавших галоперидол, оланзапин, рисперидон и кветиапин. Показано, что терапия кветиапином значимо реже сопровождается сексуальными нарушениями (18,2%), по сравнению с оланзапином (35,3%), галоперидолом (38,1%) и рисперидоном (43,2%). В данной работе не исследовался уровень пролактина, однако известно, что кветиапин незначительно влияет на уровень пролактина – возможно именно с этим связана наименьшая частота сексуальных дисфункций среди пациентов, получавших данный препарат [39].

В некоторых работах оценивается влияние нормализации пролактина на сексуальную функцию. В частности, у 27 пациентов обоего пола с психическими расстройствами, снижение уровня пролактина с помощью арипипразола сопровождалось улучшением сексуальной функции, что также доказывает взаимосвязь ГАН и сексуальных нарушений [188].

Предполагается, что некоторые нейролептики, вызывая ГП, могут повышать риск развития аденом гипофиза. При анализе данных FDA (базы регистрации побочных эффектов лекарственных препаратов в США), выявлена ассоциация между типом нейролептика, числом сообщений об аденоме гипофиза, частотой ГАН и галактореи. Были проанализированы 7 препаратов - арипипразол, клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон, zipрасидон и галоперидол. Наибольшая частота аденом гипофиза отмечалась при приёме рисперидона, затем следовал галоперидол, минимальная частота сообщений об аденоме гипофиза была у zipрасидона и оланзапина. Частота ГАН и галактореи также была максимальной при приёме рисперидона [172].

1.6 Методы коррекции гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Лечебные подходы к ГП идиопатического и опухолевого генеза хорошо изучены, тогда как относительно коррекции ГАН остаётся много спорных вопросов.

В клинических рекомендациях по лечению шизофрении, утверждённых Американской психиатрической ассоциацией, обсуждаются следующие методы коррекции ГАН: снижение дозы нейролептика или отмена препарата; замена препарата на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина; добавление к психотропной терапии арипипразола – атипичного антипсихотика, являющегося одновременно антагонистом и агонистом дофаминовых рецепторов [22].

Многие авторы отмечают значимое уменьшение уровня пролактина и/или исчезновение клинической симптоматики ГАН при замене нейролептика на оланзапин [78], кветиапин [97, 111], клозапин [74].

Существует ряд исследований, в которых добавление арипипразола к психотропной терапии позволило достичь нормализации уровня пролактина у пациентов с ГАН [49, 55]. Влияние арипипразола на уровень пролактина оценивалось в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, где участвовали 54 пациента с шизофренией (32 женщины и 22 мужчин), и с ГАН на фоне терапии галоперидолом. С целью коррекции ГАН дополнительно назначался арипипразол в дозе 15-30 мг в сутки, или плацебо в течение 8 недель. В группе, где пациенты принимали арипипразол, у 84,6% пациентов отмечалась нормализация пролактина, восстановление регулярных менструаций и исчезновение галактореи у женщин [163]. Рекомендуемая доза арипипразола для коррекции ГАН составляет 5 мг в сутки, при отсутствии эффекта в течение 4 недель дальнейший приём препарата нецелесообразен [163].

Психическое состояние пациента не всегда позволяет снизить дозу нейролептика, заменить его на другой препарат, в меньшей степени влияющий на пролактин, или дополнительно назначить арипипразол. Использование

арипипразола также ограничено высокой стоимостью препарата. Если изменить психотропную терапию нельзя, рекомендуется назначить АД [22].

В терапии опухолевой и идиопатической ГП успешно используются препараты из группы АД [9, 13], к ним относятся бромокриптин, каберголин, перголид, квинаголид. Бромокриптин и каберголин являются эрголиновыми производными. Механизм действия данных лекарственных препаратов объясняется их способностью связывать и активировать D_2 -рецепторы лактотрофов [38]. Каберголин обладает высокой аффинностью к дофаминовым D_2 рецепторам и низкой аффинностью к дофаминовым D_1 , α_1 - и α_2 -адренергическим, 5-НТ₁- и 5-НТ₂-серотониновым рецепторам. Каберголин был разработан в 1982 г., а официально зарегистрирован в 1985 г. В Российской Федерации препарат используется с 1997 г.

У пациентов с ГАН терапия АД до настоящего времени не нашла широкого применения, ввиду вероятности ухудшения психического состояния [36]. В клинических рекомендациях Международного эндокринологического общества отмечается, что терапия ГАН агонистами дофаминовых рецепторов может увеличивать риск обострения психического расстройства [133].

Вопрос, насколько приём АД негативно влияет на течение психического расстройства, остаётся открытым. Число исследований, в которых оценивалось действие бромокриптина при ГАН, значительно превышает количество публикаций, где применялся каберголин. Это связано с большей продолжительностью использования бромокриптина в клинической практике.

В доступной литературе встречаются описания отдельных клинических случаев обострения психического расстройства при приёме данных препаратов, в особенности – бромокриптина [62, 70]. Сообщается о развитии шизофреноподобного психоза у пациентов, получавших высокие дозы (50-100 мг в сутки) бромокриптина по поводу болезни Паркинсона [51, 121, 174]. Отмечается, что у двоих пациентов с шизофренией было обострение психотической симптоматики после приёма каберголина в дозе 0,5 мг с целью коррекции ГАН [56]. В другом исследовании бромокриптин назначался 6

пациенткам в дозе 5-10 мг в сутки с целью коррекции ГАН, у 1 пациентки отмечалось обострение психического расстройства [165]. Ухудшение психического состояния и развитие острой психотической симптоматики отмечалось и у 2 женщин, которые не страдали ранее психическими расстройствами, и использовали бромокриптин для подавления послеродовой лактации [64].

Тем не менее, есть большое число публикаций, где сообщается о безопасном использовании АД у пациентов с психическими расстройствами. В частности, влияние бромокриптина оценивалось в плацебо-контролируемом исследовании, с участием 60 пациенток с ГАН. Бромокриптин назначали в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг в сутки в течение 8 недель, что сопровождалось значимым снижением, но не нормализацией уровня пролактина через 4 недели, с последующим повышением уровня пролактина несмотря на продолжающийся приём бромокриптина; ни у кого из пациентов не отмечалось ухудшения психического состояния [118]. В другом исследовании бромокриптин назначался 35 пациентам (24 женщинам и 11 мужчинам) в дозе 5,0-7,5 мг в сутки, менструальный цикл восстановился в 70% случаев, галакторея исчезла у 80% пациентов, уменьшение эректильной дисфункции отмечалось у 66% мужчин [130]. Аналогичные результаты получены в исследовании с участием 30 пациентов (20 женщин и 10 мужчин) с ГАН, терапия бромокриптином в дозе 5-10 мг в сутки сопровождалась уменьшением выраженности симптомов, характерных для ГП [33]. Стабильным оставалось и психическое состояние у 25 женщин с ГАН, получавших бромокриптин в дозе 1,25-8,75 мг в сутки в течение 3-х месяцев [32], а также у 10 пациентов с ГАН, которые принимали препарат в дозе 5,0-7,5 мг в сутки. При этом у 7 из 10 пациенток с предшествующей аменореей было достигнуто восстановление регулярных менструаций, у 5 пациенток из 6 исчезла галакторея, обострений психотической симптоматики не было ни в одном случае [130].

Л.Н. Горобец и соавт. исследовали применение каберголина в дозе 1 мг в неделю и бромокриптина в дозе 5 мг в сутки у женщин с ГАН в течение 1

месяца. Обострения течения психического расстройства не было выявлено ни в одном случае, однако длительность лечения вряд ли можно считать достаточной для оценки возможных психотропных побочных эффектов АД [6]. Для оценки эффективности и безопасности применения каберголина у пациентов с ГАН необходимо оценить действие каберголина в разных дозах и в течение длительного времени.

Литературные данные, за исключением нескольких публикаций - Kalkavoura С. [89] и Coronas S. [60], ограничиваются крайне небольшой продолжительностью приема АД, которая, очевидно, недостаточна для оценки частоты возможных обострений психических расстройств. Непродолжительный период наблюдения не позволяет оценить и некоторые клинические эффекты терапии, например, восстановление регулярного менструального цикла. Кроме того, исследования по коррекции ГАН препаратами из группы АД часто проводились в очень малых группах, недостаточных для полноценного анализа [32, 54, 60, 152].

В большинстве работ указывается, что терапия АД приводит к значимому снижению пролактина, однако отсутствуют сведения, у какой части пациентов достигается его нормализация [32, 33], и чем эти пациенты в клиническом отношении отличаются от остальных. Ни в одном исследовании не оценивается уровень пролактина и клиническая симптоматика после отмены АД, следовательно, неизвестно, насколько долго сохраняется клинико-лабораторный эффект. Во многих исследованиях АД используются в минимальных терапевтических дозах [54, 152], следовательно отсутствует информация о влиянии больших доз препарата на течение психического расстройства. В большинстве публикаций оценивается влияние терапии АД только на репродуктивную систему, и не исследуется динамика массы тела и сексуальной функции [32, 89].

Таким образом, проблема ГАН является крайне актуальной как для психиатров, так и для эндокринологов. Несмотря на большое количество публикаций, посвящённых данной проблеме, целый ряд вопросов эпидемиологии,

клинической симптоматики, и лечения пациентов с ГАН требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА II. Материалы и методы

2.1 Дизайн и объекты исследования

Обследование больных выполнялось на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, ДЗМ» (главный врач Ю.А. Шуляк) и отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ (зав. отделением д.м.н. Л.Я. Рожинская). Набор пациентов проводился на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, ДЗМ» г. Москвы.

Исследование поперечного (одномоментного) типа проводилось методом сплошного скрининга – пациенты включались в исследование независимо от того, были ли у них симптомы ГАН, или нет. Критерии включения: возраст 19-45 лет и наличие психического расстройства, требующего длительного приёма нейрорептиков. Критериями исключения были все состояния, которые могут вызвать повышение уровня пролактина: опухоли гипофиза, приём других препаратов, способствующих ГП (противорвотных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов, препаратов женских половых гормонов), беременность и послеродовая лактация, гипотиреоз, почечная, печёночная недостаточность. Суммарно обследовано 244 пациента (140 женщин и 104 мужчин).

В ГБУЗ «Психиатрической клинической больнице № 1 им. Н.А. Алексеева, ДЗМ» г. Москвы есть разные по профилю отделения. В «острые» отделения пациенты поступают чаще всего по неотложным показаниям, при обострении психического расстройства (психоза), или с впервые возникшим психозом. В дневном стационаре пациенты присутствуют днём, как правило, в ремиссии заболевания или с нетяжёлыми психическими расстройствами, не требующими госпитализации. В санаторном отделении стационарно лечатся больные с нетяжёлыми психическими расстройствами или в ремиссии заболевания. Дневной стационар и санаторное отделение также принято объединять под названием «неострые» отделения. В «острых» отделениях было набрано 46% пациентов, в санаторном отделении – 23%, в дневном стационаре – 31%.

Психические расстройства, которые встречались в данной группе, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Структура психических расстройств в обследованной группе.

Код по МКБ-10*	Диагноз	Число пациентов (%)
	Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства	88,7
F.20.00	Параноидная шизофрения с непрерывным течением	30,0
F.20.01	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	25,9
F.20.014	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения, с нарастающим дефектом, неполная ремиссия	3,0
F.20.10	Гебефреническая шизофрения, непрерывный тип течения	0,4
F.20.21	Кататоническая шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	3,6
F.20.8064	Атипичная форма шизофрении	1,8
F.20.8068	Другая шизофрения, непрерывный тип течения	0,9
F.20.8168	Другая шизофрения, эпизодический тип течения, с нарастающим дефектом	0,9
F.20.8248	Другая шизофрения, эпизодический тип течения со стабильным дефектом, неполная ремиссия	0,4
F.21.3	Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	11,6
F.21.4	Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения	2,7
F.23.0	Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении	0,4
F.23.1	Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	4,5
F.24	Индукированное бредовое расстройство	0,4
F.25.2	Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	2,2
	Расстройства настроения (аффективные расстройства)	4,8
F.31	Биполярное аффективное расстройство неуточнённое	0,9

F.31.1	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов	0,9
F.32.1	Депрессивный эпизод средней степени	0,4
F.32.3	Депрессивный эпизод тяжёлой степени с психотическими симптомами	0,9
F.33.1	Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени	1,3
F.33.2	Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов	0,4
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства		1,8
F.40.9	Фобическое тревожное расстройство неуточнённое	0,9
F.41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	0,9
Умственная отсталость		2,5
F.70.1	Умственная отсталость лёгкой степени, со значительными нарушениями поведения, требующими ухода и лечения	0,4
F.71.0	Умственная отсталость умеренная с указанием на отсутствие или слабую выраженность нарушений поведения	0,4
F.71.1	Умственная отсталость умеренная, со значительными нарушениями поведения, требующими ухода и лечения	1,3
F.72	Умственная отсталость тяжёлая	0,4
Расстройства личности в зрелом возрасте		0,4
F.61.0	Смешанное расстройство личности	0,4
Органические, включая симптоматические, психические расстройства		0,4
F.06.91	Неуточнённые психотические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	0,4

* адаптированной для использования в РФ

Все пациенты принимали психотропную терапию, в состав которой входили нейролептики. Помимо нейролептиков, проводилось лечение антидепрессантами, транквилизаторами, противосудорожными и снотворными препаратами. Средний

возраст пациентов - $32,7 \pm 6,8$ лет [27-38], средняя продолжительность психического расстройства - $9,6 \pm 8,3$ года [3-14].

Каберголин рекомендован всем пациентам с ГАН для коррекции ГП вне обострения психического расстройства. Лечение каберголином проводилось только при наличии информированного согласия пациентов. Лечение каберголином получали 44 пациента (4 мужчин, 40 женщин). Пациенты с ГАН, которые отказались от приёма каберголина, составили контрольную группу - 40 человек (3 мужчин, 37 женщин), сопоставимых с больными на лечении каберголином по возрасту, виду и продолжительности психического расстройства, составу психотропной терапии (таблица 7). Средний возраст больных, получавших каберголин, был 30 лет [26-33], пациентов контрольной группы – 33 [28-37]. Средняя продолжительность психического расстройства лиц в группе на лечении каберголином составила 3 года [0,8-7], больных контрольной группы – 5 [2-10]. Рандомизация не проводилась, так как пациенты распределялись в разные группы в зависимости от их желания принимать каберголин для коррекции ГАН.

Таблица 7. Характеристика психических расстройств в исследуемой и контрольной группах.

Код по МКБ-10*	Диагнозы	Число пациентов в группе на лечении каберголином (%)	Число пациентов в контрольной группе (%)
F.20.00	Параноидная шизофрения с непрерывным течением	27	17
F.20.01	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	30	42
F.20.014	Параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения, с нарастающим дефектом, неполная ремиссия	-	6
F.21.3	Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	21	8
F.23.1	Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении	6	8

F.20.21	Кататоническая шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом	3	6
F.25.2	Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	3	-
F.40.9	Фобическое тревожное расстройство неуточнённое	6	-
F.41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	3	6
F.33.2	Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов	-	3
F.31.1	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов	-	8

* адаптированной для использования в РФ

Все пациенты, получавшие терапию каберголином, находились под динамическим наблюдением эндокринолога и психиатра. Пациенты посещали эндокринолога 1 раз в 1-2 месяца. На каждом визите проводился клинический осмотр, физикальное обследование, измерение массы тела, использовались оценочные шкалы. Начальная доза каберголина составила 0,25 мг в неделю, увеличение дозы проводилось под контролем уровня пролактина, с шагом повышения дозы на 0,25-0,5 мг в месяц. Уровень пролактина и биоактивного пролактина оценивался до начала лечения, затем с периодичностью в 1-1,5 месяца до нормализации. Исследование биоактивного пролактина позволило исключить случаи макропролактинемии. После нормализации уровня пролактина каберголин отменяли. Пациентам, у которых удавалось достичь нормализации пролактина, через 3 месяца после отмены каберголина проводился повторный анализ крови на пролактин. Пациенты контрольной группы наблюдались в течение 2 лет, фиксировались данные об обострении психического расстройства и госпитализации в психиатрический стационар.

2.2 Методы исследования.

Клиническое обследование.

Проводился сбор жалоб, анамнеза основного заболевания, анамнеза жизни, особенностей лекарственной терапии. Особое внимание уделялось жалобам, характерным для синдрома ГП. Проводился физикальный осмотр с определением массы тела и ИМТ. Выяснялся подробный лекарственный анамнез. При расспросе пациентов особое внимание уделялось заболеваниям гипофиза в анамнезе. Аденома гипофиза исключалась по анамнестическим данным, а также по данным медицинской документации. Сведения о психиатрическом диагнозе, продолжительности заболевания, психическом статусе, психотропной терапии были получены из стационарной истории болезни. Течение психического расстройства оценивалось следующим образом: острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялое течение.

Оценочные шкалы.

Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, применялся опросник SF-36. Результаты опросника представлены в виде оценок в баллах по 8 шкалам, градация оценки соответствовала уровню качества жизни. Оценивались следующие показатели: физическое функционирование (PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), психическое здоровье (MH). На основании значений шкал рассчитывались 2 показателя – физический компонент здоровья (PH⁹) и психический компонент здоровья (MH⁹) [178].

Для полуколичественной оценки побочных действий нейролептиков использовался опросник оценки побочного действия нейролептиков (UKU - Udvalg for Kliniske Undersogelser scale). Использовалась часть шкалы - вопросы, касающиеся массы тела, сексуальной сферы, галактореи, менструального цикла (для женщин). Наличие и степень выраженности каждого побочного эффекта оценивались в баллах (0 – отсутствие побочного эффекта, 1 – лёгкая степень, 2 –

умеренная, 3 – тяжёлая) [120].

Для оценки сексуальных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами использовалась шкала сексуальных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами (PRSexDQ). Наличие и степень выраженности сексуальных нарушений оценивались в баллах (0 – отсутствие нарушения, 1 – лёгкая степень, 2 – умеренная, 3 – тяжёлая) [142].

Опросники приводятся в приложении.

Лабораторные методы исследования.

Гормональный анализ проводился в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ “Эндокринологического научного центра” Минздрава РФ (зав. лабораторией – проф., Н.П.Гончаров).

Пациентам, соответствующим критериям включения, было выполнено исследование крови на пролактин и тиреотропный гормон (ТТГ) - для исключения гипотиреоза как возможной причины ГП; в ряде случаев дополнительно определялись гонадотропины (ЛГ, ФСГ), половые гормоны: эстрадиол, тестостерон общий и секс-стероид связывающий глобулин (СССГ).

Содержание гормонов: пролактина, ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Великобритания). Определение уровня пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона осуществлялось из аликвоты сыворотки крови, включающей смесь как минимум двух образцов крови, забранных из вены через 15 минутные интервалы. Для определения уровня сывороточного пролактина использовался коммерчески доступный флюороиммуноанализ (Auto Delfia; PerkinElmer Wallac, Turku, Финляндия). Содержание СССРГ исследовали на автоматическом анализаторе Cobas 610 (F.Hoffmann-La Roche, Roche Diagnostics, Швейцария).

Уровень пролактина в сыворотке крови измерялся в мЕд/л, референсные интервалы для женщин составили 90 – 540 мЕд/л, для мужчин: 60 – 510 мЕд/л.

Известно, что пролактин может быть представлен тремя различными формами: биологически активный, или низкомолекулярный пролактин

(молекулярная масса 23 kDa), димерный пролактин (молекулярная масса 50-60 kDa), высокомолекулярный иммунореактивный пролактин, или макропролактин (молекулярная масса 150-170 kDa) – представлен низкомолекулярным пролактином, связанным с иммуноглобулином класса G. Формы пролактина отличаются по уровню биологической активности. Наибольшей активностью обладает низкомолекулярная форма, димерный пролактин и макропролактин имеют низкую биологическую активность. При преобладании в сыворотке крови димерного и макропролактина, ГП может протекать бессимптомно [5]. Если процент биоактивного пролактина составляет менее 40% от общего пролактина, состояние расценивается как макропролактинемия. При идиопатической и опухолевой ГП феномен макропролактинемии встречается примерно в 25% случаев [9, 13]. Для количественной оценки биологически активного пролактина сыворотки были обработаны ПЭГ 6000 (0,25 мл сыворотки смешивалось с равным объемом 25 % (wt/vol) ПЭГ в буфере (рН 7.4) и оставлялось на 30 минут при комнатной температуре). После центрифугирования (1500 об/30 мин) определялся количественный уровень биоактивного пролактина. Количество макропролактина определялось путём вычитания показателей биоактивного пролактина из общего пролактина.

Биоактивный пролактин оценивался в мЕд/л, референсные интервалы составляли 64-395 мЕд/л у женщин, и 73-380 у мужчин. ГП считался показатель биоактивного пролактина выше верхнего диапазона референсного интервала.

Тестостерон измерялся в нмоль/л, диапазон нормы был 11-33,5 нмоль/л для мужчин, и 0,1-2,7 для женщин. СССГ определялся в нмоль/л, лабораторный диапазон нормы составил 14,5-65,4 нмоль/л у мужчин, и 26,1-110 у женщин. Свободный тестостерон определялся расчётным методом на основании общего тестостерона и СССГ. Интернет – сайт: <http://issam.ch/freetesto.htm>.

ЛГ измерялся в Ед/л, лабораторный интервал нормы был 2,5-11 Ед/л у мужчин, у женщин – различался в зависимости от фазы менструального цикла. ФСГ определялся в Ед/л, диапазон нормы составлял 1,6-9,7 Ед/л у мужчин, у женщин – различался в зависимости от фазы менструального цикла. Эстрадиол

измерялся в пмоль/л, нормальный диапазон у женщин различался в разные дни менструального цикла.

Динамическое обследование.

У пациентов, получавших каберголин, уровень пролактина и биоактивного пролактина оценивался до начала лечения, затем с периодичностью в 1-1,5 месяца до нормализации. Пациентам, у которых удавалось достичь нормализации пролактина, через 3 месяца после отмены каберголина проводился повторный анализ крови на пролактин. Исследования выполняли теми же методами, на тех же анализаторах и на базе тех же диагностических подразделений ФГБУ ЭНЦ.

2.3 Статистические методы анализа данных

Статистический анализ осуществлялся с использованием программ «Statistica 8.0® for Windows, Release 8.0» компании StatSoft®Inc., США, «Stata 11» компании StataCorp LP, США. Для представления количественных данных с распределением, отличающимся от нормального, приведены медиана (Me) и интерквартильный размах [25%-75%]. Для данных с нормальным типом распределения - в виде среднего, стандартного отклонения и интерквартильного размаха [25%-75%]. Для сравнения групп, в зависимости от типа распределения, использовался t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни, при анализе взаимосвязи признаков проводился параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Для оценки влияния нейролептиков на уровень пролактина рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) ГП по сравнению с галоперидолом. Критическим значением уровня статистической значимости считался $p < 0,05$.

Многофакторный анализ.

Для оценки независимой взаимосвязи биоактивного пролактина с различными признаками построена множественная линейная регрессионная модель. Учитывались следующие признаки: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и другие), продолжительность и течение заболевания (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание),

психотропная терапия, значение ИМТ и половых гормонов, клинические симптомы, баллы в ответах на вопросы шкал UKU, SF-36, PRSexDQ. Психотропные препараты были разделены на группы: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату, и в виде наиболее распространённых комбинаций - в анализ включались наиболее распространённые комбинации нейролептиков. Анализировались следующие клинические симптомы: сведения о нарушении менструального цикла у женщин (регулярный менструальный цикл, нарушения по типу полименореи, дисменореи, олигоменореи и аменореи), сведения о галакторее у женщин (отсутствие галактореи, галакторея при пальпации молочных желез, и спонтанная), данные о гинекомастии у мужчин. Использован метод пошагового включения в модель факторов с $p < 0,1$. Проверено допущение о гомоскедастичности. В отношении зависимой переменной биоактивного пролактина использована лог-трансформация для нормализации характера распределения. Показатель скорректированное R^2 демонстрирует, какой процент изменчивости зависимой переменной описывает модель. Чем выше данный показатель – тем лучше прогностическая значимость модели.

Для прогнозирования вероятности ГАН и выявления прогностических факторов, способствующих ГП, выполнен логистический регрессионный анализ, зависимой переменной в котором была ГП. Зависимая переменная имела бинарный характер: 0 – нет ГП, 1 – есть ГП. Учитывались следующие факторы: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и другие), продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), психотропные препараты. Психотропные препараты были разделены на группы: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату, и в виде наиболее распространённых комбинаций.

Критическим значением уровня статистической значимости в регрессионном анализе считался $p < 0,1$.

Глава III. Результаты исследования и их обсуждение

3.1 Эпидемиология гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

3.1.1 Распространенность и факторы риска гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.

Суммарная распространённость ГАН среди обследованных нами пациентов составила 53%. У женщин повышение уровня пролактина отмечалось в 64% случаев, у мужчин - в 38%.

Феномен макропролактинемии отсутствовал у мужчин, и встречался лишь у 5 из 89 женщин. Распространенность макропролактинемии среди пациентов обоего пола с ГАН составила 4%.

У больных с ГАН (N=129) средний уровень биоактивного пролактина составил $1022,2 \pm 609$ (849,5; 540-1273) мЕд/л, у пациентов с нормальным уровнем пролактина (N=115) – $235,6 \pm 74$ (224,5; 177-304).

Средний возраст больных группы ГАН составил $32 \pm 6,7$ (31, 27-37) года и не отличался от аналогичного показателя в группе с нормальным уровнем пролактина – $34 \pm 6,7$ (35, 28-39) (статистически не значимо (НЗ)).

Группы ГАН и без ГАН не различались и по количеству лет с момента постановки психиатрического диагноза: $8,8 \pm 8,1$ (6,3-12) и 9 [3-15] лет, соответственно (НЗ). Выявлена слабая, отрицательная корреляция между продолжительностью заболевания и уровнем биоактивного пролактина ($R = -0,17$; $p = 0,014$).

Медиана уровня биоактивного пролактина среди больных с острой психотической симптоматикой (N=86) была выше - 508 [302-1109] мЕд/л, чем у пациентов вне обострения (N=126) - 336 [202-658], ($p < 0,001$) (рисунок 1).

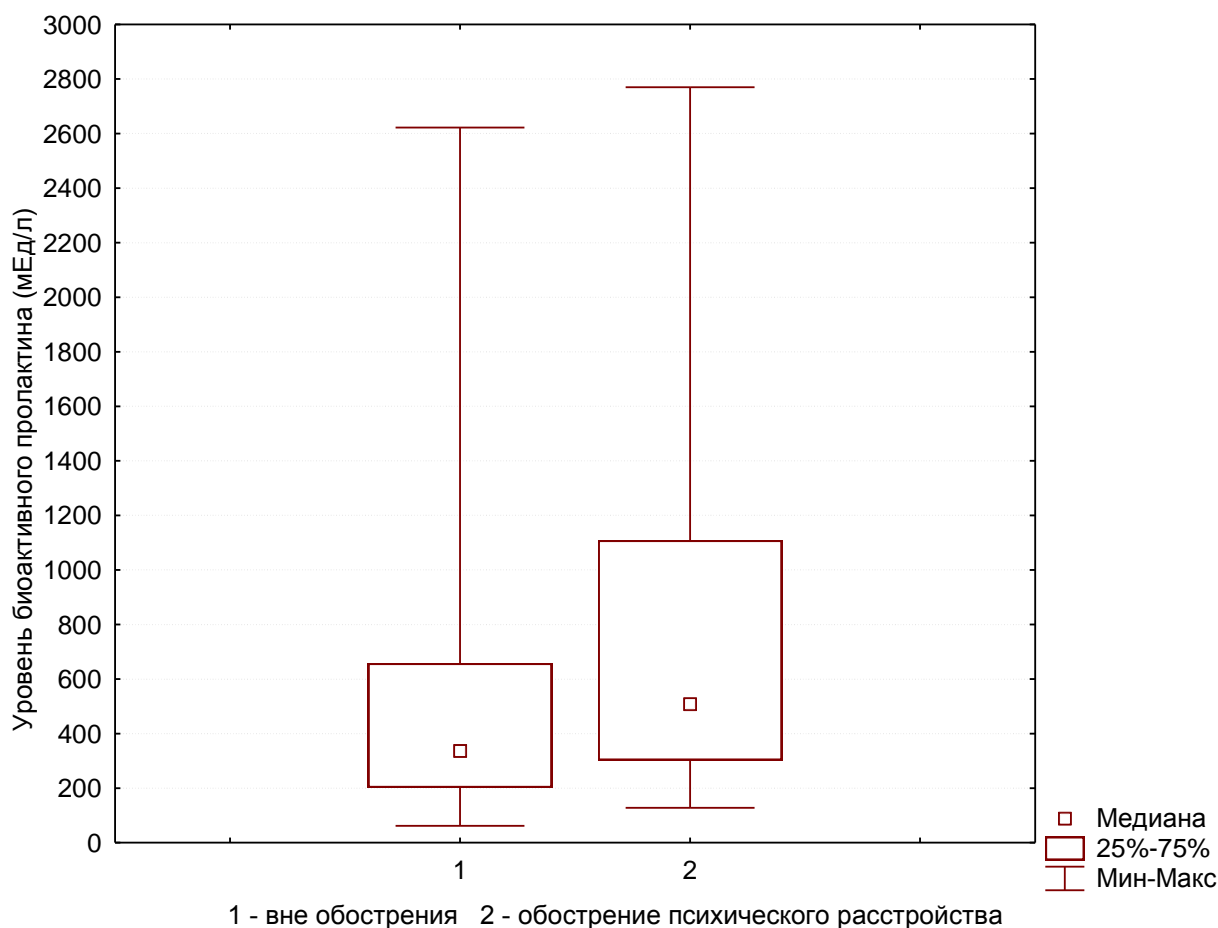


Рисунок 1. Сравнение показателей биоактивного пролактина у пациентов обоего пола с острой психотической симптоматикой и у пациентов вне обострения.

Таким образом, проведенное исследование позволило показать более высокую распространённость ГАН, чем в большинстве публикаций [45, 84], вероятно, это объясняется проведением сплошного скрининга на ГП. Особо следует подчеркнуть более высокую, чем принято считать [45, 48], распространённость ГАН среди мужчин. Кроме того, нами обследовано 244 пациента, что существенно больше, чем во многих других исследованиях, посвящённых данной тематике [48, 69, 84, 166].

В некоторых скрининговых исследованиях распространённость ГАН была ниже, чем в нашей работе [48, 84]. Различия, вероятно, объясняются разным составом участников (возраст, соотношение мужчин и женщин), различным составом принимаемых нейролептиков, и их разными дозами. Bushe С. и соавт. выполнили скрининговое обследование 178 пациентов (85 мужчин, 93 женщин),

получавших нейролептики. Уровень пролактина определялся независимо от наличия симптомов, частота ГАН составила 33,1% в целом по группе - у 47,3% женщин, 17,6% мужчин. При этом средний возраст участников был 45 лет - вероятно большинство женщин, участвующих в исследовании, находились в постменопаузе, когда частота ГАН значительно ниже, чем в репродуктивном периоде [48]. Другое похожее скрининговое исследование Bushe С. включало 194 пациента, частота ГАН была также ниже, чем в нашей работе - 38% у пациентов обоего пола, у 52% женщин и 26% мужчин; возможно, это связано с тем, что участвовали только амбулаторные больные [45].

Полученные нами результаты, в целом, сопоставимы со скрининговым исследованием Kipon В. и соавт., где участвовали 402 пациента (амбулаторных и стационарных), получавших рисперидон и типичные антипсихотики - ГАН встречалась у 59,2% женщин и у 42,2% у мужчин [100].

При ретроспективном анализе базы данных с информацией о 422 пациентах, принимавших типичные и атипичные нейролептики, частота ГАН была 68%, у 70% мужчин и у 67% женщин. Частота ГАН была выше, чем в нашей работе, вероятно, это объясняется тем, что анализировались исключительно стационарные пациенты [143].

В представленной работе частота ГАН у женщин существенно выше, чем у мужчин – это совпадает со сведениями большинства доступных публикаций [48, 69, 84, 100, 143, 166]. Эти гендерные закономерности, в целом, типичны и для других типов ГП, например, идиопатической или опухолевой [9, 13]. Возможно, это объясняется большей физиологической чувствительностью женщин к веществам, стимулирующим секрецию пролактина [114, 183].

Распространённость феномена макропролактинемии у обследованных пациентов с ГАН составила 4%, тогда как в случае идиопатической или опухолевой ГП макропролактинемия встречается примерно в 25% случаев [4, 13]. Уровень биоактивного пролактина у пациентов с ГАН оценивался только в одной работе (n=41) – результаты сопоставимы с нашими данными [84]. Возможно,

низкая частота макропролактинемии у пациентов с ГАН объясняется кратковременным характером ГП.

Нами была проанализирована взаимосвязь ГАН с возрастом пациентов и с продолжительностью психического расстройства, в отличие от большинства исследований, представленных в литературе [45, 48, 77, 84, 143]. В нашей работе участвовали пациенты репродуктивного возраста (моложе 45 лет), следовательно, отсутствует информация о частоте ГАН в других возрастных группах. Согласно полученным результатам взаимосвязи между риском развития ГАН и возрастом пациентов не выявлено. В доступной литературе отмечается, что ГАН реже встречается у пациенток постменопаузального возраста, по сравнению с репродуктивным периодом [99, 100, 143], тогда как у мужчин частота ГАН не различается в разные возрастные периоды [84, 85, 143]. В большинстве публикаций частота ГАН не зависит от возраста пациентов, кроме различий, указанных выше [77, 176].

Выполнен анализ взаимосвязи между риском развития ГАН и продолжительностью психического расстройства - выявлена отрицательная корреляция между продолжительностью психического расстройства и уровнем биоактивного пролактина. В литературных публикациях отмечается, что риск ГАН не связан с продолжительностью психического расстройства [63, 125, 156].

Нами показано, что у пациентов с обострением психического расстройства уровень биоактивного пролактина значимо выше, по сравнению с больными вне обострения. Данные различия, возможно, связаны с тем, что при обострении психического расстройства пациенты получали большую дозу нейролептиков, чем в ремиссии. Другая вероятная причина полученных различий - больные в состоянии острой психотической симптоматики принимали другие нейролептики, обладающие большим влиянием на пролактин, чем в ремиссии. Кроме того, повышенный уровень пролактина может отражать совокупное действие как нейролептика, так и непосредственное влияние психического расстройства на нейромедиаторы головного мозга.

Особенности ГАН в зависимости от пола

ГАН была выявлена у 89 из 140 женщин (64%). Уровень пролактина сравнивался у мужчин и женщин (отдельно в группах ГАН и с нормальным уровнем пролактина). В группе ГАН медиана биоактивного пролактина у женщин была значимо выше 1026 [662,6-1650] мЕд/л, чем у мужчин – 540 [454 - 732] мЕд/л ($p < 0,001$). В группе с нормальным уровнем пролактина медиана биоактивного пролактина у женщин составила 246 [192-304] мЕд/л и значимо не отличалась от уровня биоактивного пролактина у мужчин – 210 [176-302] (НЗ) (рисунок 2).

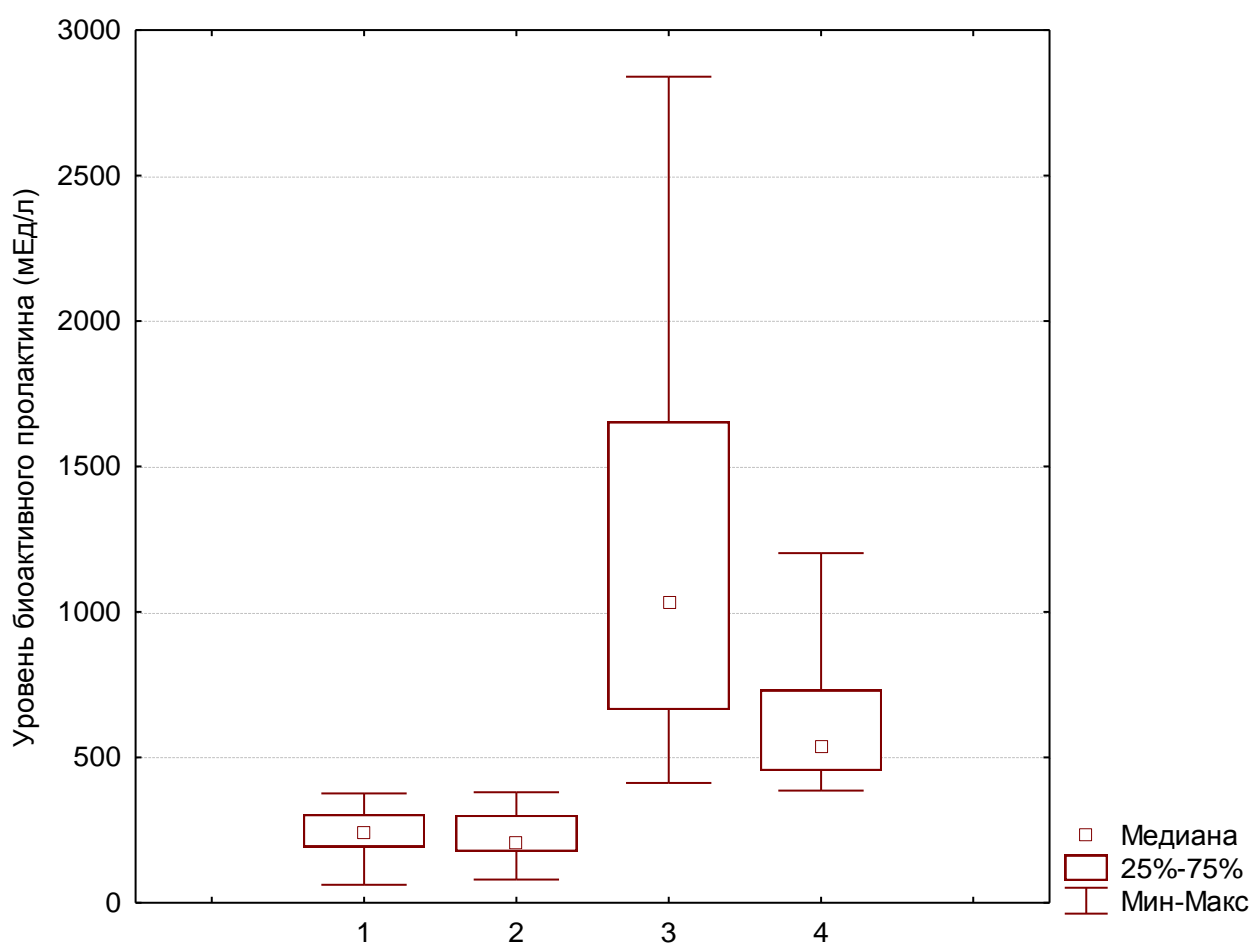


Рисунок 2. Сравнение показателей биоактивного пролактина у мужчин и женщин (1 – женщины с нормальным уровнем пролактина, 2 – мужчины с нормальным уровнем пролактина, 3 – женщины в группе ГАН, 4 – мужчины в группе ГАН).

Средний возраст пациенток с ГАН составил $32,6 \pm 6,6$ [27-38] года, и значимо не отличался от среднего возраста женщин в группе с нормальным

уровнем пролактина – $33,2 \pm 7,3$ [27,5-38,5] (НЗ). Средняя продолжительность заболевания в группе с ГАН составила 8 ± 8 [2-12] лет и значимо не отличалась от длительности заболевания в группе с нормальным уровнем пролактина $9 \pm 7,8$ [2-15] (НЗ).

Среди мужчин ГАН была выявлена у 40 из 104 (38%) человек. Средний возраст пациентов с ГАН составил $30 \pm 6,5$ [24-36] лет, будучи значимо меньше, чем возраст пациентов с нормальным уровнем пролактина – $34 \pm 6,5$ [28-39] ($p=0,004$). Уровень биоактивного пролактина находился в обратной слабой, но значимой корреляции с возрастом ($r = -0,25$; $p=0,012$). Средняя продолжительность заболевания в группе с ГАН составила $10,8 \pm 8$ [5-14,5] лет, не отличаясь от таковой у мужчин с нормопролактинемией – $11,7 \pm 8,8$ [6-16,5] (НЗ).

Полученные нами результаты совпадают с литературными данными - в большинстве публикаций отмечается, что у женщин нейролептики вызывают более выраженное повышение пролактина, по сравнению с мужчинами [45, 48, 84, 156].

Отдельный анализ демографических характеристик ГАН у мужчин и женщин в большинстве публикаций не проводился [52, 77, 84, 176]. Интересно, что у мужчин, в отличие от женщин, ГАН ассоциирована с более молодым возрастом – в некоторых публикациях сообщаются сходные данные [100], в частности была выявлена отрицательная корреляция между возрастом и уровнем пролактина у 128 мужчин, получавших рисперидон [65].

3.1.2 Анализ влияния различных нейролептиков на уровень пролактина.

По влиянию на уровень пролактина антипсихотические препараты анализировались как по отдельности, так и в составе комбинаций. Частота ГАН у пациентов, принимающих различные нейролептики, представлена на рисунке 3.

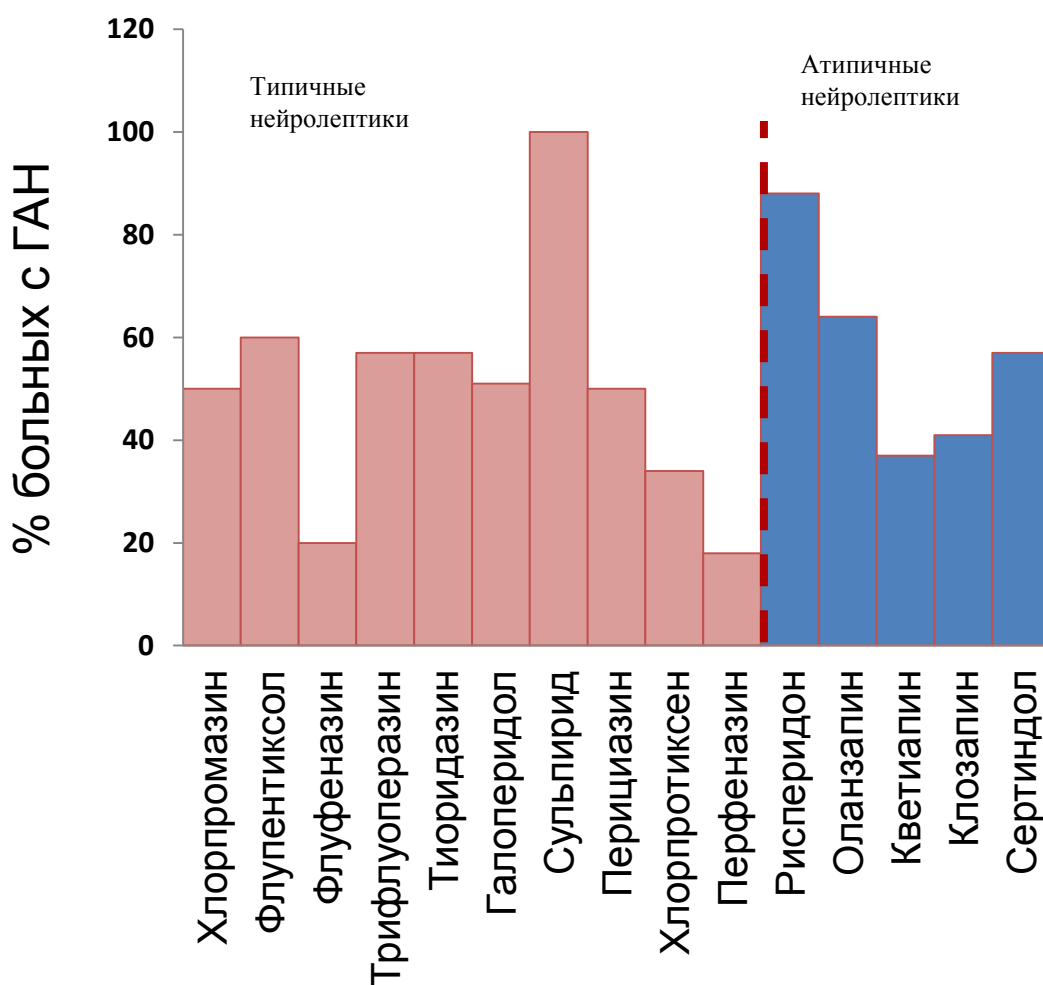


Рисунок 3. Распространённость ГАН при приёме различных нейролептиков.

По некоторым препаратам было небольшое число наблюдений (менее 5). Тем не менее, приводим показатели частоты ГАН и у этих пациентов: арипипразол (4 наблюдения) - 25%, амисульпирид (3 наблюдения) – 100%, палиперидон (3 наблюдения) – 100%, зуклопентиксол (3 наблюдения) – 33%, зипрасидон (2 наблюдения) – 50%, левомепромазин (2 наблюдения) – 50%.

Наиболее распространённые комбинации нейролептиков были проанализированы отдельно. Частота ГАН у пациентов, принимавших комбинацию из двух препаратов, составила: для галоперидола + клозапина (N=16) - 69%, для клозапина + трифлуоперазина (N=8) – 25%, для галоперидола + хлорпромазина (N=14) – 64%, для хлорпротиксена + трифлуоперазина (N=8) – 63%.

Нейролептики по-разному повышали уровень биоактивного пролактина – рисунок 4.

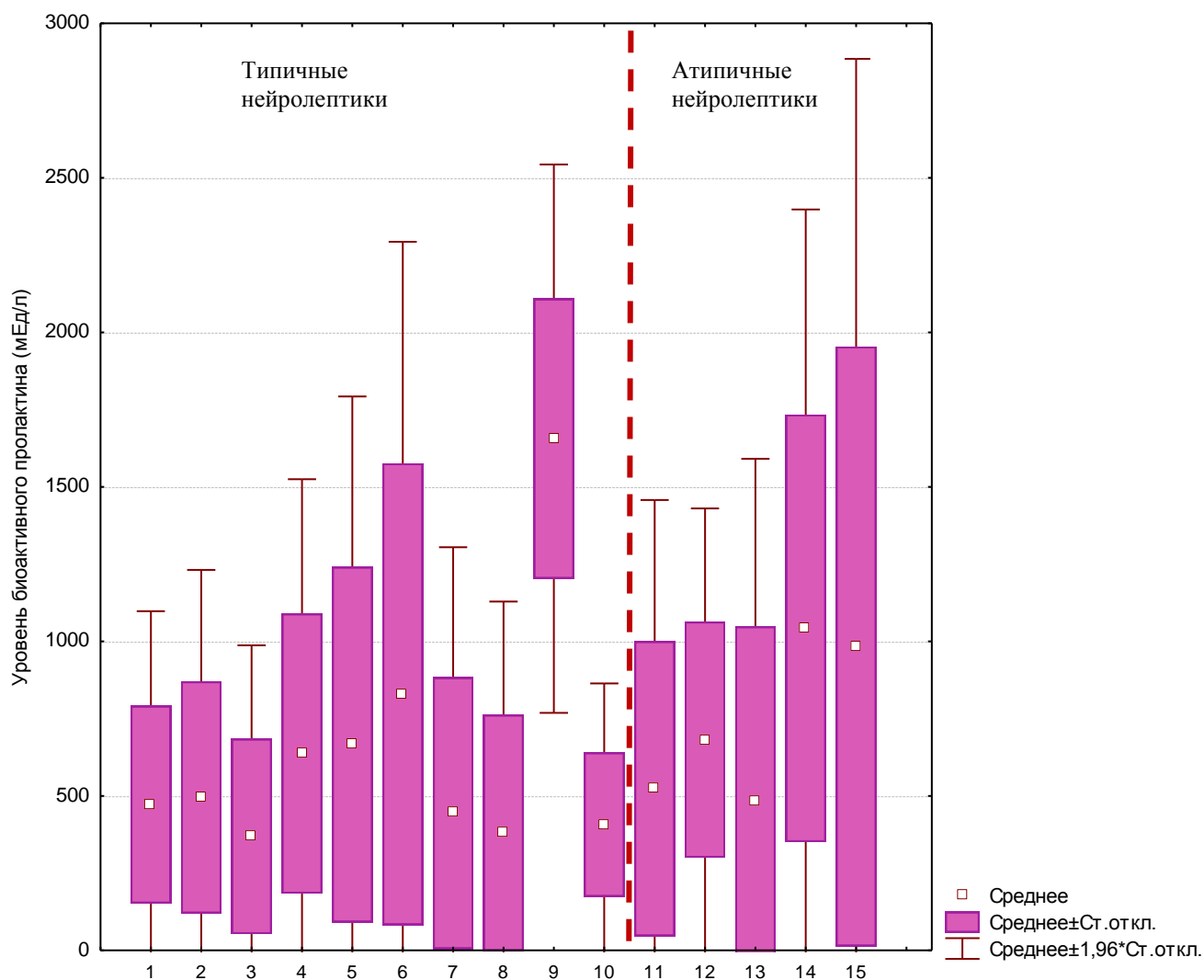


Рисунок 4. Средний уровень биоактивного пролактина при приёме различных нейролептиков у пациентов обоего пола (1 – хлорпромазин, 2 – галоперидол, 3 – флуфеназин, 4 – перициазин, 5 – тиоридазин, 6 – трифлуоперазин, 7 – хлорпротиксен, 8 – перфеназин, 9 - сульпирид, 10 – флупентиксол, 11 – клозапин, 12 – оланзапин, 13 – кветиапин, 14 – рисперидон, 15 - сертиндол).

Для каждого нейролептика рассчитывался показатель ОШ развития ГАН по отношению к галоперидолу – рисунок 5.

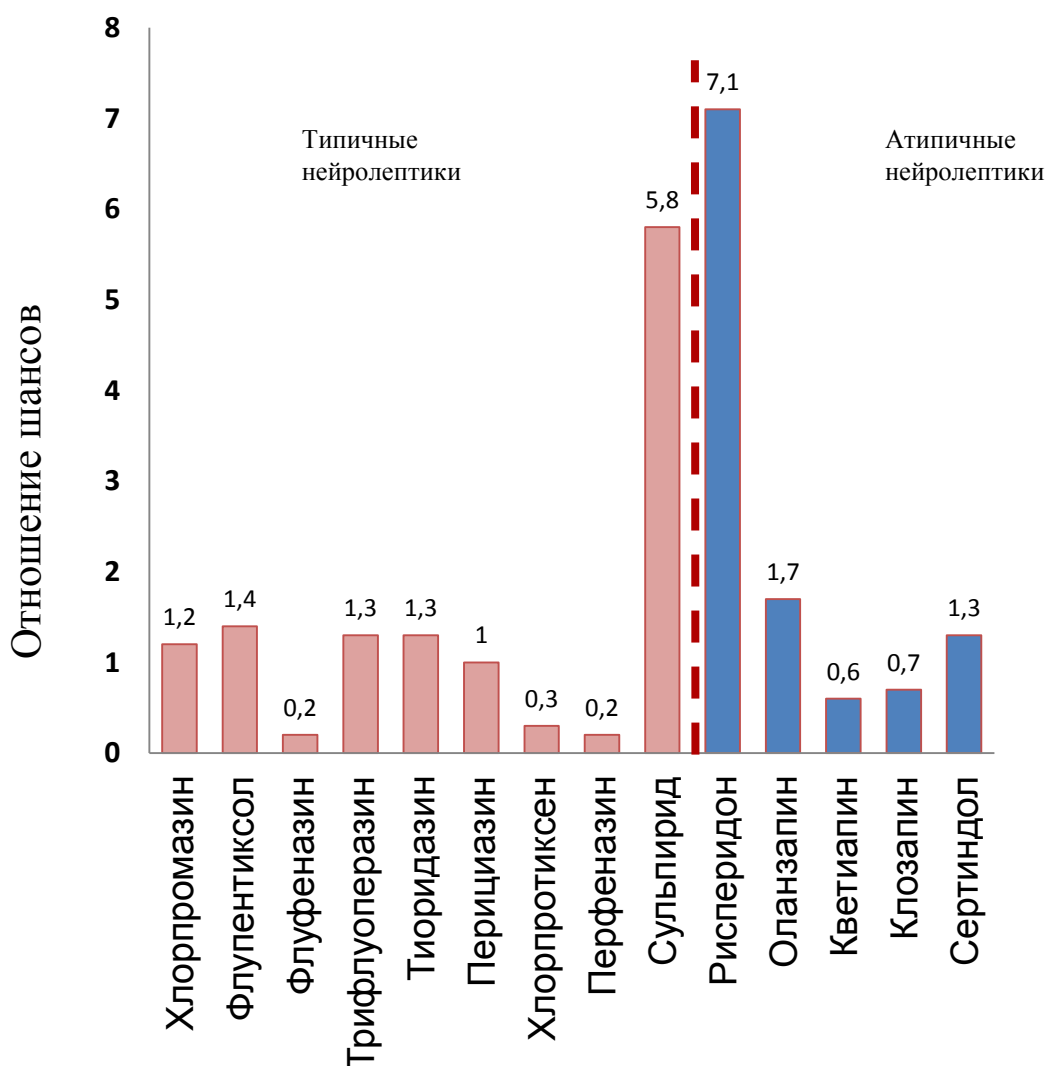


Рисунок 5. Вероятность развития ГАН у пациентов обоего пола на фоне приёма различных нейролептиков, по сравнению с терапией галоперидолом.

По величине показателя ОШ развития ГАН нейролептики можно расположить в следующей последовательности в порядке убывания: 1. рисперидон (ОШ=7,1); 2. сульпирид (ОШ=5,8); 3. оланзапин (ОШ=1,7); 4. флупентиксол (ОШ=1,4); 5. трифлуоперазин, тиоридазин и сертиндол (ОШ=1,3 каждый); 6. хлорпромазин (ОШ=1,2); 7. перициазин (ОШ=1,0); 8. клозапин (ОШ=0,7); 9. кветиапин (ОШ=0,6); 10. хлорпротиксен (ОШ=0,3); 11. флуфеназин и перфеназин (ОШ=0,2 каждый).

По величине ОШ комбинации нейролептиков можно расположить в следующей последовательности в порядке убывания: 1. галоперидол + клозапин (ОШ = 2,1); 2. галоперидол + хлорпромазин (ОШ= 1,7); 3. хлорпротиксен +

трифлуоперазин (ОШ=1,6); 4. клозапин + трифлуоперазин (ОШ=0,3).

В представленном исследовании нейролептики анализировались как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций. Впервые отдельно проанализированы наиболее распространённые комбинации антипсихотиков.

В нашей работе типичные нейролептики проанализированы отдельно по каждому препарату, тогда как в большинстве исследований они оцениваются суммарно [45, 84, 85, 100]. Сравнительные исследования, посвящённые влиянию типичных нейролептиков на уровень пролактина, в доступной литературе не почти представлены.

Согласно полученным результатам, рисперидон и сульпирид в наибольшей степени повышают уровень пролактина, по сравнению с остальными нейролептиками – это совпадает с литературными данными [102, 124, 143, 151]. В представленной работе у всех пациентов, получавших сульпирид, отмечалась ГП. Распространённость ГАН при приёме рисперидона также была достаточно высокой – 88%. Kleinberg D. и соавт. проанализировали данные двух масштабных многоцентровых исследований; в одном из них участвовало 841 пациента (259 женщин и 582 мужчин), в другом - 1884 пациентов (554 женщин и 1330 мужчин). Рисперидон оказался в большей степени ассоциирован с ГАН, чем галоперидол: приём рисперидона сопровождался ГАН более чем у 60% женщин и у 40% мужчин [102]. В систематическом обзоре Komossa K. и соавт. также сообщается, что рисперидон больше ассоциирован с ГАН, чем клозапин, оланзапин, кветиапин и зипрасидон (по амисульприду и сертиндолу данных не представлено) [107]. Наибольшая частота ГАН при приёме рисперидона отмечалась и в работе Johnsen E. и соавт. – 81% [84]. В другом исследовании того же автора, средний уровень пролактина у мужчин, получавших рисперидон, составил 1250,8 мЕд/л при верхней границе нормы 360 мЕд/л [85], что также сопоставимо с нашими результатами. Более частое развитие ГАН при лечении рисперидоном (89%), чем оланзапином (24%), а также отсутствие ГАН в группе клозапина подтвердили также Melkerson K. и соавт. [131]. Наибольшая частота ГП при приёме рисперидона (91%) продемонстрирована также Montgomery J. и соавт. [143]. В

исследовании Л.Н.Горобец и соавт. распространённость ГАН при приёме рисперидона была существенно меньше, чем в нашей работе – 21,5% [6]. Возможно, это связано с тем, что в указанном исследовании участвовали преимущественно амбулаторные пациенты.

В представленной работе наименьшая частота ГАН была у пациентов, получавших перфеназин и флуфеназин – 18% и 20% соответственно. Средний уровень биоактивного пролактина у пациентов, получавших перфеназин и флуфеназин, также ниже, чем у остальных нейролептиков, и незначительно превышает верхнюю границу лабораторного диапазона нормы. Сведений о влиянии перфеназина и флуфеназина на пролактин в доступной литературе представлено крайне мало, так как отсутствуют сравнительные исследования с участием данных препаратов. Есть данные, полученные Breier A. и соавт., о двукратном повышении уровня пролактина у 29 пациентов, получавших флуфеназин в течение 2 недель [42]. Однако не указано, у кого из участников уровень пролактина превышал верхнюю границу лабораторного диапазона нормы.

Приём галоперидола в нашей работе сопровождался ГАН у 51% пациентов обоего пола, у 75% женщин и у 41% мужчин. Полученные нами результаты сходны с данными исследования Do-Un J. и соавт. с участием 60 пациентов, получавших галоперидол. ГАН была выявлена в 66% случаев (у женщин – в 92,9%; у мужчин – в 46,9%)[63]. Наши данные также сопоставимы с результатами работы Kahn S. и соавт., где анализировались пациенты с первым психотическим эпизодом. ГП была выявлена у 44% пациентов, получавших галоперидол (n=103)[88]. В нашем исследовании галоперидол вызывал ГАН чаще, чем кветиапин и клозапин, и реже, чем сертиндол и оланзапин, тогда как в некоторых публикациях сообщается, что галоперидол чаще вызывает ГАН, чем атипичные антипсихотики (за исключением рисперидона и амисульприда)[61, 109].

Небольшая частота ГАН отмечалась и у пациентов, получавших хлорпротиксен – 34% - меньше, чем сообщается в литературе [143].

Распространённость ГАН у пациентов, получавших другие типичные

нейролептики, кроме указанных выше, составила 50-60%, что несколько превышает литературные данные. В частности, в работе Johnsen E. и соавт. частота ГП при терапии типичными нейролептиками составила 38% [84]. В других исследованиях, где типичные нейролептики анализируются суммарно, частота ГАН составляет 33%- 68% [45, 46, 143, 167].

В нашей работе терапия оланзапином сопровождалась сравнительно большой частотой ГАН (64%), тогда как в литературных публикациях этот показатель варьирует от 3,5% до 40% [6, 84, 128, 143]. Различия, вероятно, связаны со скрининговым дизайном нашего исследования. В некоторых работах утверждается, что оланзапин не влияет на пролактин [61, 75], или вызывает исключительно транзиторную ГП [173]. В частности, у пациентов с малой продолжительностью течения шизофрении (менее 5 лет) уровень пролактина через 8 недель терапии оланзапином или зипрасидоном не различался [75]. В исследовании Perez-Iglesias R. и соавт. участвовали 110 пациентов с первым манифестным психотическим эпизодом, в последующем 39 из них принимали галоперидол, 34 – оланзапин, 37 – рисперидон. Через 3 месяца от начала терапии частота ГАН в группе рисперидона составила 89%, в группе оланзапина – 45%, в группе галоперидола – 46%. Через 1 год после начала терапии частота ГАН сохранялась высокой в группе рисперидона (71%), в группе оланзапина снизилась до 16%, в группе галоперидола – до 20%. Полученные результаты также могут свидетельствовать о транзиторной ГП на фоне приёма оланзапина [151]. В другом исследовании, где также участвовали пациенты с первым психотическим эпизодом, частота ГП при терапии оланзапином составила 50% [88]. David S. и соавт. приводят результаты крупного сравнительного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования трех препаратов – галоперидола, рисперидона и оланзапина. Сообщается, что оланзапин в наименьшей степени влиял на уровень пролактина, по сравнению с галоперидолом и рисперидоном [61]. В работе Л.Н.Горобец и соавт. уровень пролактина оценивался у 84 пациентов, получавших оланзапин, ГП была выявлена у 3,5% [6], что значительно меньше, чем в нашем исследовании. В исследовании Johnsen E. и соавт. частота ГП у

пациентов, получавших оланзапин, составила 35% [84], что также ниже, чем в нашей работе. Средний уровень биоактивного пролактина у пациентов, принимавших оланзапин, был выше, чем сообщается в литературе. В частности, в исследовании Johnsen E. и соавт. средний уровень пролактина у пациентов, получавших оланзапин, составил 483,0 мЕд/л, при верхней границе нормы 360 мЕд/л [85]. Различия, вероятно, связаны с тем, что в указанном исследовании участвовали только мужчины, тогда как в нашей работе анализировались пациенты обоего пола. Полученные нами результаты о влиянии оланзапина на пролактин совпадают с данными систематического обзора Komossa K. и соавт., в котором проанализированы 50 рандомизированных исследований с участием 9476 пациентов. В данном исследовании оланзапин сравнивался с другими атипичными нейролептиками, при этом показано, что оланзапин чаще вызывает ГАН, чем клозапин, кветиапин и арипипразол, но реже, чем рисперидон. Полученные результаты отличаются от большинства работ по влиянию оланзапина на уровень пролактина [108]. Более выраженное влияние оланзапина на пролактин, по сравнению с клозапином и кветиапином, вероятно, объясняется более прочной связью с D_2 рецепторами [72].

Частота ГАН у пациентов, получавших кветиапин, была наименьшей среди остальных атипичных нейролептиков, что совпадает с литературными данными. Например, в работе Johnsen E. и соавт. приём кветиапина не приводил к повышению уровня пролактина [84], в другом исследовании того же автора средний уровень пролактина у пациентов, получавших кветиапин, оставался в пределах лабораторного диапазона нормы [85]. Незначительная частота ГП при терапии кветиапином продемонстрирована и в работе Л.Н.Городец – 4,4% [6], а также в исследовании Montgomery J. и соавт. – 22% [143]. В большинстве других публикаций указано, что приём кветиапина не ассоциирован с ГАН [25, 73, 77, 78, 109] - вероятно это связано с низким аффинитетом препарата к D_2 рецепторам, и быстрой диссоциацией из связи с ними. Несколько отличаются результаты исследования пациентов с первым психотическим эпизодом: уровень пролактина оценивался у 104 больных, получавших кветиапин, ГП была выявлена у 41%

пациентов – чаще, чем в нашей работе [88]. Различия, вероятно, объясняются более молодым возрастом участников (средний возраст составлял 26 лет).

Распространённость ГП при приёме клозапина была несколько выше, чем у кветиапина, но ниже, чем у остальных атипичных нейролептиков. Значение ОШ для клозапина демонстрирует, что данный препарат незначительно влияет на уровень пролактина что, в целом, совпадает с литературными сведениями. Во многих исследованиях терапия клозапином не вызывала ГП ни у кого из участников [6, 46, 84, 131].

В нашем исследовании приём сертиндола сопровождался ГАН в 57% случаев, средний уровень биоактивного пролактина в данной группе больных был также высоким. Показатель ОШ для этого препарата демонстрирует, что сертиндол вызывает умеренное повышение уровня пролактина. В литературе данных о влиянии сертиндола на уровень пролактина почти не представлено. В отдельных публикациях сообщается, что сертиндол не влияет на уровень пролактина [94, 168].

3.1.3 Сравнение влияния нейролептиков на уровень пролактина у мужчин и женщин.

Нейролептики по-разному влияли на уровень пролактина у мужчин и женщин. При отдельном анализе влияния препаратов на пролактин у мужчин и женщин по некоторым нейролептикам было получено незначительное число наблюдений, недостаточное для анализа. Не проводилось сравнения по следующим препаратам: сульпирид, оланзапин, сертиндол, флупентиксол, флуфеназин. Распространённость ГАН при приёме различных препаратов у мужчин и женщин представлена на рисунке 6. Из него видно, что частота ГАН при приёме рисперидона, хлорпротиксена и хлорпромазина практически одинакова у мужчин и женщин, тогда как для перфеназина, перициазина, клозапина и тиоридазина частота ГАН у женщин значительно выше, чем у мужчин.

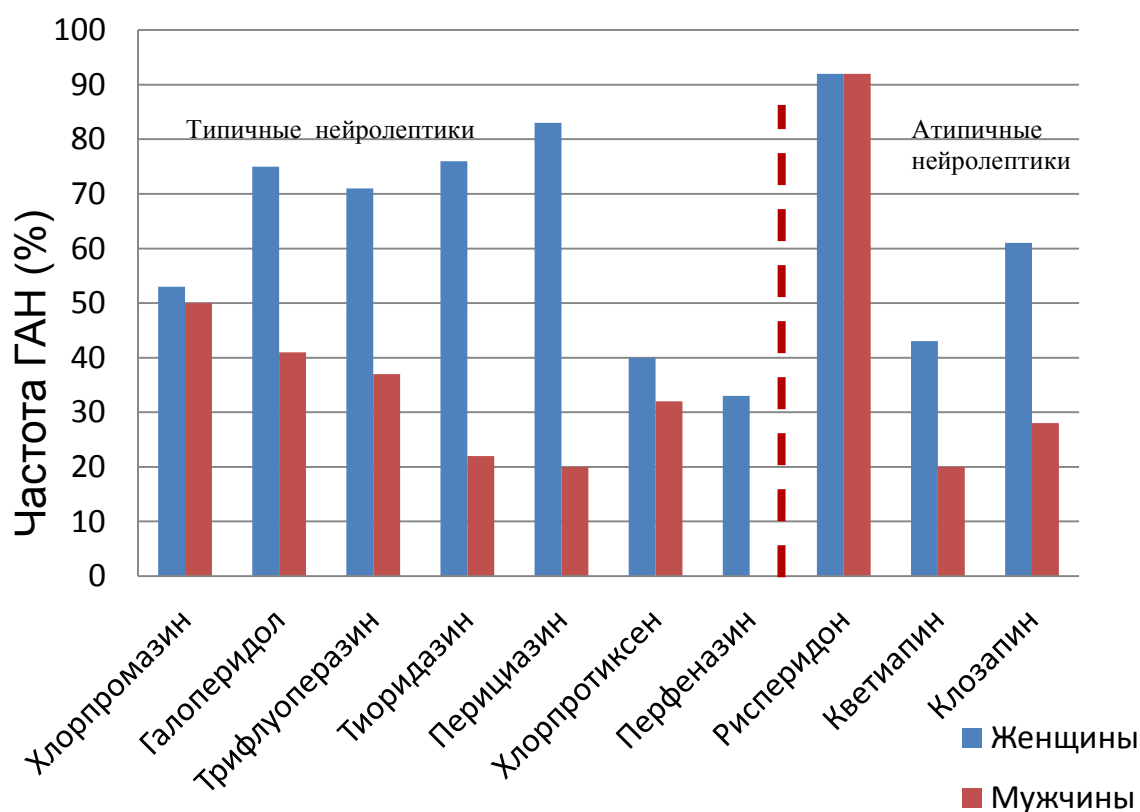


Рисунок 6. Частота ГАН при приёме различных нейролептиков у мужчин и женщин.

Нейролептики оценивались по величине ОШ отдельно у мужчин и женщин – рисунок 7.

У женщин по величине ОШ нейролептики можно расположить следующим образом в порядке убывания: 1. сульпирид и рисперидон (ОШ=4,0 каждый); 2. перициазин (ОШ=1,7); 3. тиоридазин (ОШ=1,1); 4. трифлуоперазин (ОШ=0,8); 5. клозапин (ОШ=0,5); 6. хлорпромазин и оланзапин (ОШ=0,4 каждый); 7. кветиапин (ОШ=0,3); 8. хлорпротиксен и перфеназин (ОШ=0,2 каждый).

У мужчин по величине ОШ нейролептики можно расположить следующим образом в порядке убывания: 1. рисперидон (ОШ=16,0); 2. хлорпромазин (ОШ=1,6); 3. трифлуоперазин (ОШ=0,9); 4. клозапин (ОШ=0,6); 5. хлорпротиксен (ОШ=0,5); 6. тиоридазин (ОШ=0,4); 7. перициазин и кветиапин (ОШ=0,3 каждый); 8. перфеназин (ОШ=0,1).

Наиболее частые комбинации нейролептиков, принимаемые женщинами:

галоперидол + клозапин (частота ГАН – 89%; ОШ=2,7), тиоридазин + трифлуоперазин (частота ГАН – 71%; ОШ=1,4).

Наиболее распространённые комбинации нейролептиков у мужчин: галоперидол + клозапин (частота ГАН – 43%; ОШ=1,1), галоперидол + хлорпромазин (частота ГАН – 67%; ОШ=2,9), трифлуоперазин + хлорпротиксен (частота ГАН – 60%; ОШ=2,2).

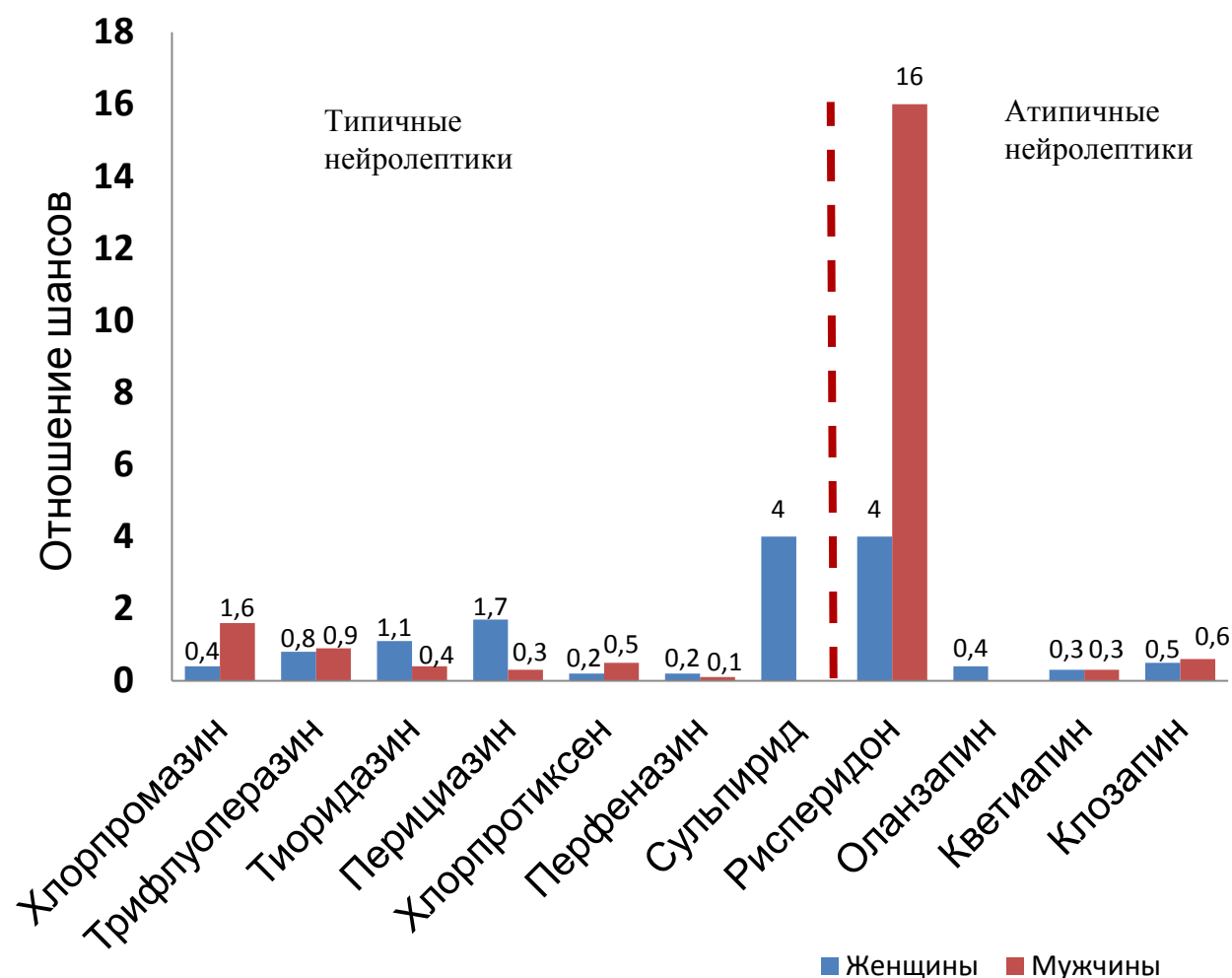


Рисунок 7. Вероятность развития ГАН при приёме различных нейролептиков у мужчин и женщин, по сравнению с терапией галоперидолом.

Число публикаций, где сравнивается влияние различных нейролептиков на пролактин у мужчин и женщин, ограничено. В частности, имеются данные о более частом развитии ГАН у женщин, получавших галоперидол, по сравнению с мужчинами [83] – это совпадает с полученными нами результатами.

В нашей работе частота ГАН при приёме рисперидона у мужчин и женщин практически не отличалась, тогда как в литературе сообщается о более высокой распространённости ГАН у женщин, получавших рисперидон, по сравнению с мужчинами [45, 100, 110, 131].

Что касается остальных нейролептиков, кроме галоперидола и рисперидона, сравнения по влиянию их на пролактин у мужчин и женщин почти не проводилось.

Показатель ОШ более объективно отражает влияние нейролептика на уровень пролактина, в отличие от показателя частоты ГАН у пациентов, получавших тот или иной препарат. Несмотря на то, что частота ГАН у женщин и мужчин, получавших рисперидон, практически не различалась, показатель ОШ для рисперидона демонстрирует, что у мужчин данный препарат в большей степени влияет на уровень пролактина, чем у женщин. То же самое касается и хлорпромазина. Тиоридазин и перициазин у женщин в большей степени ассоциированы с ГАН, чем у мужчин. Остальные препараты влияют практически одинаково на пролактин у мужчин и женщин.

Таким образом, у женщин развитию ГАН способствует приём следующих препаратов: тиоридазина, перициазина, сульпирида и рисперидона. У мужчин ГАН в большей степени ассоциирована с терапией хлорпромазином и рисперидоном.

В доступной литературе подобный сравнительный анализ почти не представлен.

3.2 Клинические проявления гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Бессимптомное течение ГАН отмечалось у 8 женщин из 82 случаев (10%), и у 24 мужчин из 40 (60%); у пациентов обоего пола клинические симптомы ГП отсутствовали в 26% случаев. Бессимптомное течение ГАН не было обусловлено макропролактинемией, учитывая незначительную распространённость этого

состояния при ГАН, и отмечалось как при умеренном повышении биоактивного пролактина, так и при выраженной ГП.

Публикаций, где сообщается о частоте бессимптомного течения ГАН, представлено крайне мало. В исследовании Johnsen E. и соавт. сообщается о бессимптомном течении ГАН у 49% пациентов [84], отсутствие клинических симптомов также не было связано с макропролактинемией. В данном исследовании ГАН чаще протекала бессимптомно, чем в нашей работе. Возможно, это объясняется разными методами выявления симптомов, потенциально ассоциированных с ГП - в представленном исследовании использовался только опросник UKU, тогда как в нашей работе применялось клиническое обследование, выявление симптомов ГАН с помощью шкал UKU и PRSexDQ.

3.2.1 Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на менструальный цикл, галакторею и гинекомастию.

В группе пациенток с ГАН нарушения менструального цикла наблюдались у 54% (42/78), при нормопролактинемии – значимо реже (31%, 13/42)(таблица 8). Нарушения менструального цикла у пациенток с ГАН в 28 случаях носили характер олигоменореи, в 8 - аменореи, в 3 – дисменореи, в 2 – полименореи. У пациенток с нормальным уровнем пролактина отмечалось 2 случая дисменореи, 2 - гипоменореи, 9 – олигоменореи. В группе пациенток с ГАН значимо чаще встречалась аменорея, чем при нормопролактинемии ($p=0,01$), тогда как частота олигоменореи, полименореи и дисменореи значимо не отличалась.

Таблица 8. Влияние ГАН на менструальный цикл и галакторею.

Показатель	В группе с нормальным уровнем пролактина	В группе с ГАН	P
Частота нарушений менструального цикла (%)	31	54	P=0,01
- олигоменорея	21	36	НЗ
- аменорея	0	10	P=0,01
- полименорея	0	3	НЗ
- дисменорея	5	4	НЗ
Частота галактореи (%)	7	63	P<0,001
- спонтанной	0	6	НЗ
- при надавливании	7	57	P<0,001

Галакторея у пациенток с ГАН выявлена в 63% (52/82 человек), в группе с нормальным уровнем пролактина - всего в 7% (3/41, $p<0,001$). В 5 случаях у пациенток с ГАН галакторея имела спонтанный характер, и женщины самостоятельно о ней сообщали. В подавляющем большинстве случаев (47 пациенток) галакторея обнаруживалась лишь при надавливании на молочные железы.

Среди мужчин с нормальным уровнем пролактина гинекомастия отмечалась у 30% (11/37), что статистически не отличалось от ее частоты среди пациентов с ГАН (29%, или 10/35). У мужчин с гинекомастией ГАН встречалась у 48% (10/21), среди пациентов без гинекомастии – у 49% (25/51), различия статистически не значимы. Галактореи не было ни у одного из мужчин.

Взаимосвязь между ГАН и нарушениями менструального цикла оценивалась нами у 120 пациенток; таким образом, число участниц в нашей работе значительно больше, чем в других исследованиях, посвящённых данной проблеме [52, 58, 84, 100, 125, 167].

В проведённой нами работе нарушения менструального цикла широко распространены у пациенток с психическими расстройствами, получающих

нейролептики (46%) - это совпадает с литературными данными. В литературе сообщается о высокой частоте нарушений менструального цикла у женщин с психическими расстройствами, длительно принимающих типичные нейролептики, - от 45% до 78 % [77, 125, 167]. Результаты, сходные с представленными, получены в исследовании Malik P. и соавт. - сильная корреляция между ГАН и нарушениями менструального цикла по типу аменореи [128]. В исследовании Kinon В. и соавт. взаимосвязь между нарушениями менструального цикла и ГП оценивалась у 26 пациенток репродуктивного возраста. Также выявлена ассоциация между ГАН и вероятностью нарушения менструального цикла [100].

Тем не менее, во многих исследованиях были получены противоположные результаты. Обращает внимание тот факт, что данные об отсутствии нарушений менструального цикла у женщин и ГАН получены в исследованиях с небольшим числом участниц. В частности, в работе Canuso С. участвовало всего 16 пациенток [52], в исследовании Johnsen E. - 12 [84], в исследовании Smith S. - 22, при этом уровень пролактина значимо не различался у женщин с регулярными менструациями (n=8), с олигоменореей (n=7) и с аменореей (n=5) [167].

В исследовании Magharious W. и соавт. уровень пролактина сравнивается у 62 женщин с регулярными менструациями и с аменореей – значимых различий не выявлено, при этом не указывается, у какой части пациенток отмечалась ГП. Нужно отметить, что в данном исследовании средний возраст участниц составлял 45 лет, вероятно у некоторых пациенток аменорея была обусловлена постменопаузой [125]. Не выявлено влияние ГП на менструальный цикл и у 62 женщин с первым манифестным психотическим эпизодом, получавших рисперидон в течение 12 недель, однако это исследование не имело скринингового характера [58].

В проведённой работе галакторея встречалась у 63% женщин, что существенно превышает литературные сведения. В литературе частота галактореи у женщин с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, варьирует от 10% до 100% [32, 111, 180]. Высокая частота

галактореи в нашей работе, вероятно, связана со скрининговым характером исследования и целенаправленным выявлением данного клинического симптома. Важно, что у женщин с ГАН галакторея, в большинстве случаев, определялась при надавливании на молочные железы, и была находкой как для пациентки, так и для лечащего врача. Данный факт подчёркивает необходимость тщательного обследования молочных желёз у пациенток, получающих нейролептики. В литературе неоднократно отмечается, что большинство случаев галактореи у пациенток с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, остаются нераспознанными [77]. В частности, в исследовании Windgassen К. и соавт. при обследовании 150 пациенток с шизофренией, галакторея была выявлена у 28 больных(19%), причём только 8 женщин из 28 сообщили об этом врачу [183].

В представленной работе взаимосвязь между ГАН и гинекомастией у мужчин не выявлена, в отличие от ГП опухолевого и идиопатического генеза [66, 177] - результаты совпадают с литературными данными [77, 85, 92]. Отсутствие гинекомастии и галактореи у пациентов с ГАН, вероятно, связано с кратковременным характером ГП. Другая причина указанных различий - ГАН, в отличие от ГП опухолевого генеза, возникает в здоровом, неизменённом гипофизе. Развитие пролактин-секретирующей аденомы гипофиза, как правило, сопровождается другими нарушениями гипофизарно-гонадной оси, помимо ГП, что обуславливает появление гинекомастии у мужчин.

3.2.2 Взаимосвязь между гиперпролактинемией, ассоциированной с приёмом нейролептиков, избыточной массой тела и ожирением.

Избыточная масса тела по группе в целом, отмечалась в 46 случаях из 186 наблюдений (25%), ожирение – в 36 случаях (20%) – рисунок 8.

- Нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9)
- Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,9)
- Ожирение I степени (ИМТ 30,0-34,9)
- Ожирение II степени (ИМТ 35,0-39,9)
- Ожирение III степени (ИМТ > 40)

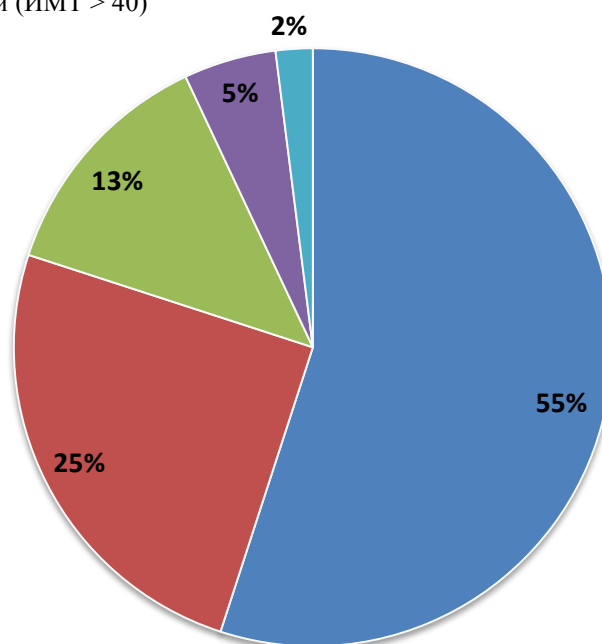


Рисунок 8. Показатели ИМТ в исследуемой группе.

Получена отрицательная, статистически значимая, умеренно сильная корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина ($r = -0,22$; $p = 0,003$). Значения ИМТ у пациентов с ГАН ($N = 94$) были значимо меньше, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина ($N = 92$) ($U = 3201,5$; $p = 0,002$) – таблица 9.

Таблица 9. Влияние ГАН на массу тела в целом по группе.

	Гиперпролактинемия (N=94)	Нормопролактинемия (N=92)	P	Корреляция с уровнем биоактивного пролактина
ИМТ Me [25%-75%] (кг/м ²)	23 [20-27]	25,9 [22,3 - 29]	p=0,002	R= -0,22, p=0,003
Увеличение массы тела	53 (56%)	45 (51%)	НЗ	НЗ
Избыточная масса тела	18 (19%)	27 (31%)	НЗ	НЗ
Ожирение первой степени	11 (12%)	13 (15%)	НЗ	НЗ
Ожирение	4 (4%)	5 (6%)	НЗ	НЗ

второй степени				
Ожирение третьей степени	1 (1%)	2 (2%)	НЗ	НЗ

У женщин выявлена отрицательная, умеренно сильная, статистически значимая корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина ($r = -0,27$; $p = 0,003$). ИМТ у пациенток с ГАН был значимо ниже, чем в группе с нормальным уровнем пролактина ($U = 1291,5$; $p = 0,038$) – рисунок 9.

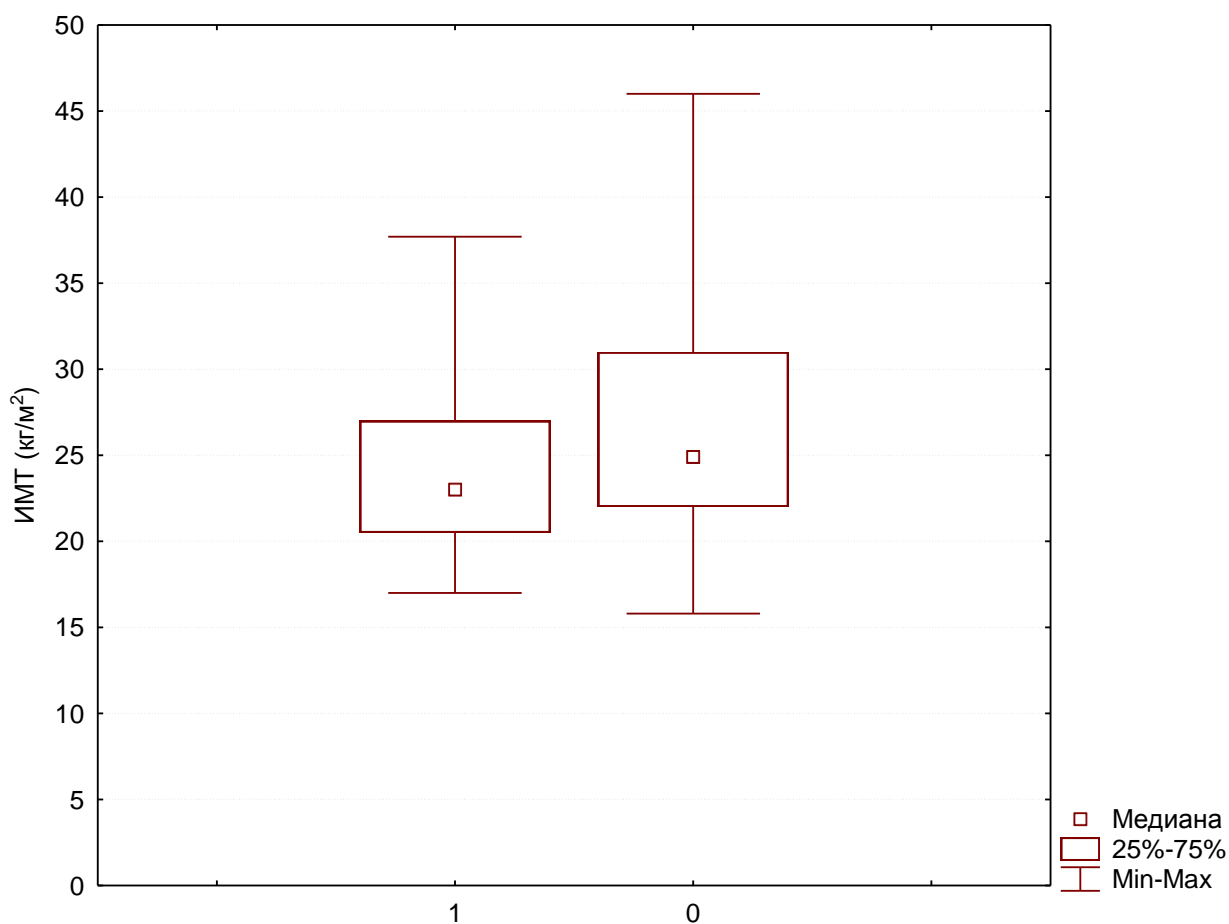


Рисунок 9. Сравнение ИМТ у пациенток с ГАН (1) и с нормальным уровнем пролактина (0).

У мужчин значимой корреляции между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина не выявлено. При сравнении ИМТ у пациентов с ГП и с нормальным уровнем пролактина статистически значимых различий не получено ($U = 502$; $p = 0,4$)(НЗ).

В проведённой работе взаимосвязь между ГАН и избыточной массой тела

отсутствует, что совпадает с результатами большинства исследований. В частности, в работе Neovius M. и соавт. оценивалась корреляция между увеличением массы тела в группе 215 пациентов с психическими расстройствами на фоне приёма рисперидона в течение 5-ти лет с уровнем пролактина – данная взаимосвязь не была выявлена [146]. В другой работе при обследовании 218 пациентов (128 мужчин и 90 женщин), получавших рисперидон, выявлено, что уровень пролактина у женщин негативно взаимосвязан с массой тела [65]. Значения ИМТ не коррелировали с уровнем пролактина и у 79 пациентов с психическими расстройствами, получающими нейролептики [132]. Уровень пролактина значимо не различался у 9 женщин с ожирением, и у 13 пациенток с нормальной массой тела - все пациентки страдали психическими расстройствами и принимали нейролептики [28]. В другом исследовании с участием небольшого числа пациентов (9 мужчин и 9 женщин) также не было выявлено взаимосвязи между ГАН и массой тела [30].

Противоположные результаты получены только в одном исследовании с участием 105 стационарных и 122 амбулаторных пациентов, принимавших атипичные нейролептики. Выявлена положительная корреляция между уровнем пролактина и индексом массы тела среди амбулаторных пациентов мужского пола ($p=0,03$)[29]. Различия с указанными результатами, вероятно, связаны с тем, что в нашем исследовании участвовало небольшое число амбулаторных пациентов мужского пола.

3.2.3 Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на сексуальную функцию.

Анализ сексуальных нарушений в исследуемой группе (шкала PRSexDQ) продемонстрировал следующее: ослабление полового влечения выявлено у 50% пациентов, задержка в наступлении оргазма - у 42%, трудности в достижении оргазма - у 54%, снижение качества жизни из-за сексуальных нарушений - у 50% (рисунок 10). Средний суммарный балл шкалы PRSexDQ составил $4,0 \pm 3,7$.

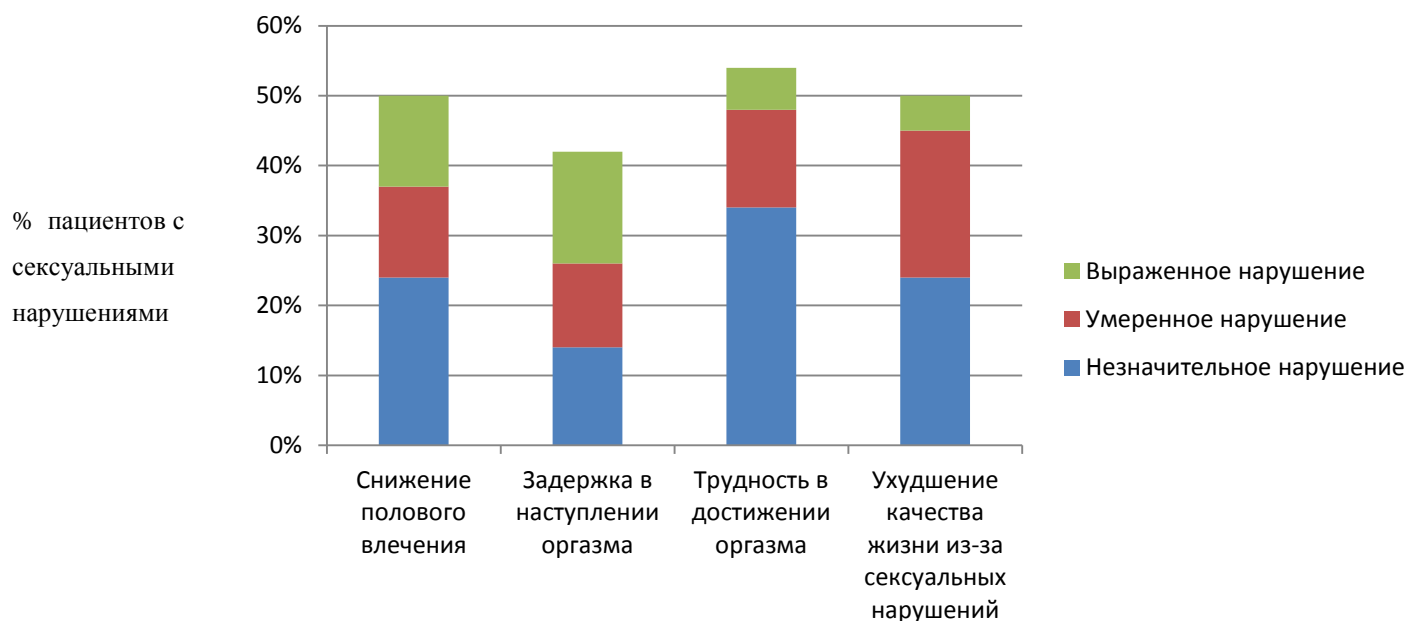


Рисунок 10. Сексуальные дисфункции по данным шкалы PRSexDQ в исследуемой группе.

Распространённость сексуальных нарушений у пациентов обоего пола, выявленных с помощью шкалы PRSexDQ, значительно не различалась у больных с ГАН и с нормальным уровнем пролактина – рисунок 11. Средний суммарный балл шкалы PRSexDQ у пациентов с ГАН не отличался от такового у пациентов с нормальным уровнем пролактина.

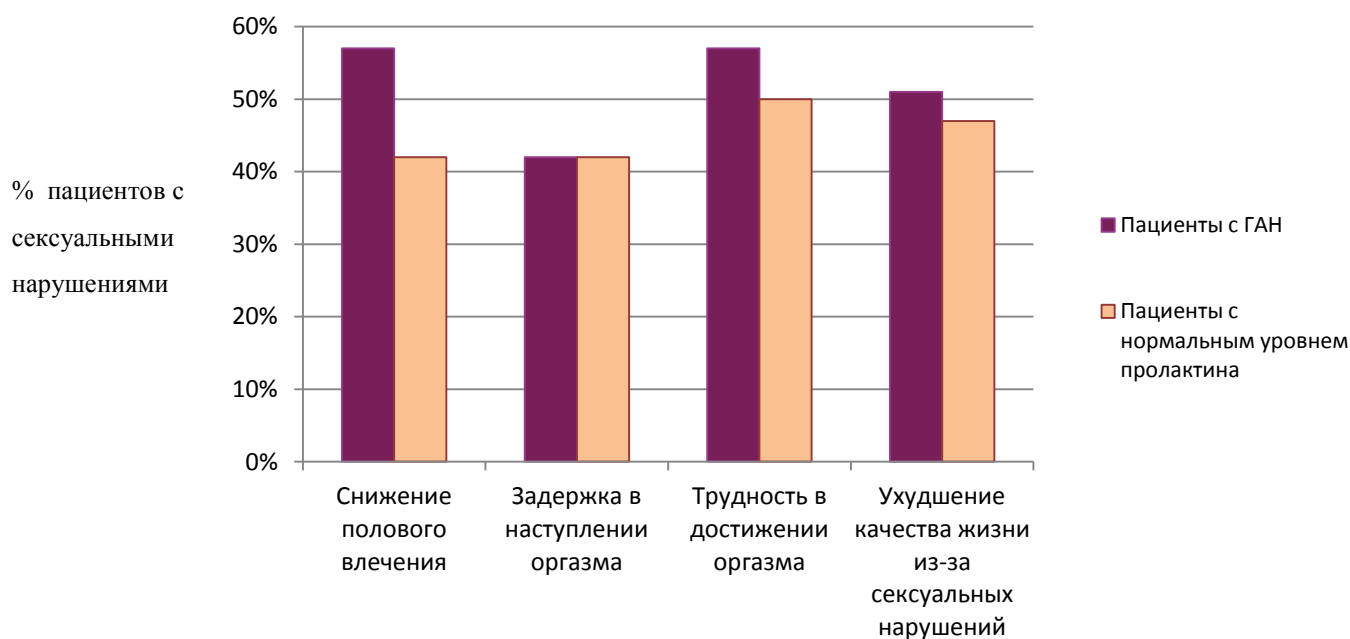


Рисунок 11. Сравнение частоты сексуальных нарушений (шкала PRSexDQ) у пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

При использовании опросника UKU было выявлено, что у пациентов с ГАН значительно чаще встречается снижение полового влечения, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина ($p=0,02$) (рисунок 12).

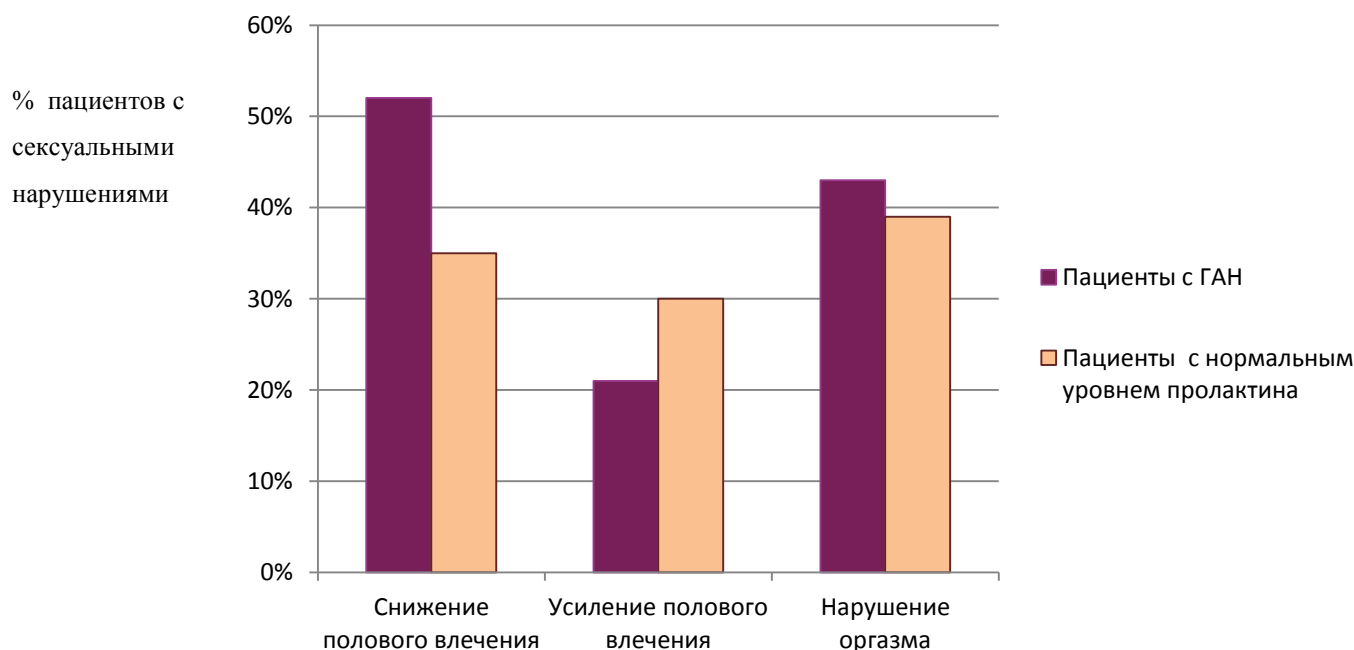


Рисунок 12. Сравнение частоты сексуальных нарушений (опросник UKU) у пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

Однофакторный статистический анализ продемонстрировал положительную, умеренно сильную, статистически значимую корреляцию между уровнем биоактивного пролактина и баллами субшкалы PRSexDQ о затруднении в достижении оргазма ($r=0,2$; $p=0,02$) у пациентов обоего пола.

В проведённой нами работе сексуальные нарушения широко распространены у пациентов с психическими расстройствами, получающих нейролептики (42-54%) - это совпадает с литературными данными [26].

В отличие от большинства исследований, где применялась только шкала UKU, мы использовали также PRSexDQ – единственный валидизированный опросник для пациентов с психическими расстройствами, получающих нейролептики. Отмечается, что шкала UKU не позволяет выявить сексуальные нарушения в полном объёме [104].

Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на сексуальную функцию у женщин.

Анализ сексуальных нарушений у женщин выявил, что у пациенток с ГАН чаще встречается снижение полового влечения, чем у женщин с нормальным уровнем пролактина – как по данным шкалы PRSexDQ ($p=0,03$), так и по данным опросника UKU ($p=0,009$) (рисунки 13, 14). Средний суммарный балл шкалы PRSexDQ у женщин с ГАН не отличался от такового у пациенток с нормальным уровнем пролактина.

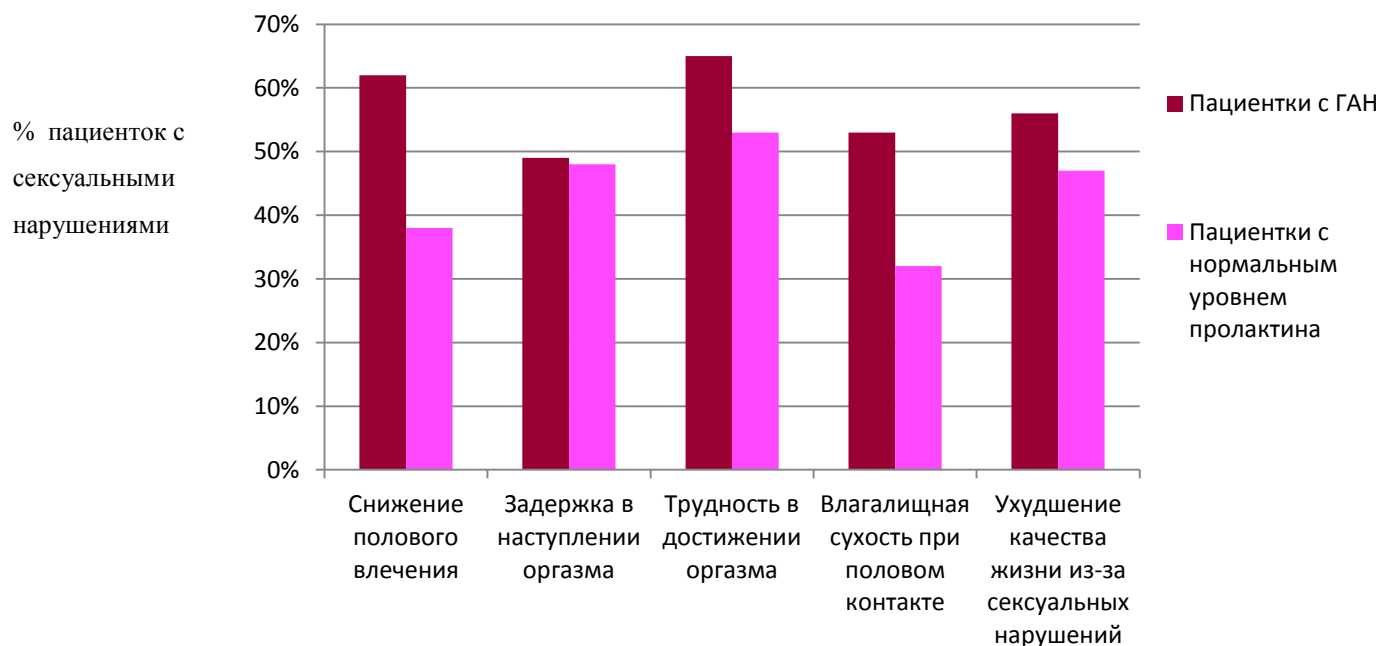


Рисунок 13. Сравнение частоты сексуальных дисфункций по данным шкалы PRSexDQ у женщин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

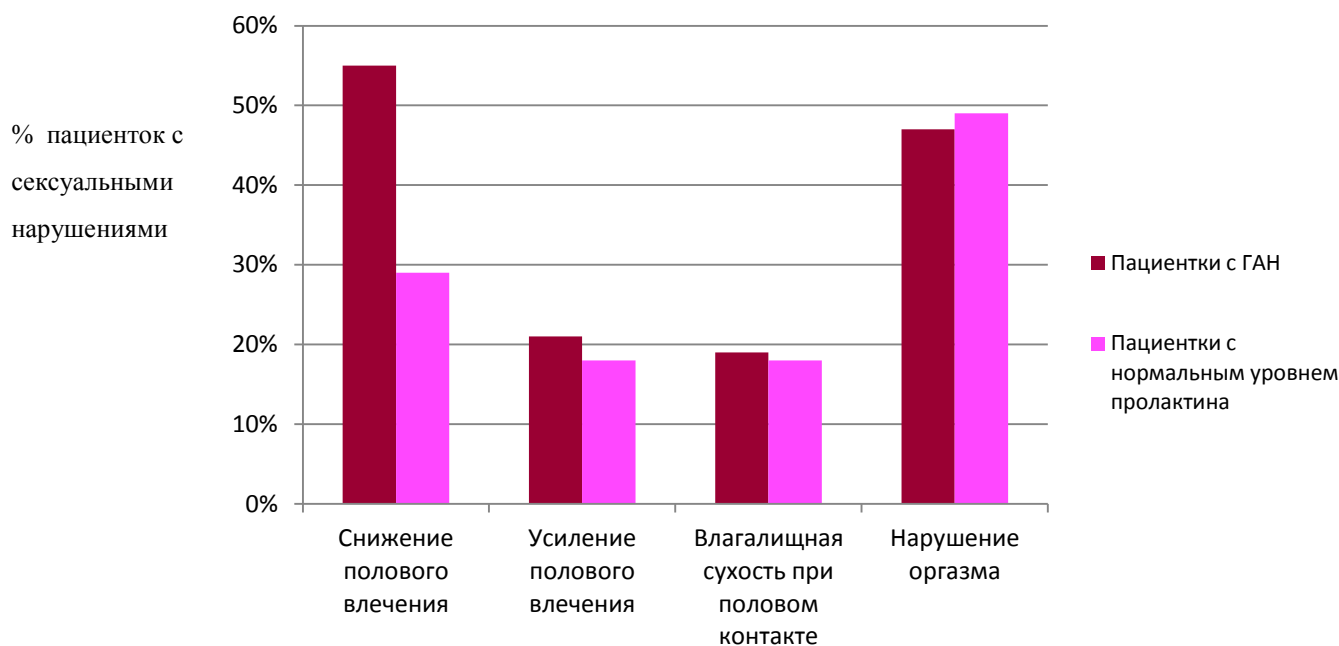


Рисунок 14. Сравнение частоты сексуальных дисфункций по данным шкалы UKU у женщин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

У женщин уровень биоактивного пролактина положительно коррелировал с баллами субшкалы снижения полового влечения опросников UKU ($r=0,2$; $p=0,03$) и PRSexDQ ($r=0,22$; $p=0,04$). Средний балл данной субшкалы опросника UKU у пациенток с ГАН был значимо выше, чем у женщин с нормальным уровнем пролактина ($p=0,043$). Кроме того, чем выше уровень биоактивного пролактина, тем больше были баллы субшкалы PRSexDQ о вагинальной сухости при половом контакте ($r=0,22$; $p=0,04$).

Полученные нами результаты о взаимосвязи ГАН с сексуальными нарушениями у женщин совпадают с данными литературы. В частности, взаимосвязь между ГАН, снижением полового влечения и дефицитом вагинальной смазки при половом контакте у женщин выявлена Smith S. и соавт. [166]. В исследовании Rettenbacher M. и соавт. также отмечается, что ГАН ассоциирована с ослаблением полового влечения у женщин [155].

Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на сексуальную функцию у мужчин

Сексуальные нарушения были проанализированы у мужчин с помощью опросников PRSexDQ и UKU. Частота сексуальных дисфункций у пациентов с ГАН не отличалась от таковой у мужчин с нормальным уровнем пролактина – рисунки 15, 16. Средний суммарный балл шкалы PRSexDQ у мужчин с ГАН не отличался от такового у пациентов с нормальным уровнем пролактина.

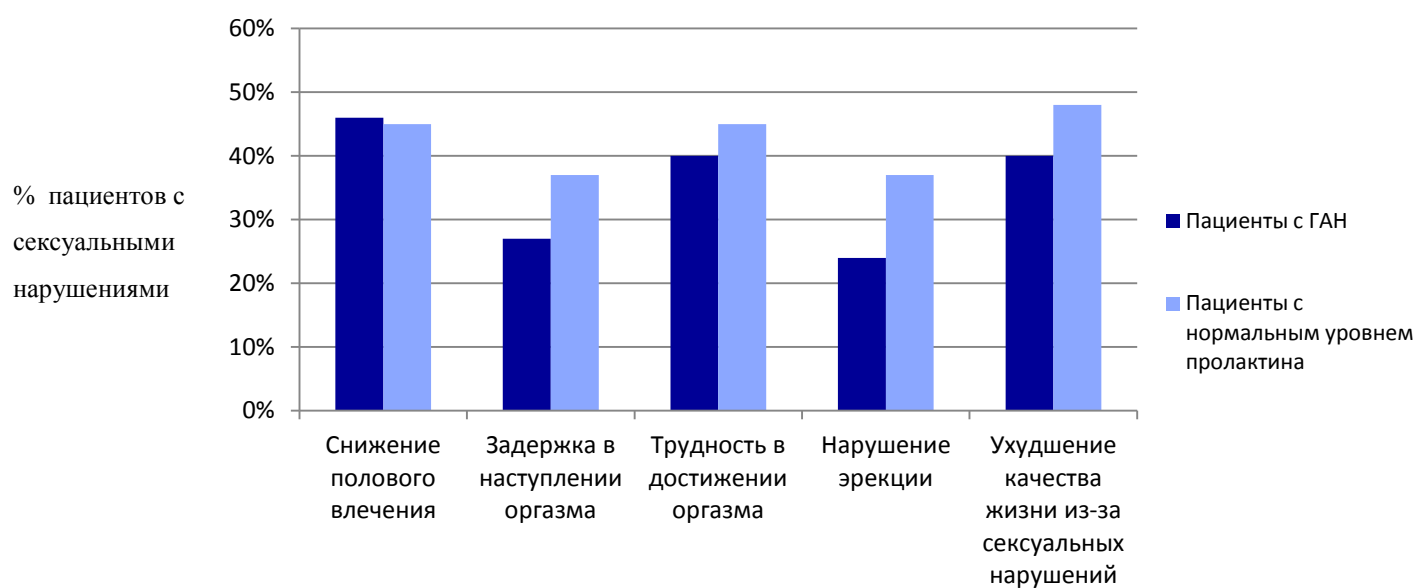


Рисунок 15. Сравнение частоты сексуальных дисфункций по данным шкалы PRSexDQ у мужчин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.



Рисунок 16. Сравнение частоты сексуальных дисфункций по данным шкалы UKU у мужчин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

У мужчин статистически значимой корреляции между уровнем биоактивного пролактина и баллами в ответах на вопросы шкал PRSexDQ и UKU, касающихся сексуальных нарушений, не выявлено. В ходе однофакторного анализа показано, что у мужчин ГАН не ассоциирована с сексуальными нарушениями – это, в целом, совпадает с литературными данными [65, 81, 84, 85, 181, 185].

3.2.4 Лабораторные характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков.

Феномен макропролактинемии отмечался у 5 пациентов из 129 (4%).

Значимой корреляции между уровнем биоактивного пролактина и уровнем гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) не выявлено. Показатели гонадотропинов сравнивались у пациентов с ГАН и у пациентов с нормальным уровнем пролактина - различия статистически не значимы.

Полученные результаты совпадают с литературными данными. При ГАН фракции пролактина определяли только в одном из исследований (n=41), причем

случаев макропролактинемии выявлено не было [84]. В исследовании Melkersson К. показатели гонадотропинов не различались в группе пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина, данные были получены при анализе 75 пациентов обоего пола, получавших клозапин, оланзапин и рисперидон. При этом снижение уровня половых гормонов и/или гонадотропинов ниже нижней границы лабораторного диапазона нормы отмечалось у 2 (9%) из 23 пациентов с ГАН, и у 9 (17%) из 52 – с нормальным уровнем пролактина [131].

Лабораторные характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, у женщин

Феномен макропролактинемии отмечался у 5 пациенток из 89 наблюдений (6%).

У женщин уровень гонадотропинов не коррелировал с биопролактином. Показатели гонадотропинов у пациенток с ГАН и с нормальным уровнем пролактина значимо не различались. Снижение ЛГ в группе пациенток с ГАН отмечалось у 6 из 36 наблюдений (17%), в группе с нормальным уровнем пролактина - в одном случае из 32 (3%). Снижение ФСГ в группе пациенток с ГАН выявлено в 2 случаях из 36 наблюдений (6%), в группе с нормальным уровнем пролактина снижения ФСГ не было. При сравнении процентных долей статистически значимых различий не выявлено.

У женщин, чем выше уровень биоактивного пролактина, тем ниже был уровень эстрадиола ($R = -0,28$; $p = 0,02$). В проведённом исследовании у пациенток с ГАН уровень эстрадиола значимо ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем пролактина ($U = 410,5$; $p = 0,04$). Снижение эстрадиола среди пациенток с ГАН отмечалось значимо чаще - в 17% (6/36), чем у женщин без ГАН, где снижения эстрадиола не выявлено ($p = 0,02$).

Взаимосвязь ГАН с гипогонадизмом у женщин также подтверждается во многих исследованиях. В частности, в работе Smith S. и соавт. у 67 женщин репродуктивного возраста с шизофренией, получавших типичные нейролептики, отмечалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем

пролактина и половых гормонов - эстрадиола и прогестерона. При сравнении пациенток с ГАН и с нормальным уровнем пролактина значимые различия были получены только в отношении уровня эстрадиола ($p < 0,05$). Больше половины пациенток с ГАН имели сниженный уровень эстрадиола [167]. О корреляции ГАН с гипогонадизмом у женщин сообщает также О'Кеане V. и соавт. [149]. В исследовании Кинон В. и соавт. выявлено значимое снижение уровня прогестерона ($p = 0,003$) в группе пациенток с ГАН репродуктивного возраста, получавших рисперидон, по сравнению с теми, у кого уровень пролактина оставался в пределах референсных значений [100]. В другом исследовании участвовало 83 женщины с шизофренией; была выявлена отрицательная, умеренно сильная, статистически значимая корреляция между пролактином и эстрадиолом ($r = 0,198$; $p < 0,05$) [185].

В некоторых работах получены противоположные результаты. Например, в исследовании Canuso С. и соавт., однако в нём участвовало небольшое число пациенток ($n = 16$) [52]. Небольшое число пациенток ($n = 9$) обследовано Вартиста Т. и соавт. - уровень эстрадиола был значимо ниже, по сравнению со здоровыми лицами, однако корреляции между эстрадиолом и уровнем пролактина не отмечалось [30]. В исследовании Бергеманн N. и соавт. с участием 75 женщин, взаимосвязь между ГАН и гипогонадизмом у женщин также не выявлена [35].

Лабораторные характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, у мужчин

У мужчин феномен макропролактинемии не был выявлен. Уровень биоактивного пролактина не коррелировал с уровнем гонадотропинов. Значения гонадотропинов у пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина значимо не различались. Снижение ЛГ в группе пациентов с ГАН отмечалось у 3 из 30 наблюдений (10%), в группе с нормальным уровнем пролактина - в 10 из 41 (24%). Снижение ФСГ среди пациентов с ГАН было в 2 из 30 наблюдений (7%), в группе с нормальным уровнем пролактина - в 1 из 41 (2%). При сравнении процентных долей статистически значимых различий не получено.

У мужчин связи между биоактивным пролактином и свободным тестостероном не было. Значения свободного и биоактивного тестостерона у пациентов с ГАН не отличались от таковых у мужчин с нормальным уровнем пролактина. Снижение уровня свободного тестостерона отмечалось у 44% (18/41) пациентов с нормальным уровнем пролактина, и у 40% (12/30) пациентов с ГАН – различия статистически не значимы.

Нами показано, что у мужчин связь между ГАН и гипогонадизмом отсутствует – сходные результаты получены в исследованиях Kaneda Y. [41], Smith S. [167] и Knegetering H. [106]. Однако при обследовании 255 мужчин с психическими расстройствами, получавших рисперидон и типичные нейролептики, выявлена взаимосвязь между ГАН и снижением уровня тестостерона [100]. Однако в данной работе исследовался уровень общего тестостерона, и не определялся тестостерон свободный. Взаимосвязь между ГАН и гипогонадизмом у мужчин выявлена и в исследовании Yasui-Furukori N. и соавт. с участием 108 мужчин пациентов, - получена отрицательная, умеренно сильная, статистически значимая корреляция между пролактином и тестостероном ($r=0,355$; $p<0,001$) [185].

3.3 Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на качество жизни

Проводилась оценка качества жизни, связанного со здоровьем, с помощью опросника SF-36. Средние баллы шкал опросника SF-36 у пациентов обоего пола с ГАН значимо не отличались от аналогичных показателей пациентов с нормальным уровнем пролактина – рисунок 17.

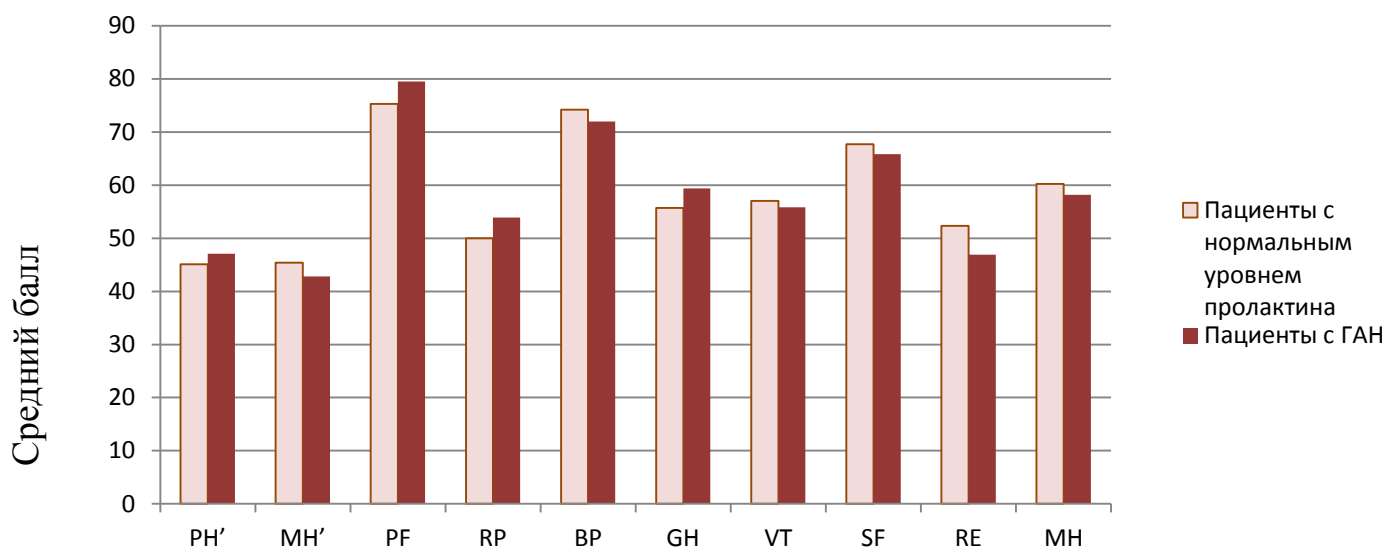


Рисунок 17. Сравнение средних баллов шкал опросника SF-36 у пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

У пациентов обоего пола уровень биоактивного пролактина не коррелировал с баллами шкал опросника SF-36.

Средние баллы шкал опросника SF-36 у мужчин с ГАН значимо не отличались от показателей пациентов с нормальным уровнем пролактина – рисунок 18.

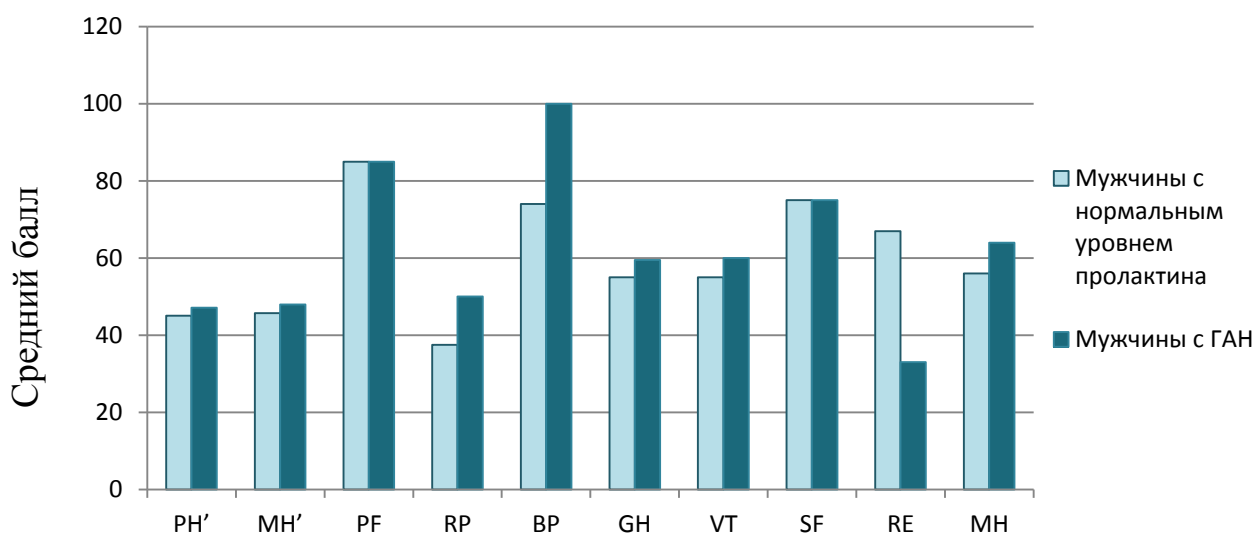


Рисунок 18. Сравнение средних баллов шкал опросника SF-36 у мужчин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

У мужчин статистически значимой корреляции между биоактивным пролактином и баллами шкал SF-36 не выявлено.

Показатели качества жизни у женщин с ГАН не отличались от значений пациенток с нормальным уровнем пролактина – рисунок 19.

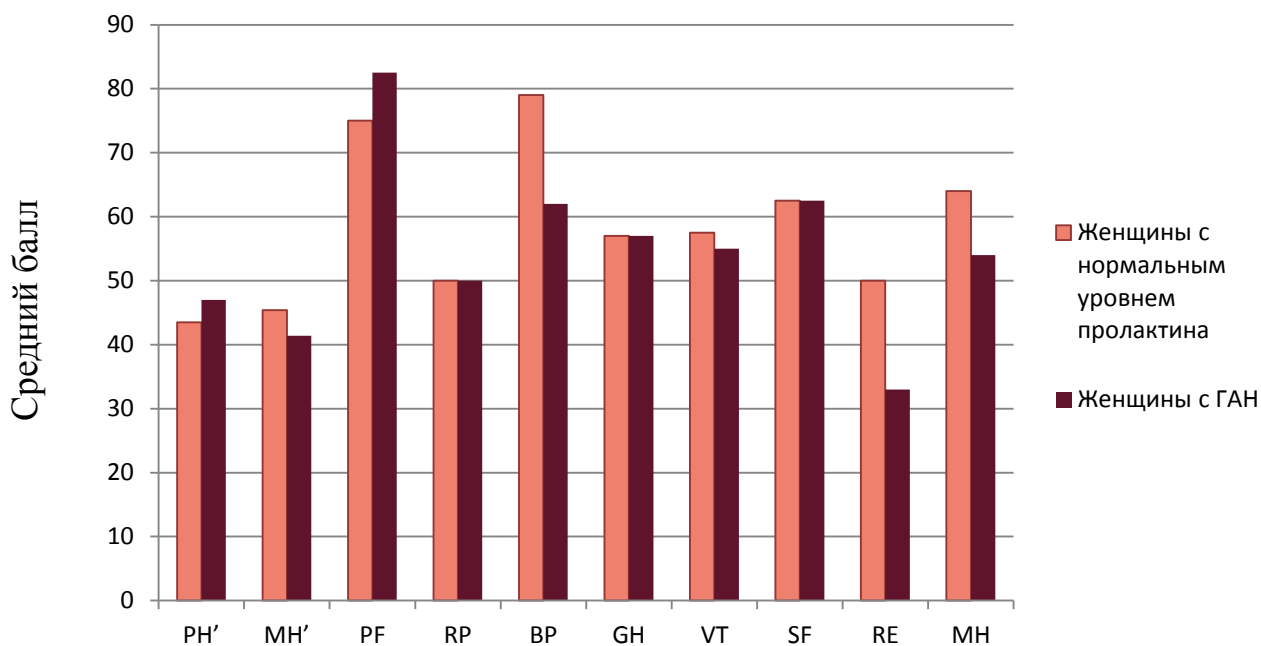


Рисунок 19. Сравнение средних баллов шкал опросника SF-36 у женщин с ГАН и с нормальным уровнем пролактина.

У женщин уровень биоактивного пролактина не коррелировал с показателями шкал опросника SF-36.

Опросник SF-36 позволяет оценивать качество жизни, связанное со здоровьем. Согласно полученным результатам, ГАН не ухудшает качество жизни, связанное со здоровьем - как у мужчин, так и у женщин. Исследования, где оценивается влияние ГАН на качество жизни, связанное со здоровьем, в доступной литературе почти не представлены. В некоторых публикациях сообщается о негативном влиянии ГАН на качество жизни у пациентов с психическими расстройствами, вследствие нарушения менструального цикла у женщин [31], или нарушения сексуальной функции у пациентов обоего пола [40, 43].

3.4 Результаты многофакторного анализа взаимосвязи биоактивного пролактина с лекарственной терапией, демографическими и клиническими признаками

Секреция пролактина регулируется множеством факторов [67, 122], не исключено, что повышение пролактина у пациентов с психическими расстройствами, получающих психотропную терапию, может быть связано не только с действием нейролептиков, но и с влиянием основного заболевания на обмен нейромедиаторов головного мозга [24, 122, 156]. Не только нейролептики, но и некоторые антидепрессанты могут вызывать ГП, в частности - кломипрамин и амитриптилин [87, 140], при этом определить вклад антидепрессантов в развитие ГП при одновременном приёме нейролептиков и антидепрессантов затруднительно. Большинство исследований, посвящённых изучению ГАН, проводится с участием пациентов, получающих только нейролептики [6, 48, 99, 176], тогда как в реальной клинической практике пациенты с психическими расстройствами получают комбинацию психотропных препаратов различных групп. Остаётся неясным, зависит ли уровень пролактина от вида психического расстройства, от характера течения заболевания и от демографических признаков – в доступной литературе эти вопросы практически не освещаются [6, 48, 84, 143]. При этом очевидно, что изучаемые факторы часто взаимосвязаны между собой. Например, психотропная терапия, которую получает пациент, будет напрямую зависеть от вида и течения психического расстройства. Нередко кажущаяся взаимосвязь пролактина с определёнными факторами, может быть обусловлена другими причинами. В связи с этим, для изучения причин ГП у пациентов с психическими расстройствами, получающих психотропную терапию, желательно использовать многофакторный статистический анализ.

Сходные затруднения возникают и при изучении клинических симптомов ГАН - большинство клинических проявлений ГАН, в отличие от ГП опухолевого и идиопатического генеза, являются неспецифичными. В частности, нарушения менструального цикла у женщин, снижение уровня половых гормонов у пациентов обоего пола могут возникать как вследствие ГАН, так и из-за влияния

психического расстройства и психотропной терапии на функцию гипофизарно-гонадной оси. Роль ГАН в развитии сексуальных нарушений у этих пациентов также остаётся спорной - несомненно, что наряду с ГП на сексуальную функцию влияют также вид и течение психического расстройства, принимаемая психотропная терапия.

3.4.1 Результаты множественного линейного регрессионного анализа.

Для выявления независимой ассоциации между уровнем биоактивного пролактина, лекарственными препаратами, демографическими и клиническими признаками, выполнен множественный линейный регрессионный анализ. Во множественную регрессионную модель для определения факторов, ассоциированных с уровнем биоактивного пролактина, включены следующие признаки: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и другие), продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), принимаемые психотропные препараты, клинические симптомы. Психотропные препараты были разделены на группы: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату и в виде наиболее распространённых комбинаций; в анализ включались наиболее распространённые комбинации нейролептиков. Включались следующие клинические симптомы: сведения о нарушении менструального цикла у женщин (отсутствие нарушений, нарушения по типу полименореи, дисменореи, олигоменореи и аменореи), сведения о галакторее у женщин (отсутствие галактореи, галакторея при надавливании на молочные железы, и спонтанная), данные о гинекомастии у мужчин. Дополнительно учитывались значения половых гормонов и ИМТ, баллы в ответах на вопросы шкал UKU, PRSexDQ, SF-36. Некоторые признаки включались в модель поочерёдно для исключения мультиколлинеарности. К ним относятся: пол, сведения о нарушении менструального цикла и галакторее, баллы

в ответах на вопросы некоторых шкал PRSexDQ и UKU. В таблице 10 представлены признаки, значимо взаимосвязанные с биоактивным пролактином у пациентов обоего пола.

Таблица 10. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у пациентов обоего пола – по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Число наблюдений = 133, Скорректированное $R^2 = 0,48$,

F-критерий = 18,2, $p = 0,00$

Признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	t	$P > t $	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0- вне обострения)	0,06	0,02	2,89	0,01	0,17
Пол (0-женщины, 1 – мужчины)	-0,11	0,02	-5,44	0,00	-0,31
Приём рисперидона	0,22	0,03	7,82	0,00	0,44
Приём амисульприда	0,33	0,08	4,14	0,00	0,23
Приём сульпирида	0,31	0,05	6,69	0,00	0,37
Приём трифлуоперазина	0,13	0,03	5,18	0,00	0,29
Приём оланзапина	0,09	0,04	1,94	0,05	0,11
Приём тиоридазина	0,08	0,03	2,70	0,01	0,15
Приём комбинации препаратов: галоперидола + клозапина	0,17	0,04	4,74	0,00	0,27
Приём комбинации препаратов: галоперидола + хлорпромазина	0,17	0,05	3,60	0,00	0,20
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения					
1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен	0,07	0,03	2,42	0,02	0,17
2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно	0,09	0,04	2,63	0,01	0,18
3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует	0,05	0,04	1,43	0,16	0,09

При включении в регрессионную модель данных о менструальном цикле выявлена положительная взаимосвязь между биоактивным пролактином и нарушениями менструального цикла у женщин по типу олигоменореи (скор. $R^2 = 59\%$, коэффициент бета $=0,42$; $p < 0,001$) и аменореи (скор. $R^2 = 59\%$, коэффициент бета $= 0,28$; $p < 0,001$). При включении в регрессионную модель данных о галакторее у женщин выявлена положительная взаимосвязь между биоактивным пролактином и галактореей при надавливании на молочные железы (скор. $R^2 = 58\%$, коэффициент бета $= 0,39$; $p < 0,001$), и спонтанной галактореей (скор. $R^2 = 58\%$, коэффициент бета $= 0,21$; $p = 0,01$).

Баллы шкал PRSexDQ и UKU включались в анализ поочередно по одной субшкале, выявлена положительная взаимосвязь между биоактивным пролактином и баллами в ответ на вопрос шкалы PRSexDQ об ослаблении полового влечения (таблица 10). При включении в анализ баллов шкалы UKU об ослаблении полового влечения получены сходные результаты (скор. $R^2 = 53\%$, коэффициент бета $= 0,15$; $p = 0,03$). Кроме того, выявлена положительная связь между биоактивным пролактином и баллами шкалы PRSexDQ о влиянии сексуальных нарушений на качество жизни (скор. $R^2 = 52\%$, коэффициент бета $= 0,14$; $p = 0,03$).

Число исследований, где для изучения взаимосвязи ГАН с различными клиническими и демографическими признаками используется многофакторный анализ, ограничено. При этом в многофакторном анализе, как правило, учитывается ограниченное число факторов - демографические признаки и медикаментозная терапия, и практически нигде не оценивается вид и течение психического расстройства. В частности, в работе Kinon В. оценивалось влияние факторов (демографических, приёма нейролептиков в разных дозах) на вероятность развития ГАН, а также вероятность нарушения менструального цикла у женщин с помощью логистического регрессионного анализа [100]. Многофакторный статистический анализ часто используется в исследованиях, посвящённых влиянию ГАН на сексуальную функцию [103, 128, 145, 155]. В отличие от указанных работ, в нашем исследовании многофакторный анализ

проводился с учётом вида и течения психического расстройства; в ходе анализа оценивалась взаимосвязь ГАН с различными клиническими симптомами.

По результатам множественного линейного регрессионного анализа, ГП у пациентов обоего пола взаимосвязана с приёмом сульпирида, амисульприда, рисперидона, трифлуоперазина, тиоридазина, оланзапина, комбинации препаратов (галоперидола + клозапина, галоперидола + хлорпромазина), с женским полом, с обострением психического расстройства, с ослаблением полового влечения, ухудшением качества жизни из-за сексуальных нарушений. У женщин ГП также ассоциирована с нарушениями менструального цикла у женщин по типу олиго-, аменореи, и с галактореей. Очевидно, что женский пол, приём вышеуказанных лекарственных препаратов и их комбинаций являются факторами риска ГАН. Нарушения менструального цикла и галакторея у женщин, ослабление полового влечения и ухудшение качества жизни из-за сексуальных нарушений у пациентов обоего пола являются следствием ГАН. Остаётся неясным, способствует ли обострение психического расстройства развитию ГП, или наоборот, у пациентов с ГП чаще наблюдается острая психотическая симптоматика.

В ходе множественного линейного регрессионного анализа подтверждено, что ГАН вызывает галакторею и нарушения менструального цикла у женщин по типу олиго- и аменореи. В целом, это совпадает с клиникой классического синдрома галактореи-аменореи у женщин [4, 13]. Нами показано, что взаимосвязь между ГАН и массой тела отсутствует – как у мужчин, так и у женщин. Отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина, выявленная с помощью однофакторного анализа, вероятно, обусловлена какими-то другими, скрытыми факторами.

В ходе данного исследования влияния ГАН на уровень гонадотропинов и половых гормонов у пациентов обоего пола не выявлено, в отличие от ГП опухолевого генеза. Различия, вероятно, связаны с кратковременным характером ГП, а также с отсутствием патологии гипофиза при ГАН. Прولاктин-секретирующая аденома гипофиза вызывает нарушение работы гипофизарно-

гонадной оси как за счёт ГП, так и вследствие патологии гипофиза, что приводит к гипогонадизму у пациентов обоего пола. Взаимосвязь между ГАН и гипогонадизмом у женщин, выявленная при однофакторном статистическом анализе, также не подтвердилась во множественном линейном регрессионном анализе. Возможно, это также объясняется влиянием других, скрытых причин. В исследованиях, где показана взаимосвязь между ГАН и снижением эстрадиола у женщин, использовались преимущественно однофакторные статистические методы [149, 167].

Нами показано, что ГАН ассоциирована с ослаблением полового влечения у пациентов обоего пола – это совпадает с результатами некоторых исследований. В частности, уровень пролактина положительно коррелировал с ослаблением полового влечения и нарушением оргазма у 39 пациентов (23 мужчин и 16 женщин) с шизофренией, получавших атипичные нейролептики. В данном исследовании взаимосвязь сексуальных нарушений с уровнем пролактина также оценивалась в ходе статистического многофакторного анализа [155]. Впервые выявлено, что ГАН, вызывая сексуальные нарушения у пациентов обоего пола, ухудшает их качество жизни. Характерно, что в исследованиях, не обнаруживших взаимосвязи между ГАН и сексуальными нарушениями, последние оценивались только шкалой UKU; и для обработки данных использовались исключительно однофакторные статистические методы [65, 84, 85].

Результаты множественного линейного анализа у женщин

Множественный линейный регрессионный анализ был выполнен отдельно у женщин и у мужчин - в таблице 11 представлены признаки, значимо взаимосвязанные с биоактивным пролактином у женщин.

Таблица 11. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у женщин – по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Число наблюдений = 79, Скорректированное $R^2=0,67$,

F-критерий = 14,11, $p = 0,00$

Признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	t	P> t	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0- вне обострения)	200,78	101,14	1,99	0,05	0,15
Приём рисперидона	1101,40	175,40	6,28	0,00	0,43
Приём сульпирида	1288,17	209,47	6,15	0,00	0,46
Приём тиоридазина	274,61	137,71	1,99	0,05	0,15
Приём трифлуоперазина	289,11	135,25	2,14	0,04	0,17
Приём комбинации препаратов: галоперидола + клозапина	728,24	181,68	4,01	0,00	0,28
Нарушение менструального цикла по типу - олигоменореи - аменореи	349,74 1780,41	118,10 325,67	2,96 5,47	0,00 0,00	0,24 0,41
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения 1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен	127,29	127,14	1,00	0,32	0,08
2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно	261,16	142,77	1,83	0,07	0,14
3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует	-39,07	147,14	-0,27	0,79	-0,02

Баллы шкал PRSexDQ и UKU, касающиеся сексуальных нарушений, включались во множественную линейную регрессионную модель поочерёдно для исключения мультиколлинеарности. Субшкалы, касающиеся сексуальных

нарушений и значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у женщин, приводятся в таблице 12.

Таблица 12. Субшкалы опросников PRSexDQ и UKU, касающиеся сексуальных нарушений, значимо ассоциированные с уровнем биоактивного пролактина у женщин – по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Субшкалы	Скор. R ²	Коэффициент бета	P
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения 1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен 2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно 3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует	67%	0,08 0,14 -0,02	0,32 0,07 0,79
Баллы субшкалы UKU о снижении полового влечения 1 – Влечение слегка снижено, но это не вызывает дискомфорта 2 – Отчётливое ослабление влечения и сексуальной активности, это вызывает существенные проблемы 3 - Влечение и сексуальная активность крайне снижены - я практически не веду половую жизнь	51%	0,34 0,19 0,07	0,00 0,02 0,39
Баллы субшкалы PRSexDQ о задержке в наступлении оргазма 1 - Мало заметная задержка в наступлении оргазма 2 – Умеренная задержка, хорошо заметная 3 - Оргазм сильно отсрочен, или не наступает	70%	0,33 0,19 -0,097	0,00 0,04 0,32
Баллы субшкалы PRSexDQ о вагинальной сухости при половом контакте 1 – Иногда, менее чем в 25% случаев 2 – Часто – примерно в 25-75% случаев 3 - Практически всегда – более чем в 75% случаев	69%	0,15 0,18 -0,03	0,08 0,04 0,72
Баллы субшкалы PRSexDQ о влиянии сексуальных нарушений на качество жизни 1 – Нарушения есть, но они меня не беспокоят 2– Данные нарушения сильно влияют на мою жизнь, затрудняя отношения с половым партнёром 3 - Сексуальные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, из-за этого я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов	71%	0,35 0,18 -0,08	0,00 0,05 0,36

По результатам множественного линейного регрессионного анализа у женщин ГАН взаимосвязана с приёмом рисперидона, сульпирида, трифлуоперазина, тиоридазина и комбинации препаратов (галоперидола и

клозапина), с обострением психического расстройства, с нарушениями менструального цикла по типу олиго- и аменореи, с галактореей (спонтанной и при надавливании), с ослаблением полового влечения, с дефицитом вагинальной смазки при половом контакте, с задержкой в наступлении оргазма, со снижением качества жизни из-за сексуальных нарушений.

Согласно полученным нами результатам, ГАН значительно ухудшает сексуальную функцию у женщин, и влияет на большинство её аспектов, что совпадает с результатами ряда исследований. Knegtering Н. и соавт. обследовали 88 женщин, получавших типичные и атипичные антипсихотики. Сексуальная функция оценивалась через 6 недель терапии. Выявлено, что ГАН ассоциирована с нарушением оргазма у женщин результаты были получены с помощью статистического многофакторного анализа (логистический регрессионный анализ) [103].

В исследовании, где участвовали пациенты с первым психотическим эпизодом, взаимосвязи между ГАН и сексуальными нарушениями у женщин не выявлено [128], однако эти данные нельзя применить к пациенткам с большой продолжительностью психического расстройства. Другие работы, где отсутствовала взаимосвязь между ГАН и сексуальными дисфункциями у женщин [65, 81, 84, 85], также имеют ряд ограничений – пациенты принимали один нейролептик; сексуальная функция оценивалась только с помощью шкалы UKU; использовались однофакторные статистические методы.

Результаты множественного линейного анализа у мужчин

В таблице 13 представлены признаки, значимо взаимосвязанные с биоактивным пролактином у мужчин по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Таблица 13. Признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у мужчин – по результатам множественного линейного регрессионного анализа. Число наблюдений = 85, Скорректированное $R^2=61\%$, F-критерий = 13,97, $p = 0,00$

Признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка коэффициента регрессии	t	$P> t $	Коэффициент бета
Острый приступ (1 – острый приступ, 0- вне обострения)	65,34	34,02	1,92	0,06	0,15
Приём рисперидона	213,28	48,62	4,39	0,00	0,37
Приём комбинации препаратов: галоперидола + хлорпромазина	244,64	42,25	5,79	0,00	0,44
Приём комбинации препаратов: галоперидола + клозапина	164,80	78,92	2,09	0,04	0,16
Приём комбинации препаратов: трифлуоперазина + хлорпротиксена	277,19	80,97	3,03	0,00	0,22
Приём амисульприда	731,29	103,51	7,07	0,00	0,58
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения					
1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен	118,09	47,05	2,51	0,02	0,26
2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно	179,06	96,29	1,86	0,07	0,22
3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует	144,44	69,29	2,08	0,05	0,22

Баллы в ответы на вопросы шкалы PRSexDQ и UKU, касающиеся сексуальных нарушений, включались во множественную линейную регрессионную модель поочерёдно для исключения мультиколлинеарности. Субшкалы, касающиеся сексуальных нарушений и значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у мужчин, приводятся в таблице 14.

Таблица 14. Субшкалы опросника PRSexDQ, значимо ассоциированные с уровнем биоактивного пролактина у мужчин – по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Субшкалы	Скор. R ²	Коэффициент бета	P
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения	61%		
1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен		0,26	0,02
2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно		0,22	0,07
3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует		0,22	0,05
Баллы субшкалы PRSexDQ о трудностях с эрекцией	48%		
1 - Иногда, менее чем в 25% случаев		0,24	0,09
2 – Часто – примерно в 25-75% случаев		-0,21	0,13
3 - Практически всегда – более чем в 75% случаев		-0,01	0,93
Баллы субшкалы PRSexDQ о влиянии сексуальных нарушений на качество жизни	47%		
1 – Нарушения есть, но они меня не беспокоят		-0,11	0,43
2– Данные нарушения сильно влияют на мою жизнь, затрудняя отношения с половым партнёром		-0,00	0,99
3 - Сексуальные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, из-за этого я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов		0,24	0,08

По данным множественного линейного регрессионного анализа ГП у мужчин взаимосвязана с приёмом амисульприда, рисперидона, комбинации препаратов (галоперидола + хлорпромазина, галоперидола + клозапина, трифлуоперазина + хлорпротиксена), с обострением психического расстройства, с ослаблением полового влечения, с нарушением эрекции, со снижением качества жизни из-за сексуальных нарушений.

Нами показано, что ГАН у мужчин протекает бессимптомно, или проявляется сексуальными нарушениями. Полученные нами результаты о связи ГАН с сексуальными нарушениями у мужчин, в целом, совпадают с литературными. Взаимосвязь ГАН с эректильной дисфункцией и нарушением оргазма у мужчин, получавших типичные нейролептики, продемонстрирована Smith S. и соавт. [166]. В исследовании Nakonezny P. и соавт. участвовали мужчины, принимавшие рисперидон, была выявлена значимая положительная

взаимосвязь между уровнем пролактина и суммарным баллом Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX), а также между следующими подшкалами ASEX: сила полового влечения, сексуальное возбуждение, эректильная функция [145].

Кnegtering R. и соавт. сравнивали сексуальную функцию у 26 пациентов, получавших рисперидон, и у 25 пациентов, получавших кветиапин. Приём рисперидона чаще сопровождался сексуальными нарушениями, чем терапия кветиапином. У мужчин уровень пролактина положительно коррелировал с суммарным баллом шкалы сексуальных нарушений ($r=0,5$; $p=0,01$), а также с баллами субшкалы о снижении полового влечения ($r=0,6$; $p=0,001$). При этом не выявлено корреляции между уровнем пролактина и уровнем тестостерона, а также между уровнем тестостерона и сексуальными дисфункциями [104]. В другом исследовании того же автора обследовано 186 мужчин (амбулаторных и стационарных), при этом ГАН была ассоциирована с нарушением эрекции [103]. Нарушения сексуальной функции оценивались и у пациентов с первым психотическим эпизодом (исследование EUFEST). Анализировались данные 498 пациентов, 103 из них принимали галоперидол, 104 – амисульприд, 105 – оланзапин, 104 – кветиапин, 82 – zipрасидон. Сексуальные нарушения оценивались с помощью опросника UKU. Было показано, что ГП ассоциирована с нарушениями эрекции и эякуляции у мужчин, результаты были получены с помощью многофакторного статистического анализа [128].

Противоположные результаты были получены при обследовании 89 мужчин, получавших рисперидон и оланзапин; сексуальные дисфункции оценивались также с помощью шкалы ASEX, однако взаимосвязи между ГАН и сексуальными нарушениями не выявлено. В данном исследовании, в отличие от предыдущего, использовались однофакторные статистические методы [109]. Сходные результаты были получены Westheide J. и соавт. с участием пациентов, получавших рисперидон ($n=21$) и кветиапин ($n=33$) - взаимосвязи между сексуальными нарушениями и ГАН не выявлено. При этом ГАН была выявлена у небольшого числа участников, недостаточного для статистического анализа [181].

Исследования, где связь между ГАН и сексуальными дисфункциями у мужчин не выявлена, имели ряд ограничений – использовались только однофакторные статистические методы [65, 85, 109], пациенты принимали один нейролептик [65], сексуальные нарушения оценивались только с помощью опросника UKU [85, 185].

3.4.2. Результаты логистического регрессионного анализа.

Для выявления прогностических факторов, способствующих ГАН, выполнен логистический регрессионный анализ, зависимая переменная имела бинарный характер: 0 – нет ГП, 1 – есть ГП. Учитывались следующие факторы, которые потенциально могут влиять на вероятность ГАН: пол, возраст, вид психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и другие), продолжительность и течение психического расстройства (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание), психотропные препараты. Психотропные препараты анализировались по группам: нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные, анксиолитики, препараты лития. Нейролептики анализировались отдельно по каждому препарату и в виде наиболее распространённых комбинаций. Число пациентов, принимавших сульпирид и амисульприд, оказалось недостаточным для включения в логистический регрессионный анализ. Прогностические признаки, независимо и значимо влияющие на вероятность ГАН у пациентов обоего пола, представлены в таблице 15.

Таблица 15. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у пациентов обоего пола – по результатам логистического регрессионного анализа. Число наблюдений = 195,

Чувствительность модели – 74%, специфичность – 68%

$p = 0,0000$

Признак	Отношение шансов развития ГАН	Стандартная ошибка	z	P>z	[95% Доверительный интервал]
Пол (1 – мужчины, 0-женщины)	0,26	0,09	3,52	0,00	0,12 - 0,55
Острый приступ (0-вне обострения, 1 – острый приступ)	2,89	1,15	2,68	0,01	1,33 - 6,30
Приём рисперидона	22,39	15,95	4,36	0,00	5,54 - 90,46
Приём трифлуоперазина	2,98	1,39	2,34	0,02	1,19 - 7,44
Приём тиоридазина	5,30	4,41	2,00	0,05	1,04 - 27,12
Приём комбинации препаратов: галоперидола + клозапина	6,41	4,17	2,86	0,00	1,79 - 22,92
Приём комбинации препаратов: галоперидола + хлорпромазина	9,83	9,11	2,47	0,01	1,59 - 60,50

По результатам логистического регрессионного анализа развитию ГАН способствует женский пол, обострение психического расстройства, приём рисперидона, трифлуоперазина, тиоридазина, приём комбинации нейролептиков (галоперидола + клозапина, галоперидола + хлорпромазина).

Результаты логистического регрессионного анализа у женщин

Логистический регрессионный анализ был выполнен отдельно у мужчин и у женщин - прогностические признаки, независимо и значимо влияющие на вероятность ГАН у женщин, представлены в таблице 16.

Таблица 16. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у женщин – по результатам логистического регрессионного анализа.

Число наблюдений = 105, Чувствительность модели – 83%, специфичность – 52%

$$p = 0,0009$$

Признак	Отношение шансов развития ГАН	Стандартная ошибка	z	P>z	[95% Доверительный интервал]
Приём рисперидона	14,18	15,87	2,37	0,02	1,58 - 127,14
Острый приступ (1 – острый приступ, 0- вне обострения)	6,03	4,141	2,62	0,01	1,57 - 23,18
Приём трифлуоперазина	4,02	2,93	1,91	0,06	0,96 - 16,76
Приём комбинации препаратов: галоперидола + клозапина	12,29	14,23	2,17	0,03	1,27 - 118,94
Приём тиоридазина	11,71	11,63	2,48	0,01	1,67 - 82,09

Развитию ГАН у женщин, по результатам логистического регрессионного анализа способствует: обострение психического расстройства, приём рисперидона, трифлуоперазина, тиоридазина, приём комбинации нейролептиков (галоперидола + клозапина).

Результаты логистического регрессионного анализа у мужчин

Прогностические признаки, независимо и значимо влияющие на вероятность ГАН у мужчин по результатам логистического регрессионного анализа, представлены в таблице 17.

Таблица 17. Прогностические признаки, значимо влияющие на вероятность ГАН у мужчин – по результатам логистического регрессионного анализа.

Число наблюдений = 81,

Чувствительность модели – 68%, специфичность – 84%,

$p = 0.00$

Признак	Отношение шансов развития ГАН	Стандартная ошибка	z	P>z	[95% Доверительный интервал]
Острый приступ (1 – острый приступ, 0-вне обострения)	12,35	16,91	1,84	0,07	0,84 - 180,83
Возраст	0,89	0,05	-2,08	0,04	0,79 - 0,99
Приём рисперидона	29,50	30,89	3,23	0,00	3,79 - 229,65
Приём комбинации препаратов: галоперидола + хлорпромазина	14,74	15,53	2,55	0,01	1,87 - 116,21
Приём комбинации препаратов: трифлуоперазина + хлорпротиксена	37,69	56,43	2,42	0,02	2,00 - 708,93

Развитию ГАН у мужчин, по результатам логистического регрессионного анализа способствует: обострение психического расстройства, молодой возраст, приём рисперидона, приём комбинации нейролептиков (галоперидола + хлорпромазина, трифлуоперазина + хлорпротиксена).

Результаты логистического регрессионного анализа, в целом, совпадают с результатами множественного линейного регрессионного анализа. Мы подтвердили, что у мужчин фактором риска ГАН является молодой возраст. Данные, касающиеся влияния нейролептиков на уровень пролактина, также совпадают с результатами однофакторного анализа.

Показано, что обострение психического расстройства вызывает ГП – как у мужчин, так и у женщин, причём это влияние не опосредовано видом и числом принимаемых нейролептиков. В некоторых работах были получены сходные результаты. RiecherRössler A. и соавт. изучали пациентов в рамках исследования EUFEST. Участвовали 74 пациента, не принимающие психотропные препараты

(52 мужчин и 22 женщины) – в 30 случаях (40,5%) отмечалась ГП, у 11 женщин (50%) и 19 мужчин (36,5%). У женщин повышение пролактина было более выражено [156]. В другом исследовании уровень пролактина измерялся у 43 пациентов в продромальном периоде шизофрении и у 26 пациентов с первым манифестным психотическим эпизодом без антипсихотической терапии. ГАН была выявлена у 26,5% пациентов в продромальном периоде шизофрении, и у 46,2% пациентов с первым манифестным психотическим эпизодом [24]. Существует предположение, что стресс-индуцированная ГП может служить триггером острой психотической симптоматики, так как ГП увеличивает синтез пролактин-ингибирующего фактора, сходного по строению с дофамином [122].

Механизмы, путем которых обострение психического расстройства способствует ГП, до конца не ясны, возможно, это связано с непосредственным влиянием психического расстройства на обмен нейромедиаторов в головном мозге. Вероятно, именно с этим фактом связана самопроизвольная нормализация пролактина после купирования острой психотической симптоматики.

3.5 Терапия каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Каберголин для коррекции ГАН получали 44 пациента. Досрочно прекратили терапию 6 пациенток, из них 4 ввиду некомплаентности, 2 – из-за субъективного ухудшения самочувствия, выразившегося в усилении тревоги, психо-эмоциональной лабильности. При этом психиатр, наблюдавший пациенток, не отметил ухудшения психического состояния. Два пациента принимали каберголин длительное время и прекратили лечение самостоятельно по причине неэффективности терапии. Из них у 1 пациентки оказалась неэффективной доза каберголина 2 мг в неделю, у 1 пациента – 2,5 мг. У 36 пациентов (3 мужчин, 33 женщин) удалось добиться нормализации пролактина, у 1 пациентки наступила беременность. Таким образом, при хорошей переносимости каберголина и достаточной комплаентности к лечению, нормализация уровня пролактина была достигнута у 95% пациентов.

Эффективная доза каберголина, позволяющая добиться нормализации пролактина, варьировала от 0,25 до 3 мг в неделю; ее медиана составила 0,5 [0,5-1,25] мг. Длительность приёма препарата для достижения эффекта варьировала от 4 до 44 недель, ее медиана составила 14 [4-22] недель. Суммарная продолжительность приёма препарата варьировала от 4 до 92 недель. В некоторых случаях лечение продолжалось после нормализации пролактина (например, при наличии пролактиномы, при планировании беременности).

У 17% пациентов клинический и лабораторный эффект был достигнут при приёме 0,25 мг каберголина в неделю, у 34% пациентов для достижения эффекта потребовалось 0,5 мг в неделю, у 9% пациентов - 0,75 мг в неделю, у 14% - 1,0 мг, у 3% - 1,25 мг, у 11% - 1,5 мг, у 6% - 1,75 мг, у 3% - 2,5 мг, у 3% - 3 мг. Эффективность различных доз каберголина при ГАН проиллюстрирована на рисунке 20.

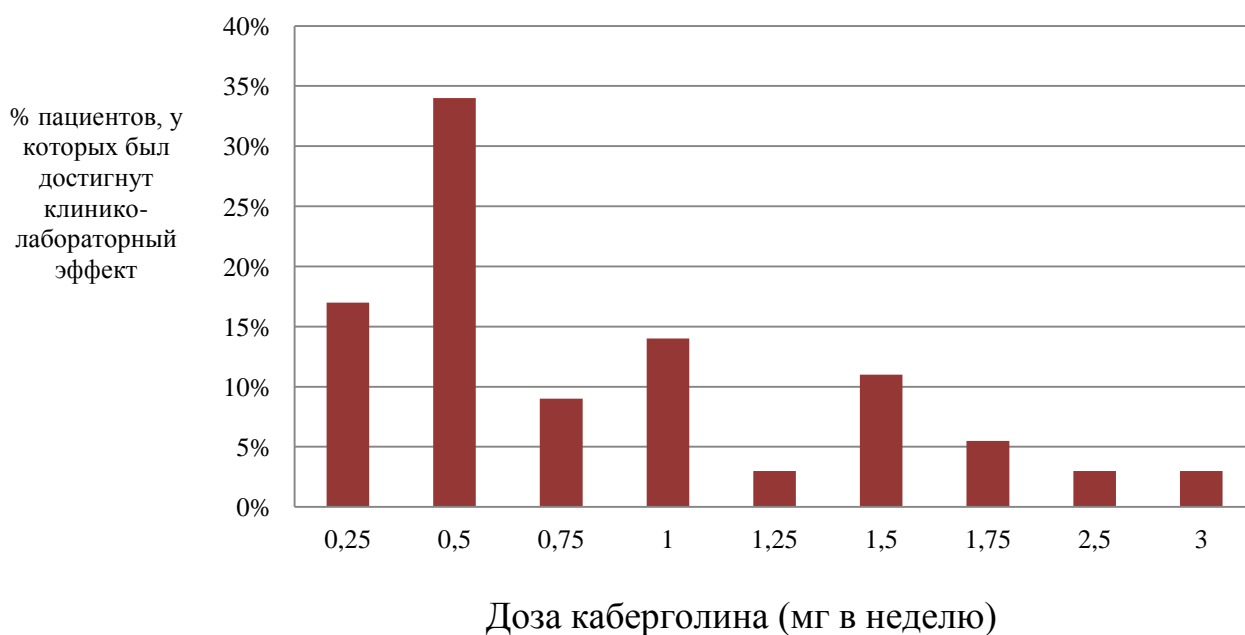


Рисунок 20. Клиничко-лабораторная эффективность различных доз каберголина в лечении ГАН.

У 37% пациентов для достижения эффекта потребовалась терапия в течение 4-8 недель. У 34% пациентов клиничко-лабораторный эффект наступил после 10-17 недель приёма каберголина, у 17% пациентов - через 22-25 недель терапии, у

11% - эффект наступил через 36-44 недели. После нормализации пролактина каберголин был отменён у 34 пациентов (3 мужчин, 31 женщина), 2 пациентки продолжали терапию по показаниям. Уровень пролактина оценивался через 3 месяца после прекращения лечения каберголином. У 10 пациенток (29%) отмечалась ГП в сочетании с возобновлением клинической симптоматики. Большинству пациенток с рецидивом ГАН каберголин был назначен повторно. Распределение больных по длительности терапии, необходимой для нормализации уровня пролактина, показано на рисунке 21.



Рисунок 21. Продолжительность терапии каберголином до достижения эффекта при ГАН

В группе пациентов, у которых удалось достичь нормализации пролактина, уровень пролактина до начала лечения составил 1730 мЕд/л [1240-2535], после завершения приёма каберголина – 272 мЕд/л [204-448] ($p < 0,001$) – рисунок 22.

У одной пациентки при проведении МРТ головного мозга выявлена аденома гипофиза размерами 4x13x6 мм. Пациентка длительное время (более 13 лет) страдала психическим расстройством и принимала нейролептики. Клиническая симптоматика ГАН появилась спустя несколько лет после начала психотропной терапии. Можно предположить, что в данном случае ГП на фоне приёма

нейролептиков привела к развитию аденомы гипофиза. Результаты лечения пациентки были исключены из окончательного статистического анализа и приводятся отдельно. Эффективная доза каберголина составила 2,75 мг в неделю, клинический и лабораторный эффект был достигнут через 52 недели терапии. Суммарная длительность приёма каберголина составила 92 недели. При контрольном МРТ головного мозга через 12 мес терапии каберголином аденома была прежних размеров. Учитывая размеры аденомы, стабильное психическое состояние, было решено продолжить приём каберголина в дозе 2,75 мг в неделю.

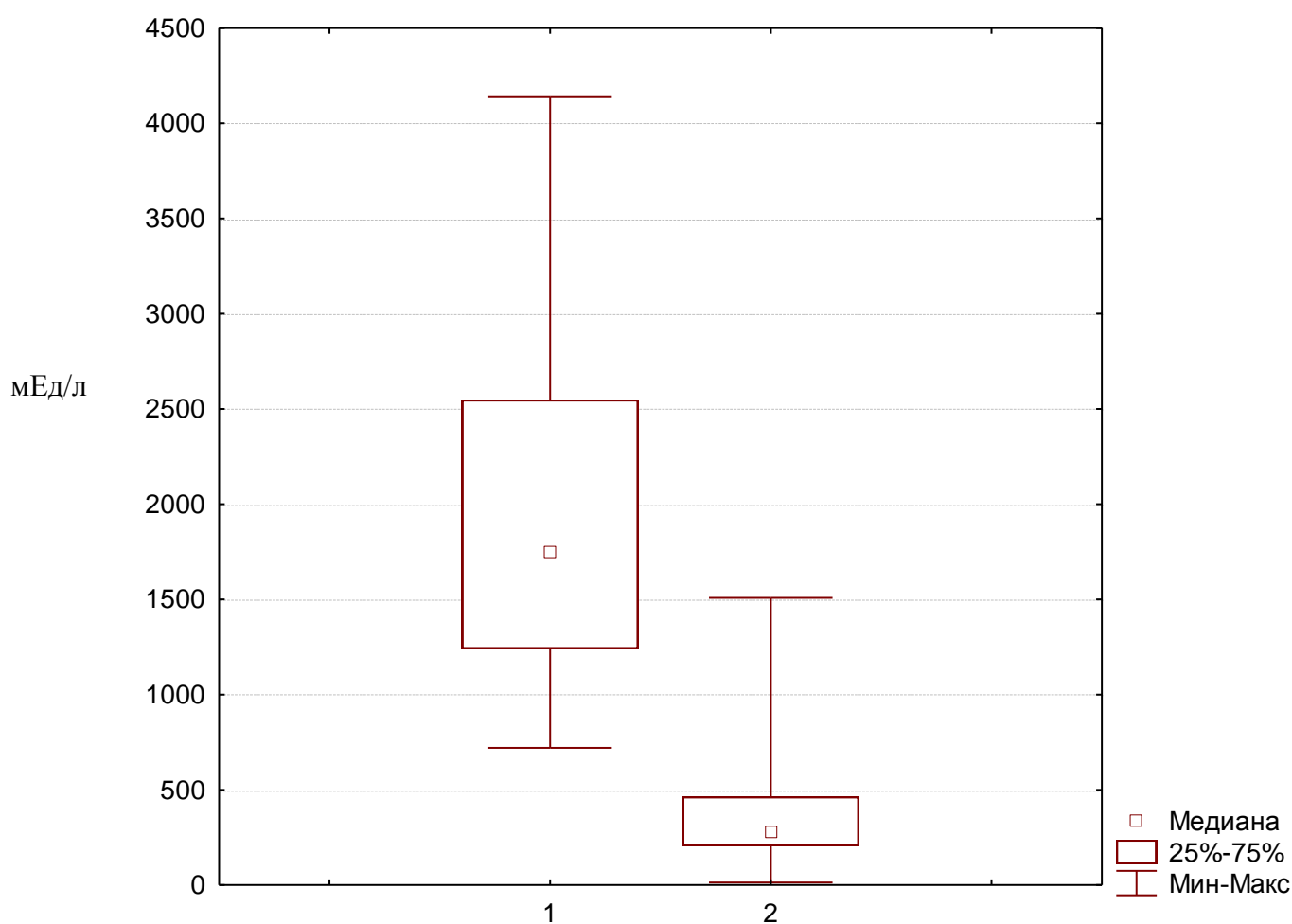


Рисунок 22. Уровень пролактина исходно (1) и после окончания приёма каберголина (2) для коррекции ГАН.

Для оценки клинической эффективности терапии каберголином была проанализирована группа пациентов, у которых удалось достичь нормализации уровня пролактина. В группе было 33 женщины. Нарушения менструального

цикла до начала терапии отмечались у 29 пациенток (87,9%): олигоменорея - у 16 пациенток (48%), аменорея - у 10 (30%), полименорея – у 2 (6%), дисменорея – у 1 (3%). После нормализации пролактина отмечалось значимое уменьшение частоты симптомов ГП: нарушения менструального цикла имели место у 5 пациенток (15%): олигоменорея - у 3 женщин (9%), аменорея – у 2 (6%). При сравнении частоты нарушений менструального цикла исходно и после нормализации пролактина различия были статистически значимыми ($p < 0,001$) – таблица 16. До начала лечения у 27 пациенток (84%) отмечалась галакторея, спонтанная - у 8 (25%), при пальпации молочных желез – у 19 (59%). После нормализации пролактина галакторея при надавливании на молочные железы сохранялась у 1 пациентки (3%); таким образом, лечение каберголином привело к значимому уменьшению частоты галактореи ($p < 0,001$).

Масса тела до начала приёма каберголина составила 65 [55-73] кг, после нормализации уровня пролактина она увеличилась до 68 [60-76] кг ($p = 0,0047$) – таблица 18.

Таблица 18. Клиническая симптоматика у пациентов с ГАН исходно, и после лечения каберголином.

Показатель	Исходно	После нормализации пролактина	P*
Частота нарушений менструального цикла (%)	87,9	15,0	$P < 0,001$
- олигоменорея	48	9	$P = 0,002$
- аменорея	30	6	НЗ
- полименорея	6	0	НЗ
- дисменорея	3	0	НЗ
Частота галактореи (%)	84	3	$P < 0,001$
- спонтанной	25	0	$P = 0,04$
- при надавливании	59	3	$P < 0,001$
Масса тела (кг) Медиана [1 и 3 квантили]	65 [55-73]	68 [60-76]	$P = 0,0047$

*(тест хи-квадрат для категориальных показателей, критерий Вилкоксона для количественных показателей)

У 2 пациенток (5%) на фоне приёма каберголина несколько усилилась тревога, психо-эмоциональная лабильность, ввиду чего препарат был отменён. В

остальных случаях лечение переносилось хорошо, в том числе при длительном приёме препарата, побочных эффектов не было отмечено. Госпитализаций в психиатрический стационар за время терапии не было.

В контрольной группе из 40 человек, у 15 (37,5%) за время наблюдения отмечалось обострение психического расстройства, которое потребовало госпитализации в психиатрический стационар. Таким образом, в группе пациентов, принимавших каберголин, было меньше обострений, чем в контрольной. Возможно, это связано с более низкой комплаентностью пациентов контрольной группы, ввиду чего они отказывались как от лечения каберголином, так и от регулярного приема психотропных препаратов.

При сравнении показателей качества жизни (опросник SF-36) у пациентов исходно и после нормализации пролактина, получены следующие данные – таблица 19.

Таблица 19. Показатели опросника SF-36 исходно и после коррекции ГАН каберголином.

Шкалы SF-36	Исходно Баллы, Медиана [25%-75%]	После нормализации пролактина Баллы, Медиана [25%-75%]	P*
PH' (физический компонент здоровья)	49,3 [42,4-54,6]	51,7 [47,1-54,4]	НЗ
MH' (психический компонент здоровья)	40,3 [33,9-50,3]	45,0 [36,7-53,4]	P=0,049
PF(физическое функционирование)	85 [75-90]	85 [70-95]	НЗ
RP (ролевое функционирование, обусловл. физическим состоянием)	72 [25-100]	72 [25-100]	НЗ
BP (интенсивность боли)	74 [52-100]	100 [62-100]	НЗ
GH (общее состояние здоровья)	61 [49,5-77]	66 [50-77]	НЗ
VT (жизненная активность)	50 [40-67,5]	57,5 [40-67,5]	НЗ
SF (социальное функционирование)	62,5 [50-87,5]	75 [56,3-100]	P=0,0062
RE (ролевое функционирование, обусловл. эмоциональным состоянием)	33 [0-100]	72 [33-100]	P=0,042
MH (психическое здоровье)	54 [48-74]	60 [40-76]	НЗ

*критерий Вилкоксона

Таким образом, нормализация пролактина у пациентов с ГАН

ассоциирована со значимым улучшением показателей качества жизни по шкалам социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и по психологическому компоненту здоровья. Социальное функционирование определяет степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Увеличение баллов по этой шкале означает улучшение социальной активности, и уменьшение ограничений, связанных с физическим или эмоциональным состоянием. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, оценивает степень, при которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Увеличение баллов по этой шкале свидетельствует об улучшении в выполнении повседневной работы, и об уменьшении ограничения, обусловленного эмоциональным состоянием.

При сравнении показателей опросника UKU получены следующие данные – таблица 20.

Таблица 20. Показатели опросника UKU исходно и после коррекции ГАН каберголином.

Шкалы UKU	Исходно Баллы, Медиана [25%-75%]	После нормализации пролактина Баллы, Медиана [25%-75%]	P*
UKU-сумма баллов	8 [6-9]	4,5 [2,5-7]	P=0,0014
UKU-1 (увеличение массы тела)	1 [0-2]	0,5 [0-1]	НЗ
UKU-2 (снижение массы тела)	0 [0-0]	0 [0-0]	НЗ
UKU-3 (нарушение менструального цикла по типу полименореи)	0 [0-1]	0 [0-0]	НЗ
UKU-4 (нарушение менструального цикла по типу олиго- аменореи)	2 [0-1]	1 [0-2]	P=0,04
UKU-5 (галакторея)	1 [1-1]	0 [0-1]	P<0,001
UKU-6 (усиление полового влечения)	0 [0-0]	0 [0-0]	НЗ
UKU-7 (снижение полового влечения)	1 [0-3]	0 [0-1]	P=0,028

UKU-8 (нарушение оргазма)	1 [0-3]	1 [0-1]	P=0,028
UKU-9 (вагинальная сухость)	0 [0-1]	0 [0-1]	НЗ

*(критерий Вилкоксона)

Следовательно, нормализация уровня пролактина у пациентов с ГАН ассоциирована с уменьшением баллов по следующим шкалам опросника UKU: шкале нарушения менструального цикла по типу олиго-аменореи (UKU-4), шкале галактореи (UKU-5), шкале ослабления сексуального влечения (UKU-7), шкале нарушения оргазма (UKU-8), суммарном количестве баллов. Снижение баллов свидетельствует об уменьшении выраженности данных побочных эффектов.

При сравнении показателей опросника PRSexDQ у пациентов исходно и после нормализации пролактина, достоверных различий получено не было – таблица 21.

Таблица 21. Показатели опросника PRSexDQ исходно и после коррекции ГАН каберголином.

Шкалы PRSexDQ	Исходно Баллы, Медиана [25%- 75%]	После нормализации пролактина Баллы, Медиана [25%-75%]	P*
PreQ – сумма баллов	6 [3-9]	4 [2-7]	НЗ
PreQ -1	1 [1-2]	1 [0-1,5]	НЗ
PreQ -2	1 [0-2]	1 [0-2]	НЗ
PreQ -3	1 [0-2]	1 [0-1]	НЗ
PreQ -4	1 [0-1]	1 [1-1]	НЗ
PreQ -5	1 [0-1]	1 [0-1]	НЗ

*(критерий Вилкоксона)

Таким образом, коррекция ГАН каберголином у больных психозами сопровождается значимым улучшением многочисленных аспектов, относящихся к репродуктивной и сексуальной сфере пациентов.

В данной работе у большинства пациентов лечение каберголином проводилось длительное время и в больших дозах, чем в других исследованиях [6, 54, 60, 152]. Использование малых доз каберголина в указанных

исследованиях объяснялось опасениями в отношении возможного обострения психического расстройства. Впервые проведено лечение каберголином дольше 6 месяцев (8 пациентов) и почти 12 месяцев (3 пациента). Это позволило более надежно оценить возможную частоту обострений психического расстройства на фоне приёма каберголина. Согласно полученным результатам, терапия ГАН каберголином является безопасной и не приводит к ухудшению течения психического расстройства – это совпадает с данными исследований, доступных в литературе [6, 54, 60, 89, 152].

В представленной работе впервые исследовался уровень биоактивного пролактина, что позволило исключить случаи макропролактинемии и оценить динамику биоактивного пролактина при лечении каберголином. Длительный период наблюдения позволил оценить динамику нарушений менструального цикла и массы тела у пациентов с ГАН при лечении каберголином. Кроме того, впервые оценивался уровень пролактина спустя 3 месяца после отмены каберголина и выявлялась частота рецидива ГАН.

Нами показано, что нормализация ГАН каберголином приводит к восстановлению регулярного менструального цикла – это совпадает с данными большинства публикаций [54, 130, 152]. В исследовании Cavallaro R. и соавт. использование каберголина у пациентов с ГАН оценивалось у 19 амбулаторных пациентов с шизофренией (6 мужчин и 13 женщин) в дозе 0,125-0,25 мг в неделю в течение 8 недель, при этом уровень пролактина нормализовался у 11 пациентов (58%). У 9 из 11 пациентов наряду с нормализацией пролактина отмечалось исчезновение симптомов, характерных для ГП [54]. Приём каберголина был безопасен и у 10 больных с ГАН, вызванной рисперидоном, которые принимали каберголин в дозе 0,125-0,25 мг в неделю в течение 16 недель, на фоне чего у 9 из 10 пациентов отмечалась нормализация пролактина и исчезновение симптомов ГП [152]. В другом исследовании Coronas S. и соавт. каберголин назначался 6 пациентам (4 женщинам и 2 мужчинам) в дозе 0,5-2 мг в неделю, продолжительность приёма препарата составила от 12 до 25 месяцев. Уровень

пролактина нормализовался у 4 пациентов, ухудшения психического состояния не отмечалось ни у кого из участников [60].

В представленном исследовании у пациентов с ГАН, получавших каберголин, масса тела увеличилась – вероятно, это связано с приёмом нейролептиков. Полученные результаты подтверждают факт, что ГАН не сопровождается увеличением массы тела и развитием ожирения. У пациентов, получающих нейролептики, увеличение веса, вероятно, связано с другими механизмами действия препаратов, помимо ГП. Впервые изучено влияние коррекции ГАН каберголином на показатели качества жизни, также оценивалось влияние на сексуальную функцию. В доступной литературе имеется только одна публикация Kalkavoura С. и соавт., где проводилось сходное исследование на большой группе пациентов. Было обследовано 80 больных (44 женщин, 36 мужчин) шизофренией с ГАН, принимавших каберголин в течение 6 месяцев. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от исходного уровня пролактина - меньше 50 нг/мл, 50-100 нг/мл, выше 100 нг/мл (верхний интервал нормы составлял 20 нг/мл у мужчин, и 25 нг/мл - у женщин). В первой группе суточная доза каберголина была 0,25 мг, во второй - 0,5 мг, в третьей - 1,0 мг. Отмечается, что уровень пролактина в ходе лечения значительно снизился с 73,3 ($\pm 46,8$) до 27,1 ($\pm 20,4$) нг/мл. Нормализация менструального цикла отмечалась у 31 женщин из 42. В ходе исследования проводилась оценка сексуальной функции с помощью опросника ASEX. Терапия сопровождалась значимым уменьшением суммарного балла ASEX и баллов по всем субшкалам, тогда как значимого изменения уровня половых гормонов не было выявлено. Ухудшения течения психического расстройства также не отмечалось ни в одном случае [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При скрининговом обследовании 244 пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики, была оценена распространённость ГАН, определены факторы риска развития ГАН в данной группе пациентов. Изучены особенности клинических проявлений ГАН и разработаны подходы к медикаментозной коррекции ГАН каберголином.

Определение пролактина в сыворотке крови проводилось независимо от наличия симптомов, характерных для ГП. Показано, что ГАН встречается у 53% пациентов обоего пола, у 64% женщин и 38% мужчин. Полученные нами результаты превышают показатели распространённости ГАН, которые сообщаются в литературе, вероятно, это связано с проведением нами сплошного скрининга на ГП.

Основным лабораторным показателем ГП является повышение уровня пролактина выше верхней границы лабораторного диапазона нормы. У обследованных нами больных с ГАН средний уровень биоактивного пролактина составил $1022,2 \pm 609$ (849,5; 540-1273) мЕд/л, при этом у женщин повышение биопролактина было более выражено - 1026 [662,6-1650] мЕд/л, чем у мужчин - 540 [454 - 732] мЕд/л. Данные гендерные закономерности, в целом, типичны и для других видов ГП, и объясняются, вероятно, большей физиологической чувствительностью женщин к веществам, стимулирующим секрецию пролактина.

Проблема природной молекулярной гетерогенности пролактина является в настоящее время одной из наиболее актуальных в эндокринологии. В связи с этим, нами был исследован молекулярный полиморфизм пролактина методом ПЭГ - преципитации у пациентов с ГАН. Феномен макропролактинемии отсутствовал у мужчин и встречался лишь у 5 из 89 женщин (6%). Таким образом, у пациентов с ГАН феномен макропролактинемии встречается намного реже, чем при идиопатической или опухолевой ГП (25%). Вероятно, низкая частота макропролактинемии у пациентов с ГАН объясняется кратковременным характером ГП.

Многофакторный анализ был выполнен с целью изучения независимого

влияния на биоактивный пролактин различных клинических и демографических признаков. Повышение пролактина у пациентов с психическими расстройствами, получающих психотропную терапию, может быть вызвано не только действием нейролептиков, но и влиянием основного заболевания на обмен нейромедиаторов головного мозга. В связи с этим, анализ проводился с учётом вида психического расстройства (заболевания шизофренического спектра, расстройства настроения, органические расстройства и другие) и его течения (острый приступ, хроническое течение, ремиссия, вялотекущее заболевание). Публикаций, где оценивается взаимосвязь ГАН с видом и течением психического расстройства, в доступной литературе представлено крайне мало. Известно, что повышение пролактина, помимо нейролептиков, могут также вызывать и других психотропные препараты, в частности трициклические антидепрессанты. При проведении многофакторного анализа учитывались все психотропные препараты, которые принимали пациенты – нейролептики, антидепрессанты, противосудорожные препараты, анксиолитики, препараты лития. Большинство клинических проявлений ГАН, в отличие от ГП опухолевого и идиопатического генеза, являются неспецифичными, и могут быть связаны с влиянием психического расстройства и психотропных препаратов. Независимая ассоциация между уровнем биоактивного пролактина и клиническими симптомами была определена в ходе многофакторного анализа.

Проанализированы демографические признаки, влияющие на распространённость ГАН; выявлено, что ГАН значительно чаще встречается у женщин, по сравнению с мужчинами. Мужчины с ГАН были значительно моложе, чем пациенты с нормальным уровнем пролактина - средний возраст мужчин с ГАН составил $30 \pm 6,5$ [24-36] лет, возраст пациентов с нормальным уровнем пролактина – $34 \pm 6,5$ [28-39]; данная ассоциация была подтверждена в ходе многофакторного анализа. Нами впервые показано, что у мужчин риск ГАН ассоциирован с молодым возрастом, при этом у женщин репродуктивного возраста частота ГАН не различалась в разные возрастные периоды, что совпадает с литературными данными. В проведённом нами исследовании вероятность ГАН не зависела от длительности психического расстройства как у мужчин, так и у

женщин.

Различные нейролептики сравнивались между собой по степени влияния на уровень пролактина, наряду с частотой ГАН при приёме того или иного нейролептика, рассчитывался показатель ОШ развития ГП по сравнению с галоперидолом. Были выделены три группы препаратов: в наибольшей степени повышающие пролактин (рисперидон, сульпирид и амисульприд), почти не влияющие на уровень пролактина (хлорпротиксен, флуфеназин, перфеназин и кветиапин), и нейролептики, вызывающие ГП существенно реже, чем препараты первой группы, и чаще, чем второй (оланзапин и клозапин).

Нейролептики анализировались как в виде монотерапии, так и в составе наиболее распространённых комбинаций, в доступной литературе анализ влияния комбинаций нейролептиков на уровень пролактина почти не представлен. Нами показано, что у женщин развитию ГАН способствует комбинация препаратов: галоперидол+клозапин; у мужчин - следующие комбинации нейролептиков: галоперидол+хлорпромазин и трифлуоперазин +хлорпротиксен.

Влияние нейролептиков на пролактин анализировалось отдельно у мужчин и у женщин. Нами показано, что многие нейролептики по-разному влияют на пролактин у мужчин и женщин. В частности у мужчин приём рисперидона в большей степени способствовал ГАН, чем у женщин. Тогда как у женщин приём тиоридазина, перициазина и трифлуоперазина ассоциирован с ГАН, в отличие от мужчин. У женщин ГАН также ассоциирована с приёмом комбинации нейролептиков: галоперидола + клозапина. У мужчин ГАН ассоциирована с приёмом следующих комбинаций препаратов: галоперидола + хлорпромазина, трифлуоперазина + хлорпротиксена.

Впервые показано, что обострение психического расстройства способствует ГП – как у мужчин, так и у женщин; причём данная связь не зависит от вида и числа принимаемых нейролептиков.

Исследование клинических симптомов ГАН выявило, что нередко данное заболевание протекает бессимптомно – у 60% мужчин и у 10% женщин, причём бессимптомное течение ГАН отмечается как при умеренно повышенном уровне

пролактина, так и при выраженной ГП. У пациентов с ГАН бессимптомное течение не связано с макропролактинемией, учитывая незначительную частоту данного феномена при ГАН. Распространённость бессимптомного течения ГАН значительно превышает аналогичный показатель при идиопатической или опухолевой ГП.

Проведен анализ клинической симптоматики ГАН у мужчин и женщин. У пациенток с ГАН значимо чаще встречались нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи, и галакторея, чем у женщин с нормальным уровнем пролактина. Таким образом, клинические проявления ГАН у женщин являются сходными с клиникой идиопатической или опухолевой ГП. Интересно, что в 90% случаев галакторея определялась только при надавливании на молочные железы, и являлась неожиданностью как для самой пациентки, так и для её лечащего врача. Этот факт подтверждает необходимость тщательного обследования молочных желёз у женщин, получающих нейролептики. У мужчин ГАН часто протекала бессимптомно, или проявлялась исключительно сексуальными нарушениями.

Шкала PRSexDQ является единственным валидизированным опросником для оценки сексуальных нарушений у пациентов с психическими расстройствами, получающих нейролептики. Данный опросник был использован нами для изучения влияния ГАН на сексуальную функцию, дополнительно также применялась шкала UKU. Ассоциация между ГАН и сексуальными нарушениями оценивалась в ходе многофакторного анализа, с учётом влияния на сексуальную функцию психического расстройства и психотропных препаратов. Показано, что у пациентов обоего пола ГАН ассоциирована с большим количеством баллов по шкалам опросников PRSexDQ и UKU, касающихся снижения полового влечения и ухудшения качества жизни из-за сексуальных нарушений. Помимо этого, у женщин ГАН ассоциирована с большим числом баллов по шкалам опросника PRSexDQ, касающихся трудностей в достижении оргазма и вагинальной сухости при половом контакте. У мужчин ГАН также ассоциирована с большим числом баллов по шкале опросника PRSexDQ о нарушении эрекции.

ГП опухолевого и идиопатического генеза часто ассоциирована с увеличением массы тела и ожирением. В нашем исследовании взаимосвязи между биоактивным пролактином и показателями ИМТ не выявлено ни у мужчин, ни у женщин. Увеличение массы тела при приёме нейролептиков, вероятно, связано с другими механизмами действия препаратов, помимо ГП.

Известно, что ГП идиопатического и опухолевого генеза приводит к гипогонадизму у пациентов обоего пола. В связи с этим, влияние ГАН на половые гормоны у пациентов, длительно принимающих нейролептики, является крайне актуальной проблемой. Нами исследована связь между ГАН и уровнем гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) у пациентов обоего пола; у женщин также оценивалась связь между биоактивным пролактином и эстрадиолом, у мужчин – между биоактивным пролактином и свободным тестостероном. У женщин с ГАН уровень эстрадиола был значимо ниже, чем у пациенток с нормальным пролактином. Кроме того, у женщин с ГАН значимо чаще отмечалось снижение эстрадиола, чем у больных без ГАН. Тем не менее, при проведении многофакторного анализа ассоциация между биопрولاктином и эстрадиолом у женщин не выявлена, взаимосвязь между ГАН и снижением эстрадиола, выявленная при однофакторном анализе, вероятно, обусловлена какими-то другими факторами. У мужчин связь между биоактивным пролактином, свободным тестостероном и гонадотропинами отсутствовала.

Влияние ГАН на качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось с помощью опросника SF-36. Показатели шкал опросника SF-36 значимо не различались у пациентов с ГАН и с нормальным уровнем пролактина – как у мужчин, так и у женщин.

Важно, что ГАН, вследствие клинических проявлений, может негативно влиять на комплаентность пациентов к терапии нейролептиками, и приводить к отказу от психотропной терапии. В связи с этим, коррекция ГАН является крайне актуальной проблемой в психиатрической практике. При этом психическое состояние пациента с ГАН далеко не всегда позволяет заменить нейролептик на другой препарат, в меньшей степени влияющий на уровень пролактина, или снизить его дозу. Вопрос,

насколько лечение АД является эффективным и безопасным у пациентов с психическими расстройствами, до настоящего времени оставался открытым.

Лечение ГП направлено на достижение нормальной концентрации биологически активного пролактина, восстановление менструального цикла и исчезновение галактореи у женщин, уменьшение выраженности сексуальных нарушений у пациентов обоего пола. Из группы АД нами был выбран препарат каберголин, так как он обладает наиболее удобным режимом приёма, что особенно важно у больных, принимающих большое количество психотропных препаратов.

Из обследованных нами пациентов медикаментозное лечение получали 44 пациента (4 мужчин и 40 женщин), при этом 6 пациенток прекратили терапию досрочно по причине некомплаентности и из-за субъективного ухудшения самочувствия. Контрольная группа из 40 пациентов с ГАН, отказавшихся от приёма каберголина, была сформирована.

Дозы каберголина, потребовавшиеся для нормализации уровня биоактивного пролактина варьировали от 0,25 мг до 3,0 мг в неделю; медиана и интерквартильный размах - 0,5 [0,5-1,25] мг. Длительность терапии каберголином для достижения эффекта варьировала от 4 до 44 недель, ее медиана составила 14 [4-22] недель. Впервые проведено лечение каберголином дольше 6 месяцев (8 пациентов) и почти 12 месяцев (3 пациента). Это позволило более надежно оценить возможную частоту обострений психического расстройства на фоне приёма каберголина. Нормализации пролактина удалось добиться у 36 пациентов (95%). Впервые исследована динамика биоактивного пролактина у пациентов с ГАН - уровень биопролактина до начала лечения был 1730 мЕд/л [1240-2535], после завершения приёма каберголина – 272 мЕд/л [204-448].

Длительный период наблюдения позволил оценить динамику нарушений менструального цикла и массы тела у пациентов с ГАН при лечении каберголином. Нормализация пролактина сопровождалась восстановлением менструального цикла и исчезновением галактореи у женщин. Коррекция ГАН каберголином не сопровождалась снижением веса и нормализацией массы тела.

Впервые оценивалось влияние коррекции ГАН каберголином на качество жизни пациентов. Показано, что коррекция ГАН с помощью каберголина сопровождалась значимым увеличением баллов в следующих шкалах опросника SF-36: социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психологический компонент здоровья. Терапия каберголином также сопровождалась уменьшением выраженности сексуальных нарушений – снижения полового влечения и нарушения оргазма.

Впервые исследовался уровень пролактина через 3 месяца после окончания приёма каберголина – для оценки возможного рецидива ГАН. При этом у 29% пациентов отмечался рецидив ГП.

Пациенты, получавшие каберголин, находились под наблюдением психиатра. У 5% пациентов отмечалось субъективное ухудшение психического состояния, при этом психиатр, наблюдавший данных больных, не выявил ухудшения психического состояния. Обострений психического расстройства, потребовавших госпитализации в стационар, не было ни в одном случае. Тогда как у 37,5% пациентов контрольной группы развилось обострение психического расстройства, которое потребовало госпитализации в психиатрический стационар. Согласно полученным результатам, терапия ГАН каберголином является безопасной и не приводит к ухудшению течения психического расстройства, в том числе и при длительном приёме препарата.

Таким образом, полученные в работе результаты обозначили ряд вопросов для дальнейшего научного изучения. В частности, исследование механизмов, которые лежат в основе взаимосвязи ГАН и обострения психического расстройства – ответ на данный вопрос представляет большой научный интерес. Другой неизученный вопрос – как влияет коррекция ГАН на течение и прогноз психического расстройства. В представленной работе отражено влияние коррекции ГАН на клиническую симптоматику, массу тела, качество жизни, сексуальную функцию, в основном, у женщин. Желательно также оценить влияние коррекции ГАН на клинические симптомы у мужчин.

Выводы

1. При обследовании методом сплошного скрининга гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков (ГАН), обнаруживается у большинства больных с психическими расстройствами (53%), что в 1,5 раза чаще, чем при обращаемости.
2. Распространённость феномена макропролактинемии при ГАН незначительна (4%), поэтому выполнять анализ крови на макропролактин у больных с ГАН нецелесообразно.
3. Группу риска ГАН составляют женщины репродуктивного возраста и мужчины моложе 35 лет. У женщин ГАН встречается чаще, и повышение пролактина более выражено, чем у мужчин.
4. Препараты, в наибольшей степени повышающие пролактин у пациентов обоего пола - рисперидон, сульпирид и амисульприд. Хлорпротиксен, флуфеназин, перфеназин, клозапин и кветиапин незначительно влияют на уровень пролактина. У женщин развитию ГАН также способствуют тиоридазин, перициазин, трифлуоперазин, и комбинация препаратов: галоперидол+клозапин; у мужчин - следующие комбинации нейролептиков: галоперидол+хлорпромазин и трифлуоперазин +хлорпротиксен.
5. Клинические симптомы ГАН у пациентов обоего пола сходны с типичной клиникой синдрома ГП, особенностей клинических проявлений ГАН не выявлено. Нормализация пролактина у женщин с ГАН каберголином приводит к исчезновению галактореи и восстановлению регулярного менструального цикла.
6. Согласно проведённому исследованию ГАН ассоциирована с сексуальными нарушениями у пациентов обоего пола, которые негативно влияют на качество жизни. Коррекция ГАН каберголином сопровождается значимым улучшением сексуальной функции.
7. Терапия ГАН каберголином позволяет достичь клинико-лабораторного эффекта в большинстве случаев. Эффективная доза каберголина у пациентов с ГАН составляет 0,5 [0,5-1,25] мг, продолжительность приёма для достижения эффекта - 14 [4-22] недель. После отмены каберголина эффект сохраняется у 71%

пациентов, у 29% возникает рецидив ГАН. Лечение ГАН каберголином не приводит к ухудшению течения психического расстройства даже при длительном применении данного препарата.

8. Коррекция ГАН каберголином сопровождается значимым улучшением следующих показателей качества жизни: социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием и психологического компонента качества жизни – в сравнении с исходными.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется исследовать уровень пролактина у женщин репродуктивного возраста и у мужчин моложе 35 лет, длительно получающих нейролептики. Определение уровня пролактина в крови рекомендуется проводить вне обострения психического расстройства на фоне поддерживающей терапии нейролептиками.

2. Коррекция ГАН может быть проведена с помощью изменения психотропной терапии врачом-психиатром с учётом психического состояния пациента и влияния нейролептиков на уровень пролактина.

3. В случае, когда невозможно изменить психотропную терапию, лечение ГАН может проводиться с помощью препаратов из группы АД вне обострения психического расстройства. Каберголин является эффективным и безопасным препаратом для коррекции ГАН. Стартовая доза каберголина у пациентов с ГАН составляет 0,5 мг в неделю, с последующим увеличением дозы на 0,5 мг в месяц под контролем уровня пролактина вплоть до его нормализации. При необходимости каберголин может назначаться на длительный срок наряду с психотропной терапией.

Приложение 1. Анкета оценки качества жизни SF-36.

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья (обведите одну цифру)

- Отличное..... 1
 Очень хорошее 2
 Хорошее..... 3
 Посредственное 4
 Плохое..... 5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад (обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад..... 1
 Несколько лучше, чем год назад..... 2
 Примерно так же, как год назад 3
 Несколько хуже, чем год назад 4
 Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограни- чивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполняли свою работу или другие. Дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
(обведите одну цифру)

- Совсем не мешало 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?
(обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а)..... 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную..... 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3

Сильно4
 Очень сильно5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям (обведите одну цифру).

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)? (обведите одну цифру)

Все время 1
 Большую часть времени..... 2
 Иногда..... 3
 Редко..... 4
 Ни разу..... 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5

в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение 2. Опросник оценки побочного действия нейролептиков (UKU - Udvalg for Kliniske Undersogelser scale).

Вариант 1. Для заполнения женщинами.

1. Отмечаете ли вы увеличение веса за прошедший месяц?

- Прибавка в весе за прошедший месяц отсутствует или сомнительна
- Имеется прибавка в весе на 1-2 кг за прошедший месяц
- Имеется прибавка в весе порядка 3-4 кг за прошедший месяц
- Имеется прибавка в весе больше 4 кг за последний месяц

2. Отмечаете ли вы потерю в весе за прошедший месяц?

- Потеря в весе за прошедший месяц отсутствует или сомнительна
- Имеется потеря в весе порядка 1-2 кг за прошедший месяц
- Имеется потеря в весе порядка 3-4 кг за прошедший месяц
- Имеется потеря в весе более 4 кг за прошедший месяц

3. Отмечаете ли вы нарушения менструального цикла - увеличение частоты или менструаций или количества менструальных выделений - за прошедшие 3 месяца?

- Увеличение частоты или интенсивности менструальных выделений в последние 3 мес отсутствует или сомнительно
- Менструальные выделения более интенсивные по сравнению с обычными, при этом интервал между менструациями не изменён
- Менструальные выделения происходят более часто и с большей интенсивностью, чем обычно
- Интервалы между менструациями и интенсивность менструальных выделений нерегулярны, кровопотери более частые и более интенсивные чем обычно

4. Отмечаете ли вы нарушения менструального цикла – менструации реже, и менее обильные, чем обычно - за последние 3 месяца?

- Снижение частоты или интенсивности менструальных выделений в последние 3 месяца отсутствует или сомнительно
- Менструальные выделения менее интенсивны по сравнению с обычными, при этом интервал между менструациями не изменён
- Менструальные выделения происходят реже и с меньшей интенсивностью, чем обычно
- В последние 3 месяца менструации отсутствовали

5. Замечали ли вы галакторею – выделение молочной жидкости из молочных желёз вне периодов кормления грудью?

- Галакторея отсутствует или сомнительная
- При надавливании на молочные железы
- Имеется галакторея, и причиняет некоторый дискомфорт
- Галакторея сильно выражена и причиняет существенный дискомфорт

6. Отмечали ли вы повышенное сексуальное влечение?

- Нет, не отмечала
- Сексуальное влечение слегка усилено, однако моим сексуальным партнёром воспринимается как естественное
- Я отмечаю отчётливое усиление влечения, вызывающее комментарии и вопросы у

сексуального партнёра

– Моё сексуальное влечение усилено настолько, что вызывает затруднение сексуальной жизни пациента с партнёром

7. Замечали ли вы ослабление сексуального влечения?

– Нет, моё сексуальное влечение такое же, как обычно

– Влечение слегка снижено, однако это не вызывает у меня дискомфорта

– Я замечаю отчётливое ослабление полового влечения и сексуальной активности, это вызывает у меня существенные проблемы

– Половое влечение и сексуальная активность крайне снижены, что я практически не веду половую жизнь

8. Отмечали ли вы нарушения оргазма?

– Нет, всё в порядке

– Достижение оргазма затруднено по сравнению с обычным и/или сопутствующие переживания слегка ослаблены

– Отчётливые изменения в способности достичь оргазма и/или нарушения полноценных сопутствующих переживаний. Эти изменений достигают такой степени, что очень меня беспокоят

– Оргазм бывает редко или отсутствует вовсе, и/или сопутствующие переживания существенно ослаблены

9. Отмечаете ли вы вагинальную сухость - отсутствие естественного увлажнения вагины при сексуальной стимуляции?

– Нет, не отмечаю

– Имеется незначительная сухость вагины при сексуальной стимуляции

– Отмечаю умеренно выраженную, вызывающую беспокойство сухость вагины при сексуальной стимуляции

– Сильно выраженная, вызывающая интенсивное беспокойство сухость вагины, затрудняющая половой акт или вызывающая потребность в использовании лубрикантов

Вариант 2. Для заполнения мужчинами.

1. Отмечаете ли вы увеличение веса за прошедший месяц?

– Прибавка в весе за прошедший месяц отсутствует или сомнительна

– Имеется прибавка в весе на 1-2 кг за прошедший месяц

– Имеется прибавка в весе порядка 3-4 кг за прошедший месяц

– Имеется прибавка в весе больше 4 кг за последний месяц

2. Отмечаете ли вы потерю в весе за прошедший месяц?

– Потеря в весе за прошедший месяц отсутствует или сомнительна

– Имеется потеря в весе порядка 1-2 кг за прошедший месяц

– Имеется потеря в весе порядка 3-4 кг за прошедший месяц

– Имеется потеря в весе более 4 кг за прошедший месяц

3. Отмечаете ли вы гинекомастию - увеличение размеров грудных желёз?

– Гинекомастия отсутствует или сомнительна

– Заметил, что грудные железы несколько увеличились в размерах

– Грудные железы отчётливо увеличились в размерах, однако это вызывает у меня только

при раздевании

– Гинекомастия очень сильно выражена, настолько, что представляет собой серьёзный косметический дефект даже в одежде

4. Отмечали ли вы галакторею – выделение молочной жидкости из грудных желёз?

– Галакторея отсутствует или сомнительная

– Выделения появляются только при надавливании на грудные железы

– Галакторея выражена умеренно и причиняет мне некоторый дискомфорт

– Галакторея сильно выражена и причиняет мне существенный дискомфорт

5. Отмечали ли вы повышенное сексуальное влечение?

– Нет, не отмечал

– Сексуальное влечение слегка усилено, однако моим сексуальным партнёром воспринимается как естественное

– Я отмечаю отчётливое усиление влечения, вызывающее комментарии и вопросы у сексуального партнёра

– Моё сексуальное влечение усилено настолько, что вызывает затруднение сексуальной жизни пациента с партнёром

6. Замечали ли вы ослабление сексуального влечения?

– Нет, моё сексуальное влечение такое же, как обычно

– Влечение слегка снижено, однако это не вызывает у меня дискомфорта

– Я замечаю отчётливое ослабление полового влечения и сексуальной активности, это вызывает у меня существенные проблемы

– Половое влечение и сексуальная активность крайне снижены, что я практически не веду половую жизнь

7. Отмечаете ли вы проблемы с эрекцией?

– Не отмечаю, всё в порядке

– Я заметил лёгкое снижение способности к возникновению и поддержанию эрекции

– Я заметил отчётливое снижение способности к возникновению и поддержанию эрекции

– У меня крайне редко возникает и сохраняется эрекция, или не возникает вообще

8. Отмечаете ли вы проблемы с эякуляцией (преждевременная эякуляция, эякуляция с задержкой)?

– Проблем с эякуляцией нет

– Мне немного труднее, чем обычно, контролировать эякуляцию, но меня это не беспокоит

– Мне заметно труднее контролировать эякуляцию, это вызывает у меня беспокойство

– Мне настолько сложно контролировать эякуляцию, что эта проблема стала определяющей в ходе полового акта, и в большей степени влияет на переживание оргазма

9. Отмечали ли вы нарушения оргазма?

– Нет, всё в порядке

– Достижение оргазма затруднено по сравнению с обычным и/или сопутствующие переживания слегка ослаблены

– Отчётливые изменения в способности достичь оргазма и/или нарушения полноценных сопутствующих переживаний. Эти изменений достигают такой степени, что очень меня беспокоят

– Оргазм бывает редко или отсутствует вовсе, и/или сопутствующие переживания существенно ослаблены

Приложение 3. Шкала сексуальных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами (PRSexDQ)

Вариант 1. Для заполнения женщинами.

1. **Отмечаете ли вы снижение полового влечения или снижение интереса к половой активности?**
 - Нет, всё в порядке
 - Небольшое снижение полового влечения, интерес несколько понижен
 - Умеренное снижение полового влечения, интерес понижен значительно
 - Сильное снижение полового влечения, интерес к половой активности практически отсутствует

2. **Отмечаете ли вы задержку в наступлении оргазма?**
 - Задержки нет, всё в порядке
 - Небольшая задержка в наступлении оргазма, мало заметная
 - Умеренная задержка, хорошо заметная
 - Оргазм сильно отсрочен, или не наступает

3. **Замечали ли вы, что вы не в состоянии достичь оргазма когда-либо с момента начала половой жизни?**
 - Никогда
 - Иногда, менее чем в 25% случаев
 - Часто – примерно в 25-75% случаев
 - Всегда или практически всегда – более чем в 75% случаев

4. **Отмечали ли вы какие-либо трудности, связанные с выделением вагинальной смазки когда-либо, с момента начала половой жизни?**
 - Никогда
 - Иногда, менее чем в 25% случаев
 - Часто – примерно в 25-75% случаев
 - Всегда или практически всегда – более чем в 75% случаев

5. **Как данные нарушения в сексуальной сфере на вас влияют?**
 - У меня нет сексуальных нарушений
 - Нарушения в сексуальной функции есть, но они меня не беспокоят
 - Нарушения в сексуальной функции влияют на мою жизнь довольно сильно, затрудняя отношения с половым партнёром. Однако я не собираюсь из-за этого прекращать приём лекарственных препаратов
 - Данные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, представляя серьёзную проблему. Из-за этой проблемы я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов.

Вариант 2. Для заполнения мужчинами.

1. **Отмечаете ли вы снижение полового влечения или снижение интереса к половой активности?**
 - Нет, всё в порядке
 - Небольшое снижение полового влечения, интерес несколько понижен
 - Умеренное снижение полового влечения, интерес понижен значительно
 - Сильное снижение полового влечения, интерес к половой активности практически отсутствует

отсутствует

2. Отмечаете ли вы задержку в наступлении эякуляции/оргазма?

– Задержки нет, всё в порядке

– Небольшая задержка в наступлении оргазма, мало заметная

– Умеренная задержка, хорошо заметная

– Оргазм сильно отсрочен, но эякуляция наступает

3. Замечали ли вы, что вы не в состоянии достичь эякуляции или оргазма когда-либо с момента начала половой жизни?

– Никогда

– Иногда, менее чем в 25% случаев

– Часто – примерно в 25-75% случаев

– Всегда или практически всегда – более чем в 75% случаев

4. Отмечали ли вы какие-либо трудности, с эрекцией когда-либо, с момента начала половой жизни?

– Никогда

– Иногда, менее чем в 25% случаев

– Часто – примерно в 25-75% случаев

– Всегда или практически всегда – более чем в 75% случаев

5. Как данные нарушения в сексуальной сфере на вас влияют?

– У меня нет сексуальных нарушений

– Нарушения в сексуальной функции есть, но они меня не беспокоят

– Нарушения в сексуальной функции влияют на мою жизнь довольно сильно, затрудняя отношения с половым партнёром. Однако я не собираюсь из-за этого прекращать приём лекарственных препаратов

– Данные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, представляя серьёзную проблему. Из-за этой проблемы я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Авруцкий Г.Я. - Биологическая терапия психических заболеваний – М.: Медицина, 1975 С. 142.
2. Андреев Б.В. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: итоги и перспективы // Психиатрия и психофармакотерапия - 2005 - №3. – С. 15-22.
3. Арана Д., Розенбаум Д. - Руководство по психофармакологии - М.: Издательство Бином, 2004 С. 118.
4. Бармина И.И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика, тактика ведения// Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук –2009– С. 3.
5. Гончаров Н.П., Добрачёва А.Д., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. Технология определения изоформ пролактина при диагностике гиперпролактинемии: Пособие для врачей и врачей-лаборантов (под ред. И.И.Дедова) - М.: Адамантъ, 2011 – С. 8.
6. Горобец Л.Н. - Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия – М.: Медпрактика-М, 2007 С.55.
7. Дедов И.И. - Ожирение: Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей (под ред. Дедов И.И., Мельниченко Г.А.) – М.: Медицинское информационное агентство, 2006 С. 452.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю., Рожинская Л.Я. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения // Проблемы эндокринологии – 2013 - № 6 - С.19.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. - Синдром гиперпролактинемии - М.-Тверь: Триада, 2004 С.165.
10. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю. Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия // Российский вестник акушера-гинеколога – 2013 - № 6 - С. 45.
11. Дмитриева Т.Б. - Клиническая психиатрия: перевод с англ. – М.: ГЭОТАР Медиа, 1998 С. 112.

12. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? // Социальная и клиническая психиатрия - 2010 - № 2 - С. 6.
13. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей - М.: 2007 – С.56.
14. Новик А.А., Ионова Т.И. - Руководство по исследованию качества жизни в медицине - М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002 - С.118.
15. Психиатрия: национальное руководство// под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 – С.774.
16. Abbas M.J., Liddle P.F. Olanzapine and food craving: a case control study // Hum Psychopharmacol - 2013 - Vol. 28 - P. 97-101.
17. Aichhorn W., Whitworth A.B., Weiss E.M., Hinterhuber H., Marksteiner J. Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics. // Nervenarzt - 2007 – Vol.78 – P. 45-52.
18. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C., Weiden P.J. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis// Am J Psychiatry - 1999 - Vol.156 – P.1686-96.
19. Alves Nunes L.V., Moreira H.C., Razzouk D., Vargas Nunes S.O., De Jesus Mari J. Strategies for the Treatment of Antipsychotic-Induced Sexual Dysfunction and/or Hyperprolactinemia Among Patients of the Schizophrenia Spectrum: A Review //Journal of Sex & Marital Therapy - 2012 – Vol.38 – P.281–301.
20. Anand V.S. Clomipramine-induced galactorrhoea and amenorrhoea// Br J Psychiatry - 1985 – Vol.147 – P.87-8.
21. Argo T.R., Carnahan R.M., Perry P.J. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug // Pharmacotherapy - 2004 – Vol.24 – P.212-28.
22. Arlington V.A. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Schizophrenia: American Psychiatric Association - 2004 – Vol.6 - P.14-16.

23. Ashton A.K., Longdon M.C. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants // *Am J Psychiatry* - 2007 – Vol.164 – P.1121-2.
24. Aston J., Rechsteiner E., Bull N., Borgwardt S., Gschwandtner U., Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis – not only due to antipsychotics // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* - 2010 – Vol.34 – P.1342–1344.
25. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E., Canatan H., Gecici O. Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol // *Archives of Medical Research* - 2002 - Vol.33 – P.562-565.
26. Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: Focus on recent evidence. // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* - 2008 – Vol.23 – P.201–209.
27. Baptista T., Kin N.M., Beaulieu S., deBaptista E.A. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives // *Pharmacopsychiatry* - 2002 - Vol.35 – P.205-19.
28. Baptista T., Lacruz A., de Mendoza S., Mendoza Guillón J. M., Silvera R., Angeles F., Mendoza M. T., Hernández L. Body weight gain after administration of antipsychotic drugs: correlation with leptin, insulin and reproductive hormones // *Pharmacopsychiatry* – 2000 – Vol.33 – P.81-88.
29. Baptista T., Lacruz A., Meza T., Contreras Q., Delgado C., Mejías M.A., Hernández L. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? // *Can J Psychiatry* - 2001 -Vol.46 – P.829-34.
30. Baptista T., Reyes D., Hernandez L. Antipsychotic Drugs and Reproductive Hormones: Relationship to Body Weight Regulation // *Pharmacology Biochemistry and Behavior* – 1999 – Vol.62 – P.409–417.
31. Bargiota S.I., Bonotis K.S., Messinis I.E., Angelopoulos N.V. The Effects of Antipsychotics on Prolactin Levels and Women's Menstruation // *Schizophr Res Treatment* - 2013 – Vol.2 – P.10.

32. Barszcz Z., Mucha S., Rabe-Jablonska J. The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine // *Psychiatr Pol* - 2008 - Vol.42 – P.595-607.
33. Beau Y., Guillard P. (1980). Essai de traitement par la bromocriptine des effets secondaires endocriniens des traitements psychotropes [Trial therapy with bromocriptine of secondary endocrine effects after psychotropic treatment] // *Annales Medico-Psychologiques* – 1980 – Vol.138 – P.179–186.
34. Ben-Johnathan N., Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor // *Endocrine reviews* - 2001 – Vol.22 – P.15-19.
35. Bergemann N., Mundt C., Parzer P., Jannakos I., Nagl I., Salbach B., Klinga K., Runnebaum B., Resch F. Plasma concentrations of estradiol in women suffering from schizophrenia treated with conventional versus atypical antipsychotics // *Schizophr Res* - 2005 - Vol.73 – P.357-66.
36. Besnard I., Auclair V., Callery G., et al. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: Physiopathology, clinical features and guidance // *Encephale* - 2014 - Vol.40 – P.86-94.
37. Bhatia S.C., Bhatia S.K., Bencomo L. Effective treatment of venlafaxine-induced noncyclical mastalgia with bromocriptine // *J Clin Psychopharmacol* - 2000 – Vol.20 – P.590-1.
38. Bleakly S., Weatherill M. Treatments for patients with schizophrenia // *Pharmaceutical Journal* - 2009 – Vol.283 – P.101-104.
39. Bobes J., Garcia-Portilla J., Rejas J., Hernandez M., Garcia-Garcia M., Rico-Villadermos F., Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study // *Journal of Sex & Marital Therapy* - 2003 – Vol.29 – P.125–147.
40. Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Pharmacotherapy* - 2009 - Vol.29 – P.64-73.

41. Bozzolo M., Haefeli W.E., Noll G., Luscher T.F. Drug-induced hyperprolactinemia and galactorrhea // *Schweiz Rundsch Med Prax* - 1992 –Vol.81 – P.1511-3.
42. Breier A.F., Malhotra A.K., Tung-Ping S., et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side-effects, and neuroendocrine response // *Am J Psychiatry* - 1999 – Vol.156 – P.294-8.
43. Briggs A., Wild D., Lees M., Reaney M., Dursun S., Parry D., Mukherjee J. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation // *Health and Quality of Life Outcomes* - 2008 – Vol.6 – P.105.
44. Brown W.A., Laughren T.P. Tolerance to the prolactin-elevating effect of neuroleptics // *Psychiatry Res* - 1981 - Vol.5 – P.317-22.
45. Bushe C., Shaw M. Prevalence of hyperprolactinaemia in a naturalistic cohort of schizophrenia and bipolar outpatients during treatment with typical and atypical antipsychotics // *J Psychopharmacol* - 2007 - Vol.21 – P.768-73.
46. Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia // *J Psychopharmacol* - 2008 – Vol.22 – P.46.
47. Bushe C., Sniadecki J., Bradley A.J., Poole Hoffmann V. Comparison of metabolic and prolactin variables from a six-month randomised trial of olanzapine and quetiapine in schizophrenia // *J Psychopharmacol* - 2010 – Vol.24 – P.1001-9.
48. Bushe C., Yeomans D., Floyd T., Smith S.M. Categorical prevalence and severity of hyperprolactinaemia in two UK cohorts of patients with severe mental illness during treatment with antipsychotics // *J Psychopharmacol* - 2008 - Vol.22 – P.56-62.
49. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V., Eudicone J.M., Whitehead R., Baker R.A. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study // *Schizophr Res* - 2009 - Vol.107 – P.218-22.

50. Byerly R. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study // *Schizophr Res* - 2009 - Vol.107 – P.218-22.
51. Calne D.B., Williams A.C., Neophytides A. Long-term treatment of Parkinsonism with bromocriptine // *Lancet* - 1978 – Vol.1 – P.735-738.
52. Canuso C., Goldstein J., Wojcik J., Dawson R., Brandman D., Klibanski A., Schildkraut J., Green A. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Psychiatry Research* - 2002 – Vol.111 – P.11–20.
53. Carvalho M., Gois C. Hyperprolactinemia in mentally ill patients // *Acta Med Port* - 2011 - Vol.24 – P.1005-12.
54. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S.M., Lattuada E., Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // *J Clin Psychiatry* - 2004 - Vol.65 – P.187-90.
55. Chang C.K. et al. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* – 2010 – Vol.4 – P.1495-9.
56. Chang S.C., Chen C.H., Lu M.L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen Hosp Psychiatry* - 2008 - Vol.30 – P.378-80.
57. Charney D.S., Nestler E.J., Bunney B.S. Principles of the pharmacotherapy of schizophrenia // *Neurobiology of mental illness* – 1999 – Vol.1 – P.274.
58. Chen H., Qian M., Shen X., Yang S., Yang J., Song J., Fei X., Tao B. Risk factors for medication-induced amenorrhea in first-episode female Chinese patients with schizophrenia treated with risperidone // *Shanghai Arch Psychiatry* - 2013 - Vol.25 – P.40-7.
59. Coker F., Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs* – 2010 – Vol.24 – P.564-571.
60. Coronas R., Cobo J., Gimenez-Palop O., Ortega E., Marquez M. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics // *Curr Drug Saf* - 2012 - Vol.7 – P.92-8.

61. David S., Taylor C., Kinon B., Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia // *Clin Ther* - 2000 - Vol.22 – P.1085-96.
62. Dorevitch A., Aronzon R., Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia // *Acta Obstet Gynecol Scand* - 1991 – Vol.70 – P.375-376.
63. Do-Un J., Young-Soo S., Jae-Hoon P., Chi-Young J., Robert R., Deanna L., Joo-Cheol S. The prevalence of hyperprolactinemia after long-term haloperidol use in patients with chronic schizophrenia // *Journal of Clinical Psychopharmacology* - 2005 – Vol.25 – P.14-16.
64. Durst R., Dorevitch A., Ghinea C. et al. Bromocriptine-associated postpartum psychotic exacerbation // *Harefuah* – 1990 – Vol.118 – P.203-204.
65. Eberhard J., Lindstrom E., Holstad M., Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders // *Acta Psychiatr Scand* - 2007 - Vol.115 – P.268-76.
66. Ersoz H., Onde M.E., Terekeci H., Kurtoglu S., Tor H. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia // *International J of Andrology* – 2002 – Vol.25 – P.312-316.
67. Fitzgerald P., Dinan T.G. Prolactin and dopamine: what is the connection? // *Journal of Psychopharmacology* – 2008 – Vol.22 – P.12–19.
68. Fowlie S., Burton J. Hyperprolactinaemia and nonpuerperal lactation associated with clomipramine [letter] // *Scott Med J* – 1987 – Vol.32 – P.52.
69. Frighi V., Stephenson M.T., Morovat A., Jolley I.E., Trivella M., Dudley C.A., Anand E., White S.J., Hammond C.V., Hockney R.A., Barrow B., Shakir R., Goodwin G.M. Safety of antipsychotics in people with intellectual disability // *The British Journal of Psychiatry* 2011 – Vol.199 – P.289–295.
70. Frye P.E., Pariser S.F., Kim M.H. et al. Bromocriptine associated with symptom exacerbation during neuroleptic treatment of schizoaffective schizophrenia // *J Clin Psychiatry* – 1982 – Vol.43 – P.252-253.

71. Gefvert O., Bergstrom M., Langstrom B., et al. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (seroquel) in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology* - 1998 – Vol.135 – P.119-26.
72. Gerald A.M. Prolactin elevation with antipsychotic medication: mechanisms of action and clinical consequences // *J Clin Psychiatry* – 2002 – Vol.63 – P.56-62.
73. Goldstein J., Jeffrey M. Quetiapine fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic // *Drugs of Today* – 1999 – Vol.35 – P.193-210.
74. Goodnick P.J., Rodriguez L., Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels // *Expert Opin Pharmacother* - 2002 - Vol.3 – P.1381-91.
75. Grootens K.P., van Veelen N.M., Peuskens J., Sabbe B.G., Thys E., Buitelaar J.K., Verkes R.J., Kahn R.S. Ziprasidone vs olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial // *Schizophr Bull* - 2011 - Vol.37 – P.352-61.
76. Gupta A., Dadheech G., Yadav D., Sharma P., Gautam S. Metabolic issues in schizophrenic patients receiving antipsychotic treatment // *Indian J Clin Biochem* - 2014 - Vol.29 – P.196-201.
77. Haddad P., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs* – 2004 – Vol.64 – P.2291-314.
78. Hamner M., Arvanitis L., Miller B., Link C., Hong W. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel (ICI 204,636) // *Psychopharmacol Bull* - 1996 – Vol.32 – P.107-10.
79. Holt R.I., Peveler R.C. Obesity, serious mental illness and antipsychotic drugs // *Diabetes ObesMetab* – 2009 – Vol.11 – P.665-79.
80. Howard L., Kirkwood G., Leese M. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia // *Br J Psychiatry* – 2007 – Vol.190 – P.129–134.
81. Howes O.D., Wheeler M.J., Pilowsky L.S., Landau S., Murray R.M., Smith S. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder // *J Clin Psychiatry* - 2007 – Vol.68 – P.361-7.

82. Hummer M., Malik P., Gasser R., Hofer A., Kemmler G., Naveda R., Rettenbacher M., Fleischacker W. Osteoporosis in patients with schizophrenia // *Am J Psychiatry* – 2005 – Vol.162 – P.162–167.
83. Jakovljevic M., Pivac N., Mihaljevic-Peles A., Mustapic M., Relja M., Ljubicic D., Marcinko D., Muck-Seler D. The effects of olanzapine and fluphenazine on plasma cortisol, prolactin and muscle rigidity in schizophrenic patients: a double blind study // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* - 2007 – Vol.31 – P.399–402.
84. Johnsen E., Kroken R., Abaza M., Olberg H., Jorgensen H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey // *J Clin Psychopharmacol* - 2008 - Vol.28 – P.686-90.
85. Johnsen E., Kroken R., Løberg E., Kjelby E., Jørgensen H. Sexual Dysfunction and Hyperprolactinemia in Male. Psychotic Inpatients: A Cross-Sectional Study// *Advances in Urology* - 2011 – Vol.6 – P.2-8.
86. Johnson G.F., Hunt G.E. The effect of thioridazine on prolactin levels in acutely schizophrenic patients: challenge-dose and steady-state levels // *Aust N Z J Psychiatry* - 1980 - Vol.14 – P.127-31.
87. Jones R.B., Luscombe D.K., Groom G.V. Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine // *Postgrad Med J* - 1977 – Vol.53 – P.166-171.
88. Kahn S., Wolfgang Fleischhacker W., Boter H., Davidson M., Vergouwe Y., Keet I., Gheorghe M., Rybakowski J., Galderisi S., Libiger J., Hummer M., Dollfus S. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial // *Lancet* – 2008 – Vol.371 – P.1085–97.
89. Kalkavoura C., Michopoulos I., Arvanitakis P., et al. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients // *Exp Clin Psychopharmacol* – 2013 – Vol.21 – P.332-41.
90. Kanba S., Kawasaki H., Ishigooka J., Sakamoto K., Kinoshita T., Kuroki T. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole for the

treatment of acute manic or mixed episodes in Asian patients with bipolar I disorder (the AMAZE study) // *World J Biol Psychiatry* - 2012 – Vol.30 – P.6-12.

91. Kaneda Y. The impact of prolactin elevation with antipsychotic medications on subjective quality of life in patients with schizophrenia // *Clin Neuropharmacol* - 2003 - Vol.26 – P.182-4.

92. Kaneda Y., Fujii A., Yamaoka T., Morimoto T., Nagamine I. Neither gynecomastia nor galactorrhea is a common side effect of neuroleptics in male patients // *Neuro Endocrinol Lett* – 2000 – Vol.21 – P.447-451.

93. Kapur S., Langlois X., Vinken P. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* – 2002 – Vol.302 – P.1129-34.

94. Kasper S. Sertindole: safety and tolerability profile // *Int J Psychiatry Clin Pract* - 2002 – Vol.6 – P.27-32.

95. Kayath M.J., Lengyel A.M., Vieira J.G. Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma // *Brazil J Med Biol Res* – 1993 – Vol.26 – P.933–941.

96. Keck J., Marcus R., Tourkodimitris S., Ali M., Liebeskind A., Saha A., Ingenito G.; Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania // *Am J Psychiatry* - 2003 – Vol.160 – P.1651-8.

97. Keller R., Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia // *Neurol Sci* – 2002 – Vol.23 – P.233-5.

98. Kim E.Y., Kim S.H., Lee N.Y., Jung D.C., Kim Y.S., Ahn Y.M. Relationship between prolactin levels and subjective endocrine-related adverse effects in patients with schizophrenia receiving long-term treatment with amisulpride // *Pharmacopsychiatry* - 2012 - Vol.45 – P.57-63.

99. Kinon B., Gilmore J., Liu H., Halbreich U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials // *Psychoneuroendocrinology* – 2003 – Vol.28 – P.69-82.

100. Kinon B., Gilmore J., Liu H., Halbreich U. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone // *Psychoneuroendocrinology* - 2003 – Vol.28 – P.55-68.
101. Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N., Makita K., Yagi G., Kashima H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia // *J Clin Psychiatry* - 2008 - Vol.69 – P.385-91.
102. Kleinberg D., Davis J., de Coster R. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone // *J Clin Psychopharmacol* – 1999 – Vol.19 – P.57–61.
103. Knegteringa H., Boscha R., Casteleina S., Bruggemana R., Sytemaa S. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? // *Psychoneuroendocrinology* – 2008 – Vol.33 – P.711–717.
104. Knegtering R., Castelein S., Bous H., van der Linde J., Bruggeman R., Kluiters H., van den Bosch R. J. A Randomized Open-Label Study of the Impact of Quetiapine Versus Risperidone on Sexual Functioning // *Journal of Clinical Psychopharmacology* - 2004 – Vol.24 – P.56-61.
105. Knegtering H., Van den Bosch R., Castelein S., Bruggeman R., Sytema S., Van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? // *Psychoneuroendocrinology* - 2008 – Vol.33 – P.711–717.
106. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S., Kluiters H., van den Bosch R.J. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology* – 2003 – Vol.28 – P.109–123.
107. Komossa K., Rummel-Kluge C., Schwarz S., Schmid F., Hunger H., Kissling W., Leucht S. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev* - 2011 – Vol.19 – P.118-123.
108. Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Duggan L., Kissling W., Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev* - 2010 - Vol.17 - P.12-15.
109. Konarzewska B., Wołczyński S., Szulc A., Galińska B., Popławska R., Waszkiewicz N. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones,

- psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia // *Psychoneuroendocrinology* - 2009 - Vol.34 – P.129-39.
110. Kopecek C., Bares M.M., Horacek J., Mohr P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants or anxiolytics is associated with hyperprolactinemia // *Neuro Endocrinol Lett* – 2006 – Vol.27 – P.803–806.
111. Kovacs L., Kovacs G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics // *Neuropsychopharmacol Hung* - 2006 – Vol. – P.61-6.
112. Krysiak R., Okopiech B., Herman Z.S. Verapamil-induced hyperprolactinemia - a case report // *Pol Arch Med Wewn* – 2005 – 113 – P.155-8.
113. Kuppuswami Shivakumar A.M., Williamson R.J., McAllister V., O'Keane V., and Aitchison K.J. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J Psychopharmacol* – 2008 – Vol.22 – P.244.
114. Kuruvilla A., Peedicayil J., Srikrishna G., Kuruvilla K., Kanagasabapathy A.S. A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females // *Clin Exp Pharmacol Physiol* – 1992 – Vol.19 – P.603–6.
115. Kuruvilla A., Srikrishna G., Peedicayil J., Kuruvilla K., Kanagasabapathy A.S. A study on serum prolactin levels in schizophrenia: correlation with positive and negative symptoms // *Int Clin Psychopharmacol* – 1993 – Vol.8 – P.177-9.
116. Lambert M., Conus P., Eide P., Mass R., Karow A., Moritz S., et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence // *Eur Psychiatry* – 2004 –Vol.19 – P.415–422.
117. Laumann E. O., Paik A., Posen R. C. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors // *JAMA* – 1999 – Vol.281 – P.537–554.
118. 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 and Clinical Neurosciences* - 2010 - Vol. 64 – P.19-27.
119. Lieberman J.A. Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic // *CNS Drugs* – 2004 – Vol.18 – P.251-67.

120. Lingjaerde O., Ahlfors U., Bech P., et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl* - 1998 – Vol.334 – P.1-100.
121. Lipper S. Psychosis in patient on bremocriptine and levodopa with carbidopa // *Lancet* – 1976 – Vol.2 – P.571-572.
122. Low W.J. Neuroendocrinology // In *Williams Textbook of Endocrinology* (ed. H. M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky and P. R. Larsen), 2008 P.85–295.
123. Luciano A.A., Sherman B.M., Chapler F.K., Hauser K.S., Wallace R.B. Hyperprolactinemia and contraception: a prospective study // *Obstet Gynecol* - 1985 – Vol.65 – P.506–510.
124. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics—a review // *Hum Psychopharmacol* - 2010 – Vol.25 – P.281-97.
125. Magharious W., Goff D.C., Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia // *Psychiatry Res* - 1998 - Vol.77 – P.159-66.
126. Mahasuar R., Majhi P., Ravan J.R. Euprolactinemic galactorrhea associated with use of imipramine and escitalopram in a postmenopausal woman // *Gen Hosp Psychiatry* - 2010 - Vol.32 – P.341.
127. Majumdar A., Mangal N.S. Hyperprolactinemia // *J Hum Reprod Sci* - 2013 - Vol.6 – P.168-75.
128. Malik P., Kemmler G., Hummer M., Riecher-Roessler A., Kahn R.S., Fleischhacker W.W.; and the EUFEST Study Group. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial // *J Clin Psychopharmacol* - 2011 - Vol.31 – P.274-80.
129. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia // *Clin Pharm* - 1992 – Vol.11 – P.851-856.
130. Matsuoka I., Nakai T., Miyake M., Hirai M., Ikawa G. Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence // *Journal of Psychiatry & Neurology* – 1986 – Vol.40 – P.639–646.

131. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *J Clin Psychiatry* – 2005 – Vol.66 – P.761-7.
132. Melkersson K., Berinder K., Hulting A.L. Effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on anthropometric measures, insulin sensitivity and lipid profile in patients with schizophrenia or related psychoses // *Neuro Endocrinol Lett* - 2011 – Vol.32 – P.428-36.
133. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., and Wass J.A. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin. Endocrinol. Metab* - 2011- Vol.96 – P.273-288.
134. Meltzer H.Y., Fang V.S. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients // *Arch Gen Psychiatry* - 1976 - Vol.33 – P.279-86.
135. Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J., et al. Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans // *Adv Biochem Psychopharmacol* – 1982 – Vol.32 - P. 303-16.
136. Meltzer H.Y., Piyakalmala S., Schyve P., et al. Lack of effect of tricyclic antidepressants on serum prolactin levels // *Psychopharmacology (Berl)* - 1977 – Vol.51 – P.185-7.
137. Mendelson J.H., Mello N.K., Teoh S.K., Ellingboe J., Cochlin J. Cocaine effects on pulsatile secretion of anterior pituitary, gonadal, and adrenal hormones // *J Clin Endocrinol Metab* – 1989 – Vol.69 – P.1256–1260.
138. Mir A., Shivakumar K., Williamson R.J., McAllister V., O'Keane V., Aitchison K.J. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study // *J Psychopharmacol* - 2008 - Vol.22 – P.244-53.
139. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *J Clin Psychiatry* - 2004 - Vol.65 – P.1607-18.
140. Molitch M. Medication-Induced Hyperprolactinemia // *Mayo Clin Proc* – 2005 – Vol.80 – P.1050-1057.

141. Montejo A. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology* – 2008 – Vol.18 – P.109–115.
142. Montejo A.L., Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders // *Journal of Sex & Marital Therapy* - 2008 - Vol.34 - P.227-239.
143. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M., Kohegyi E., Fulmer J., Seamonds B., Josiassen R. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment // *J Clin Psychiatry* - 2004 - Vol.65 – P.1491-8.
144. Moore B.J., Gerardo-Gettens T., Horwitz B.A., Stern J.S. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat // *Brain Res Bull* – 1986 – Vol.17 – P.563-569.
145. Nakonezny P., Byerly M., Rush A. The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine // *J Sex Marital Ther* - 2007 - Vol.33 – P.203-16.
146. Neovius M., Eberhard J., Lindström E., Levander S. Weight development in patients treated with risperidone: a 5-year naturalistic study // *Acta Psychiatr Scand* - 2007 - Vol.115 – P.277-85.
147. Nordstrom A.L., Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients // *J Clin Psychopharmacol* – 1998 – Vol.18 – P.305-10.
148. Nussbaum A.M., Stroup T.S. Paliperidone palmitate for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev* – 2012 – Vol. 13 – P.30-34.
149. O’Keane V., Meaney A.M. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? // *J Clin Psychopharmacol* - 2005 - Vol.25 – P.26-31.
150. Ouwehand A.J., Mollema-Schelwald B.M., Knegtering H. The relationship between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and menstrual disorders in women with schizophrenia; a systematic review // *Tijdschr Psychiatr* - 2012 – Vol.54 – P.861-8.

151. Perez-Iglesias R., Mata I., Martinez-Garcia O., Garcia-Unzueta M.T., Amado J.A., Valdizan E.M., Varquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis // *J Clin Psychopharmacol* - 2012 - Vol.32 – P.804-808.
152. Pollice R., 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.121-6.
153. Prentice D., Deakin J., Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women // *Schizophrenia Research* - 1992 – Vol.6 – P.114.
154. Rao M.L., Brown W.A. Stability of serum neuroleptic and prolactin concentrations during short- and long-term treatment of schizophrenic patients // *Psychopharmacology* - 1987 – Vol.93 – P.237-42.
155. Rettenbacher M., Hofer A., Ebenbichler C., et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment // *J Clin Psychopharmacol* - 2010 - Vol.30 – P.711-5.
156. RiecherRössler A., Rybakowski J. K., Pflueger M. O., Beyrau R., Kahn R. S., Malik P., Fleischhacker W.W. Hyperprolactinemia in antipsychotic naive patients with first episode psychosis // *Psychological Medicine* – 2013 – Vol.6 – P.112.
157. Ripley H.S., Papanicolaou G.N. The menstrual cycle with vaginal smear studies in schizophrenia, depression and elation // *American Journal of Psychiatry* - 1998 – Vol.6 – P.567–573.
158. Roerig J.L., Steffen K.J., Mitchell J.E. Atypical antipsychotic-induced weight gain: insights into mechanisms of action // *CNS Drugs* - 2011 – Vol.1 – P.1035-59.
159. Sagud M., Pivac N., Muck-Seler D., et al. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients // *Neuropsychobiology* – 2002 – Vol.45 – P.139-43.
160. Schmidt W.J., Reith M.A. Dopamine and glutamate in psychiatric disorders // *Humana Press Inc* – 2005 – Vol.6 – P.4-8.

161. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action // *Can J Psychiatry* - 2002 – Vol.47 – P.27–38.
162. Serretti A., Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics // *Int Clin Psychopharmacol* - 2011 - Vol.26 – P.130-40.
163. Shim J., Shin J., Kelly D., Jung D., Seo Y., Liu K., Shon J., Conley R. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am J Psychiatry* - 2007 - Vol.164 – P.1404-10.
164. Sliwa J.K., Bossie C.A., Fu D.J., Turkoz I., Alphas L. Long-term tolerability of once-monthly injectable paliperidone palmitate in subjects with recently diagnosed schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat* – 2012 – Vol.8 – P.375-85.
165. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine // *J Reprod Med* – 1992 – Vol.37 – P.737-740.
166. Smith S.M., O’Keane V., Murray R., et al. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication// *Br J* - 2002 – Vol.63 – P.763-71.
167. Smith S., Wheeler M., Murray R., O’Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *Journal of Clinical Psychopharmacology* - 2002 – Vol.22 – P. 54-57.
168. Stanniland C., Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics // *Drug Saf* - 2000 - Vol.22 – P.195-214.
169. Stanton J.M. Weight gain associated with neuroleptic medication: a review // *Schizophr Bull* – 1995 – Vol.21 – P.463-72.
170. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea // *J Clin Psychopharmacol* - 2003 – Vol.23 – P.109-10.
171. Swainston T., Perry C. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs* – 2004 – Vol.64 – P.1715-36.
172. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy* - 2006 - Vol.26 – P.748-58.

173. Turrone P. Prolactin response with typical and atypical antipsychotics // National Library of Canada – 2000 – Vol.1 – P.112-15.
174. Vogel H.P., Schiffter R. Hypersexuality - a complication of dopaminergic therapy in Parkinson's disease // *Pharmacepsychiatry* - 1983 – Vol.16 – P.107-109.
175. Wade G.N., Schneider J.E. (1992) Metabolic fuels and reproduction in female mammals // *Neurosci. Biobehav* – 1992 – Vol. 6 – P. 235- 272.
176. Walters J., Jones I. Clinical questions and uncertainty - prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder // *J Psychopharmacol* – 2008 – Vol. 22 – P. 82.
177. Walsh J.P., Pullan P.T. Hyperprolactinaemia in males: a heterogeneous disorder // *Aust N Z J Med* - 1997 - Vol.27 – P.385-390.
178. Ware J.E., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project // *J Clin Epidemiol* – 1998 – Vol.51 – P. 903-912.
179. Weiden P., Mackell J., McDonnell D. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance // *Schizophrenia Res* – 2004 – Vol.66 – P.51–57.
180. Wesselmann U., Windgassen K. Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients // *Acta Psychiatrica Scandinavica* – 1995 – Vol.91 – P.152-155.
181. Westheide J., Cvetanovska G., Albrecht C., Bliesener N., Cooper-Mahkorn D., Creutz C., Hornung W.P., Klingmüller D., Lemke M.R., Maier W., Schubert M., Sträter B., Kühn K.U. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone // *J Sex Med* - 2008 - Vol.5 – P.2816-26.
182. Wieck A., Haddad P. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences - selective literature review// *The British Journal of Psychiatry* – 2003 – Vol.182 – P.199-204.
183. Windgassen K., Wesselmann U., Schulze Monking H. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology // *Neuropsychobiology* – 1996 – Vol.33 – P.142-6.

184. Wu X.L., Wang J.H., Hu S.H., Tao J. Serum prolactin levels and the acute-phase efficacy in drug-naïve schizophrenia treated with ziprasidone and olanzapine (translated version) // *East Asian Arch Psychiatry* - 2012 - Vol.22 – P.7-11.
185. Yasui-Furukori N., Fujii A., Sugawara N., Tsuchimine S., Saito M., Hashimoto K., Kaneko S. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics // *Hum Psychopharmacol* - 2012 - Vol.27 – P.82-9.
186. Zamorano P.L. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrin tissues of the rat // *Neuroendocrinology* – 1997 – Vol.65 – P.223-228.