

На правах рукописи

Юнилайнен Ольга Александровна

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПРИЁМОМ
НЕЙРОЛЕПТИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРАПИИ

(14.01.02-эндокринология)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2015

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении
Эндокринологический научный центр Министерства Здравоохранения РФ
(директор - академик И. И. Дедов)

Научный руководитель: Академик Дедов Иван Иванович

Официальные оппоненты: Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н.,
ФГБНУ НИИ нейрохирургии им.
Академика Н.Н. Бурденко,
ведущий научный сотрудник

Бобров Алексей Евгеньевич, д.м.н.,
профессор, Московский НИИ психиатрии
– филиал ФМИЦПН им. В.П.Сербского
Минздрава России, руководитель отдела
консультативной и дистанционной
психиатрии

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская
академия последипломного образования»
Минздрава России

Защита состоится в часов на заседании диссертационного
совета Д 208.126.01 в ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава
РФ по адресу: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ
Эндокринологический научный центр Минздрава РФ

Автореферат разослан « » года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Елена Викторовна Суркова, д.м.н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Гиперпролактинемия (ГП) - одно из наиболее распространённых эндокринных расстройств гипоталамо-гипофизарной системы, которое приводит к нарушению репродуктивной и сексуальной функции у пациентов обоего пола. Самой частой причиной патологической неопухолевой ГП является приём лекарств. Среди всех лекарственных средств, в наибольшей степени уровень пролактина повышают нейролептики. Они широко используются в психиатрической практике и у соматических больных, страдающих заболеваниями с психосоматическим компонентом, тревожными и депрессивными состояниями. Суммарная частота психических расстройств, требующих длительного применения нейролептиков, в общей популяции составляет 1-5% (Дмитриева Т.Б., 1998). Побочные эффекты нейролептиков, ассоциированные с ГП, значительно снижают комплаентность больных к психотропной терапии, и, в ряде случаев, приводят к отказу от лечения.

Несмотря на частую встречаемость гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков (ГАН), данная проблема изучена недостаточно. В частности, отсутствуют сведения об истинной распространённости ГАН. В большинстве исследований этот показатель регистрируется по обращаемости, т.е. при наличии у пациентов соответствующих жалоб; скрининговые исследования, направленные на выявление частоты ГАН, почти не проводились. Литературные данные относительно влияния различных нейролептиков на уровень пролактина нередко носят противоречивый характер (BusheC., ShawM., 2008; MontgomeryJ., WinterbottomE., 2004). Неизвестно, различается ли влияние нейролептиков на уровень пролактина у пациентов разного пола.

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 почти нет.

Клинические проявления идиопатической и опухолевой ГП хорошо изучены, тогда как четко выделить симптомы ГАН не всегда возможно (WieckA., HaddadP., 2003). Это происходит потому, что причиной некоторых симптомов, например, нарушений со стороны половой сферы или увеличения массы тела, может служить как повышение уровня пролактина, так и влияние психотропных препаратов или психического расстройства.

Существует несколько стратегий лечения ГАН – снижение дозы нейролептика, замена препарата на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина, и добавление к психотропной терапии агонистов

дофамина (АД) (MelmedS., 2011). Однако психическое состояние пациента не всегда позволяет снизить дозу нейролептика или заменить препарат на другой, в меньшей степени вызывающий ГП. В терапии других форм ГП успешно используются препараты из группы АД. У пациентов с ГАН терапия АД до настоящего времени не нашла широкого применения, ввиду вероятности ухудшения психического состояния. Литературные данные, за исключением нескольких публикаций, ограничиваются крайне небольшой продолжительностью приема АД, которая, недостаточна для оценки частоты возможных обострений психических расстройств.

Всё вышеперечисленное определило актуальность исследования и позволило сформулировать его цели и задачи.

Цель работы:

Изучить степень повышения пролактина при приеме нейролептиков; разработать эффективные алгоритмы диагностики и лечения ГП у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость ГП и феномена макропролактинемии среди пациентов с психическими расстройствами, длительно принимающих нейролептики различных групп.
2. Определить группы риска развития ГАН.
3. Сравнить нейролептики между собой по степени влияния на уровень пролактина.
4. Оценить особенности клинических проявлений ГАН у мужчин и у женщин.
5. Изучить клинико-лабораторную эффективность и безопасность длительно действующего препарата из группы АД (каберголина) в лечении ГАН.
6. Оценить влияние терапии ГАН каберголином на клиническую симптоматику, качество жизни и сексуальную функцию.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на достаточной выборке больных проведено комплексное скрининговое исследование по изучению распространённости ГАН. Впервые у пациентов с ГАН наряду с общим пролактином исследовался уровень биоактивного пролактина. Оценивались все нейролептики, наиболее часто используемые в психиатрической практике - как отдельно, так и в составе комбинаций препаратов. Впервые влияние нейролептиков на уровень пролактина сравнивалось у мужчин и женщин.

Впервые изучена взаимосвязь ГАН с клинико-демографическими характеристиками пациентов, психотропной терапией, особенностями течения и видом психического расстройства с помощью многофакторного

статистического анализа. Показано, что обострение психического расстройства способствует повышению уровня пролактина. Проанализированы особенности клинического течения ГАН.

Для медикаментозной коррекции ГАН использовался длительно действующий препарат из группы АД – каберголин. 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, оценивался уровень пролактина спустя 3 месяца после отмены каберголина для выявления рецидива ГАН.

Практическая значимость работы

В представленной работе продемонстрировано, что ГАН широко распространена у пациентов с психическими расстройствами, длительно получающих нейролептики (53%), при этом нередко ГАН протекает бессимптомно. Показано, что исследование биоактивного пролактина у пациентов с ГАН нецелесообразно, так как распространённость феномена макропролактинемии при ГАН незначительна (4%).

Определены препараты, которые в наибольшей степени способствуют развитию ГАН, а также нейролептики, незначительно влияющие на уровень пролактина.

Определены клинические симптомы ГАН, в частности показано, что ГАН вызывает сексуальные нарушения у пациентов обоего пола. В клиническом плане обоснована необходимость тщательного обследования молочных желез у женщин, принимающих нейролептики.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. ГАН широко распространена у пациентов с психическими расстройствами, длительно принимающих нейролептики; часто встречается бессимптомное течение ГАН.

2. Среди нейролептиков, используемых в клинической практике, можно выделить препараты, способствующие ГАН, и те, приём которых незначительно влияет на уровень пролактина. Влияние нейролептиков на уровень пролактина различается у мужчин и женщин.

3. Клинические проявления ГАН включают в себя сексуальные нарушения у пациентов обоего пола и негативно влияют на их качество жизни.

4. Нормализация уровня пролактина при ГАН сопровождается исчезновением клинической симптоматики ГАН и улучшением качества жизни пациентов.

5. Лечение ГАН каберголином является эффективным и безопасным, и не сопровождается ухудшением течения психического расстройства.

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 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

Научные положения и практические рекомендации, изложенные в диссертации, внедрены в повседневную работу отделений Института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, отделения терапевтической эндокринологии Московского областного научно-исследовательского института им. М.Ф. Владимирского, клинических отделений Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ в отечественных и зарубежных журналах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование больных выполнялось на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, ДЗМ» 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. Критериями включения были возраст 19-45 лет и наличие психического расстройства, требующего длительного приёма нейролептиков. Критериями исключения были опухоли гипофиза, приём других препаратов, способствующих ГП (противорвотных, комбинированных оральных контрацептивов, препаратов женских половых гормонов), беременность и послеродовая лактация, гипотиреоз, почечная, печёночная недостаточность. Всего обследовано 244 пациента (140 женщин и 104 мужчин), средний возраст - $32,7 \pm 6,8$ [27-38] лет. Все пациенты принимали психотропную терапию, в состав которой входили нейролептики. В «острых» отделениях психиатрического стационара было обследовано 46% пациентов, в санаторном отделении – 23%, в дневном стационаре – 31%. Психические расстройства, диагнозы которых ставили психиатры, представлены в таблице 1.

Таблица 1. 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	Индукцированное 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

Методы исследования

Клиническое обследование. Клиническое обследование включало пол, возраст пациентов, продолжительность психического расстройства, анализ жалоб, анамнез заболевания и жизни, лекарственный анамнез, клинический

осмотр с оценкой антропометрических показателей - рост, вес, индекс массы тела (ИМТ).

Лабораторные методы исследования. Гормональный анализ проводился в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ(зав. лабораторией – проф. Н.П.Гончаров). Содержание гормонов: пролактина, ЛГ, ФСГ, ТТГ, эстрадиола, тестостерона в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе Vitros 3600 (Ortho-ClinicalDiagnostics, Johnson&Johnson, Великобритания). Определение уровня пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона осуществлялось из аликвоты сыворотки крови, включающей смесь как минимум двух образцов венозной крови через 15 минутные интервалы. Для определения уровня сывороточного пролактина использовался коммерчески доступный флюороиммуноанализ (AutoDelfia; PerkinElmerWallac, Turku, Финляндия). Содержание СССГ исследовали на автоматическом анализаторе Cobas 610 (F.Hoffmann-LaRoche, RocheDiagnostics, Швейцария). Уровень пролактина в сыворотке крови измерялся в мЕд/л, норма у женщин 90 – 540 мЕд/л, у мужчин: 60 – 510 мЕд/л. Для количественной оценки биологически активного пролактина сыворотки были обработаны ПЭГ 6000 (0,25 мл сыворотки смешивали с равным объемом 25 % (wt/vol) ПЭГ в буфере (рН 7.4) и оставляли на 30 минут при комнатной температуре). После центрифугирования (1500 об/30 мин) определялся количественный уровень биоактивного пролактина. Количество макропролактина определяли путём вычитания показателей биоактивного пролактина из общего пролактина. Биоактивный пролактин оценивали в мЕд/л (норма 64-395 мЕд/л у женщин, и 73-380 у мужчин). ГП считался показателем биоактивного пролактина выше верхней границы нормы.

Свободный тестостерон определяли расчётным методом на основании общего тестостерона и СССГ, интернет – сайт: <http://issam.ch/freetesto.htm>.

Психологическое обследование (оценочные шкалы). Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, применялся опросник SF-36, 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).

Для полуколичественной оценки побочных действий нейрорептиков использовался опросник оценки побочного действия нейрорептиков (UKU –

Udvalgfor 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).

Для оценки нарушений сексуальной функции 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).

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. Использован метод пошагового включения в модель факторов с $p < 0,1$. Проверено допущение о гомоскедастичности. Для нормализации характера распределения зависимой переменной - биоактивного пролактина – его значения подвергли логарифмированию. 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. Критическим значением уровня статистической значимости в регрессионном анализе считался $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Однофакторный анализ

Эпидемиология гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Распространённость и факторы риска гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

Распространённость ГАН среди обследованных больных составила 53%, у женщин - 64%, у мужчин - 38%. Феномен макропролактинемии отсутствовал у мужчин и встречался лишь у 5 из 89 женщин. Распространённость макропролактинемии среди пациентов обоего пола с ГАН составила 4%.

Средний возраст больных группы ГАН составил $32 \pm 6,7$ (31, 27-37) года и не отличался от аналогичного показателя в группе с нормопролактинемией – $34 \pm 6,7$ (35, 28-39) (статистически не значимо (НЗ)). Группы ГАН и без нее 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 психического расстройства и уровнем биоактивного пролактина ($r = -0,17$; $p = 0,014$).

У больных с ГАН (N=129) средний уровень биоактивного пролактина составил $1022,2 \pm 609$ (849,5; 540-1273) мЕд/л, у пациентов с нормопролактинемией (N=115) – $235,6 \pm 74$ (224,5; 177-304). Медиана уровня биоактивного пролактина среди больных с острой психотической симптоматикой (N=86) была значимо выше - 508 [302-1109] мЕд/л, чем у пациентов вне обострения (N=126) - 336 [202-658], ($p < 0,001$).

Гендерные особенности гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков

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 нормопролактинемией 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 1).

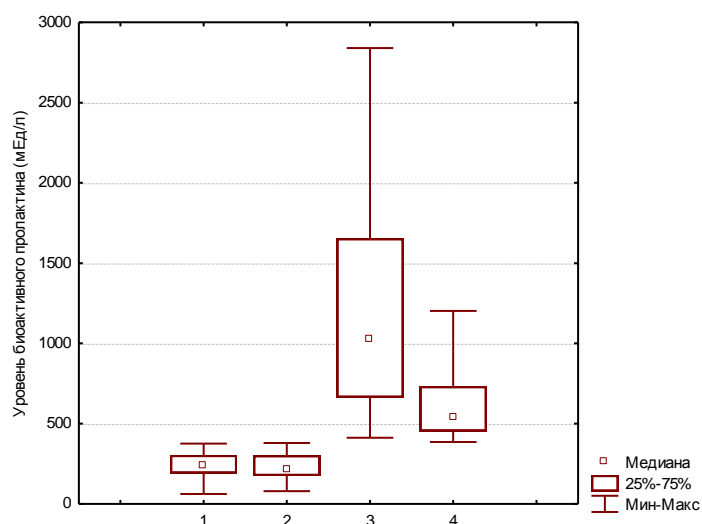


Рисунок 1. Сравнение показателей биоактивного пролактина у мужчин и женщин (1 – женщины с нормопролактинемией, 2 – мужчины с нормопролактинемией, 3 – женщины с ГАН, 4 – мужчины с ГАН).

Средний возраст мужчин с ГАН составил $30 \pm 6,5$ [24-36] лет, будучи значительно меньше, чем возраст пациентов с нормопролактинемией – $34 \pm 6,5$ [28-39] ($p=0,004$). Уровень биоактивного пролактина находился в обратной слабой, но значимой корреляции с возрастом у пациентов мужского пола ($r = -0,25$; $p=0,012$). У женщин значимой корреляции между возрастом и биоактивным пролактином не выявлено.

Анализ влияния различных нейролептиков на уровень пролактина

Для каждого нейролептика рассчитывался показатель ОШ развития ГАН по сравнению с галоперидолом – рисунок 2. 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).

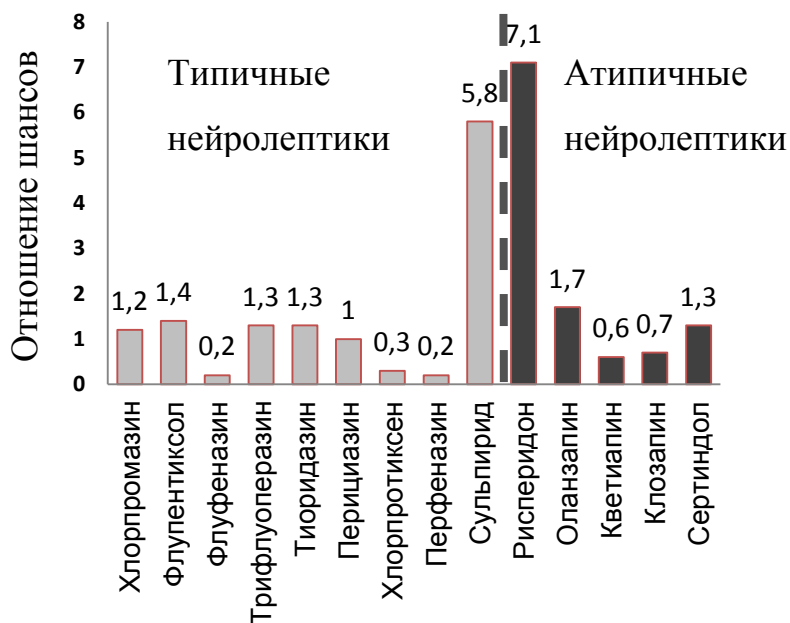


Рисунок 2. Вероятность развития ГАН у пациентов обоего пола при приёме различных нейролептиков, по сравнению с терапией галоперидолом.

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).

Нейролептики оценивались по величине ОШ отдельно у мужчин и женщин – рисунок 3.

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).

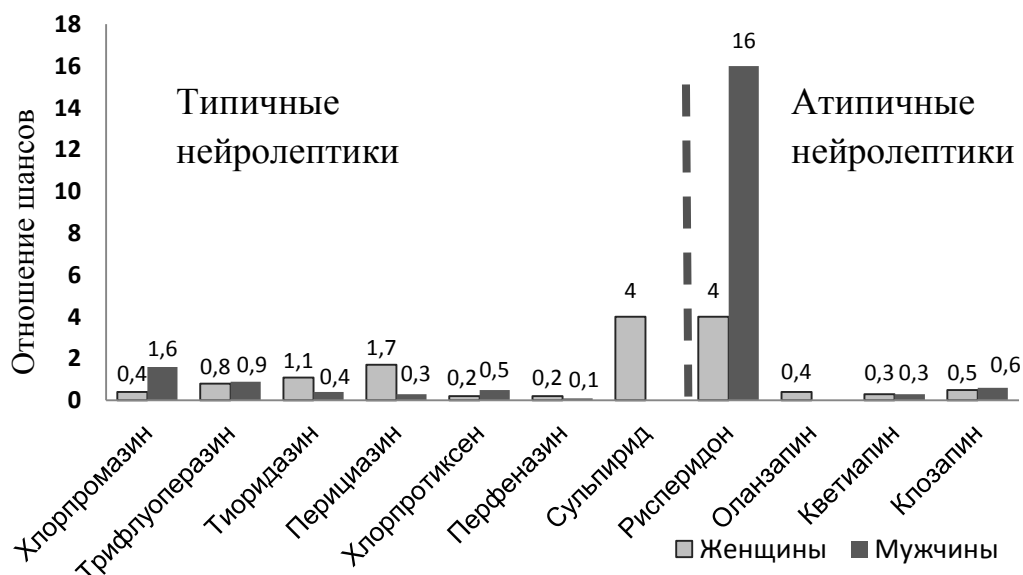


Рисунок 3. Вероятность развития ГАН при приеме различных нейролептиков у мужчин и женщин, по сравнению с терапией галоперидолом.

Наиболее частые комбинации нейролептиков, принимаемые женщинами: галоперидол + клозапин (ОШ=2,7), тиоридазин + трифлуоперазин (ОШ=1,4).

Наиболее распространённые комбинации нейролептиков у мужчин: галоперидол + клозапин (ОШ=1,1), галоперидол + хлорпромазин (ОШ=2,9), трифлуоперазин + хлорпротиксен (ОШ=2,2).

Особенности клинической симптоматики ГАН

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.

В группе пациенток с ГАН нарушения менструального цикла наблюдались у 54% (42/78), при нормопролактинемии – значимо реже (31%, 13/42)(таблица 2). 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. Галакторея у пациенток с ГАН выявлена в 63% (52/82 человек), в группе с нормальным уровнем пролактина - всего в 7% (3/41, $p<0,001$).

Таблица 2. 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

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.

Масса тела у больных с ГАН

Избыточная масса тела по группе в целом отмечалась в 46 случаях из 186 наблюдений (25%), ожирение – в 36 случаях (20%) – рисунок 4.

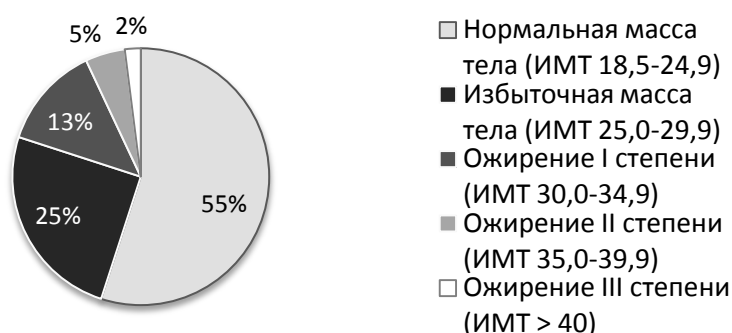


Рисунок 4. Показатели ИМТ в исследуемой группе.

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 нормопролактинемией ($N = 92$) ($U = 3201,5$; $p = 0,002$) – таблица 3.

Таблица 3. Влияние ГАН на массу тела в целом по группе.

	Гиперпролактинемия (N=94)	Нормопролактинемия (N=92)	P	Корреляция с уровнем био-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	18 (19%)	27 (31%)	НЗ	НЗ

масса тела				
Ожирение первой степени	11 (12%)	13 (15%)	НЗ	НЗ
Ожирение второй степени	4 (4%)	5 (6%)	НЗ	НЗ
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 нормопролактинемией ($U=1291,5$; $p=0,038$). У мужчин значимой корреляции между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина не выявлено.

Анализ сексуальных нарушений

Распространённость сексуальных нарушений у пациентов обоего пола, выявленных с помощью шкалы PRSexDQ, значимо не различалась у больных с ГАН и с нормопролактинемией. Средний суммарный балл шкалы PRSexDQ у пациентов с ГАН не отличался от такового у пациентов с нормальным уровнем пролактина. При использовании опросника UKU выявлено, что у пациентов с ГАН значимо чаще встречается снижение полового влечения, чем у пациентов с нормальным уровнем пролактина ($p=0,02$). 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.

У женщин с ГАН чаще встречалось снижение полового влечения, чем у пациенток с нормопролактинемией – как по данным шкалы PRSexDQ ($p=0,03$), так и по данным опросника UKU ($p=0,009$). 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 был уровень биоактивного пролактина, тем больше были баллы субшкалы PRSexDQ о вагинальной сухости при половом контакте ($r=0,22$; $p=0,04$).

У мужчин с ГАН частота сексуальных дисфункций по данным опросников PRSexDQ и UKU не отличалась от таковой у пациентов с нормопролактинемией; статистически значимой корреляции между уровнем

биоактивного пролактина и баллами в ответах на вопросы шкал PRSexDQ и UKU, касающихся сексуальных нарушений, не выявлено.

Лабораторные характеристики ГАН

Связи между биоактивным пролактином и уровнем гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) у пациентов обоего пола не выявлено, при этом показатели гонадотропинов у пациентов с ГАН значимо не отличались от таковых у пациентов с нормопролактинемией.

У женщин более высокие уровни биоактивного пролактина сопровождалась более низкими концентрациями эстрадиола ($r = -0,28$; $p=0,02$). У пациенток с ГАН уровень эстрадиола был ниже, чем у пациенток с нормальным уровнем пролактина ($p=0,04$). Снижение уровня эстрадиола у пациенток с ГАН отмечалось в 17% (6/36), а у женщин без ГАН снижения эстрадиола не было (0%, $p=0,02$). Уровень гонадотропинов у женщин не коррелировал с биоактивным пролактином. Значения гонадотропинов у пациенток с ГАН и с нормопролактинемией значимо не различались.

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 нормопролактинемией. Снижение уровня свободного тестостерона отмечалось в одинаковом проценте случаев: у 44% (18/41) пациентов с нормальным уровнем пролактина и у 40% (12/30) пациентов с ГАН (НЗ).

Влияние гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков, на качество жизни, связанное со здоровьем

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

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

Секреция пролактина регулируется множеством факторов. 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. Факторы, потенциально влияющие на уровень пролактина, часто взаимосвязаны между собой. В связи с этим, использование однофакторного статистического анализа для изучения причин

ГП у пациентов с психическими расстройствами, получающих психотропную терапию, является недостаточным. Сходные трудности возникают и при анализе клинических симптомов ГАН – например, изучение роли ГАН в развитии сексуальных нарушений необходимо проводить с учётом влияния на сексуальную функцию вида и течения психического расстройства. С помощью множественного линейного регрессионного анализа выявлены факторы, независимо ассоциированные с биоактивным пролактином у пациентов обоего пола – таблица 4.

Таблица 4. 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	Коэфф. регрессии	Стандартная ошибка коэфф. регрессии	t	P> t	Коэфф. бета
Обострение психического расстройства (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
Медикаментозная терапия:					
Рisperидон	0,22	0,03	7,82	0,00	0,44
Амисульприд	0,33	0,08	4,14	0,00	0,23
Сульпирид	0,31	0,05	6,69	0,00	0,37
Трифлуоперазин	0,13	0,03	5,18	0,00	0,29
Оланзапин	0,09	0,04	1,94	0,05	0,11
Тиоридазин	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	0,07	0,03	2,42	0,02	0,17

несколько понижен 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

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 4). Сходные результаты получены и при включении в анализ баллов аналогичной шкалы UKU (скор. $R^2=53\%$, коэффициент бета=0,15; $p=0,03$). 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; $p=0,03$).

Таким образом, 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. Важно, что данный анализ выполнен с учётом вида и течения психического расстройства, демографических характеристик, психотропной терапии. Показано, что ГАН ассоциирована с обострением психического расстройства; однако данный анализ не позволяет установить причинно-следственную связь между указанными признаками. Отрицательная корреляция между ИМТ и уровнем биоактивного пролактина, выявленная с помощью однофакторного анализа, не подтвердилась в ходе множественного линейного регрессионного анализа, и, вероятно, обусловлена какими-то другими, скрытыми факторами.

Результаты многофакторного анализа у женщин

Множественный линейный регрессионный анализ выполнен отдельно у мужчин и у женщин, в таблице 5 представлены признаки, значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у женщин.

Таблица 5. 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	Коэфф. регрессии	Стандартная ошибка коэфф. регрессии	t	P> t	Коэфф. бета
Обострение психического расстройства (1 – острый приступ, 0 - вне обострения)	200,78	101,14	1,99	0,05	0,15
Медикаментозная терапия:					
Рisperидон	1101,40	175,40	6,28	0,00	0,43
Сульпирид	1288,17	209,47	6,15	0,00	0,46
Тиоридазин	274,61	137,71	1,99	0,05	0,15
Трифлуоперазин	289,11	135,25	2,14	0,04	0,17
Галоперидол + клозапин	728,24	181,68	4,01	0,00	0,28
Нарушение менструального цикла по типу					
- олигоменореи	349,74	118,10	2,96	0,00	0,24
- аменореи	1780,41	325,67	5,47	0,00	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

При включении в регрессионную модель данных о галакторее 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, касающиеся сексуальных нарушений, включались во множественную линейную регрессионную модель поочередно для исключения мультиколлинеарности. Субшкалы, касающиеся сексуальных нарушений и значимо ассоциированные с биоактивным пролактином у женщин, приводятся в таблице 6.

Таблица 6. 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	Коэфф. бета	P
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения	67%		
1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен		0,08	0,32
2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно		0,14	0,07
3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует		-0,02	0,79
Баллы субшкалы UKU о снижении полового влечения	51%		
1 – Влечение слегка снижено, но это не вызывает дискомфорта		0,34	0,00
2 – Отчётливое ослабление влечения и сексуальной активности, это вызывает существенные проблемы		0,19	0,02
3 - Влечение и сексуальная активность крайне снижены - я практически не веду половую жизнь		0,07	0,39
Баллы субшкалы PRSexDQ о задержке в наступлении оргазма	70%		
1 - Малозаметная задержка в наступлении оргазма		0,33	0,00
2 – Умеренная задержка, хорошо заметная		0,19	0,04
3 - Оргазм сильно отсрочен, или не наступает		-0,097	0,32
Баллы субшкалы PRSexDQ о вагинальной сухости при половом контакте	69%		
1 – Иногда, менее чем в 25% случаев		0,15	0,08
2 – Часто – примерно в 25-75% случаев		0,18	0,04
3 - Практически всегда – более чем в 75% случаев		-0,03	0,72
Баллы субшкалы PRSexDQ о влиянии сексуальных нарушений на качество жизни	71%		

1 – Нарушения есть, но они меня не беспокоят		0,35	0,00
2– Данные нарушения сильно влияют на мою жизнь, затрудняя отношения с половым партнёром		0,18	0,05
3 - Сексуальные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, из-за этого я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов		-0,08	0,36

Таким образом, по результатам множественного линейного регрессионного анализа у женщин ГАН оказалась связана 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. Важно, что анализ сексуальных нарушений, ассоциированных с ГАН, проведён с учётом влияния на сексуальную функцию возраста пациенток, вида и течения психического расстройства, принимаемой психотропной терапии и уровня эстрадиола и гонадотропинов. Взаимосвязь между ГАН и снижением уровня эстрадиола у женщин, определяемая в однофакторном анализе, не подтвердилась при проведении множественной линейной регрессии.

Результаты многофакторного анализа у мужчин

В таблице 7 представлены признаки, значимо взаимосвязанные с биоактивным пролактином у мужчин по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Таблица 7. 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	Коэфф. регрессии	Стандартная ошибка коэфф. регрессии	t	$P> t $	Коэфф. бета
Обострение психического расстройства (1 – острый приступ, 0- вне обострения)	65,34	34,02	1,92	0,06	0,15

Медикаментозная терапия:					
Рisperидон	213,28	48,62	4,39	0,00	0,37
Галоперидол+хлорпромазин	244,64	42,25	5,79	0,00	0,44
Галоперидол + клозапин	164,80	78,92	2,09	0,04	0,16
Трифлуоперазин+хлорпротик-сен	277,19	80,97	3,03	0,00	0,22
Амисульприд	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 8.

Таблица 8. Субшкалы опросника PRSexDQ, значимо ассоциированные с уровнем биоактивного пролактина у мужчин – по результатам множественного линейного регрессионного анализа.

Субшкалы	Скор. R ²	Коэфф. бета	P
Баллы субшкалы PRSexDQ о снижении полового влечения	61%		
<i>1 - Небольшое снижение полового влечения, интерес к половой активности несколько понижен</i>		0,26	0,02
<i>2 - Умеренное снижение влечения, интерес понижен значительно</i>		0,22	0,07
<i>3 - Сильное снижение влечения, интерес к половой активности практически отсутствует</i>		0,22	0,05
Баллы субшкалы PRSexDQ о трудностях с эрекцией	48%		

<i>1 - Иногда, менее чем в 25% случаев</i>		0,24	0,09
<i>2 – Часто – примерно в 25-75% случаев</i>		-0,21	0,13
<i>3 - Практически всегда – более чем в 75% случаев</i>		-0,01	0,93
Баллы субшкалы PRSexDQ о влиянии сексуальных нарушений на качество жизни	47%		
<i>1 – Нарушения есть, но они меня не беспокоят</i>		-0,11	0,43
<i>2– Данные нарушения сильно влияют на мою жизнь, затрудняя отношения с половым партнёром</i>		-0,00	0,99
<i>3 - Сексуальные нарушения очень сильно влияют на мою жизнь, из-за этого я собираюсь прекратить приём лекарственных препаратов</i>		0,24	0,08

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

Результаты логистического регрессионного анализа

Для уточнения прогностических факторов, способствующих ГАН, дополнительно выполнен логистический регрессионный анализ. Зависимая переменная имела бинарный характер: 0 – нет ГП, 1 – есть ГП.

По результатам логистического регрессионного анализа показано, что обострение психического расстройства приводит к ГП (чувствительность модели – 74%, специфичность – 68%; ОШ=2,89; $p=0,00$), как у мужчин, так и у женщин. Проведённый анализ продемонстрировал, что у мужчин фактором риска ГАН является молодой возраст (чувствительность модели – 68%, специфичность – 84%; ОШ=0,89; $p=0,04$). Данные о влиянии нейролептиков и их комбинаций на вероятность ГАН, в целом, оказались сходными с результатами множественного линейного регрессионного анализа. Единственным исключением является ассоциация между приёмом комбинации препаратов (галоперидола и клозапина) у мужчин с ГП, выявленная при множественном линейном регрессионном анализе - в ходе логистического регрессионного анализа эта взаимосвязь не подтвердилась.

Таким образом показано, что обострение психического расстройства приводит к ГП независимо от числа и вида принимаемых нейролептиков. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что у мужчин ГАН ассоциирована с молодым возрастом.

Терапия ГАН каберголином: открытое, проспективное, не рандомизированное, контролируемое исследование

Лечение каберголином, лечение получали 44 пациента с ГАН вне обострения психического расстройства (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. Начальная доза каберголина составила 0,25 мг в неделю, дозу увеличивали на 0,25-0,5 мг в месяц под контролем уровня пролактина. Уровень пролактина и биоактивного пролактина оценивался до начала лечения, затем с периодичностью в 1-1,5 месяца до нормализации. После нормализации пролактина каберголин отменяли. Пациентам, у которых удавалось достичь нормализации пролактина, через 3 месяца после отмены каберголина проводился повторный анализ крови на пролактин.

Лечение каберголином начали 44 пациента, досрочно прекратили терапию 6 пациенток, из них 4 ввиду некомплаентности, 2 – из-за субъективного ухудшения самочувствия, выражавшегося 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 сравнительно больших доз препарата (2,5 мг в неделю). У 36 пациентов (3 мужчин, 33 женщины) удалось добиться нормализации пролактина, у 1 пациентки наступила беременность.

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 – рисунок 5.

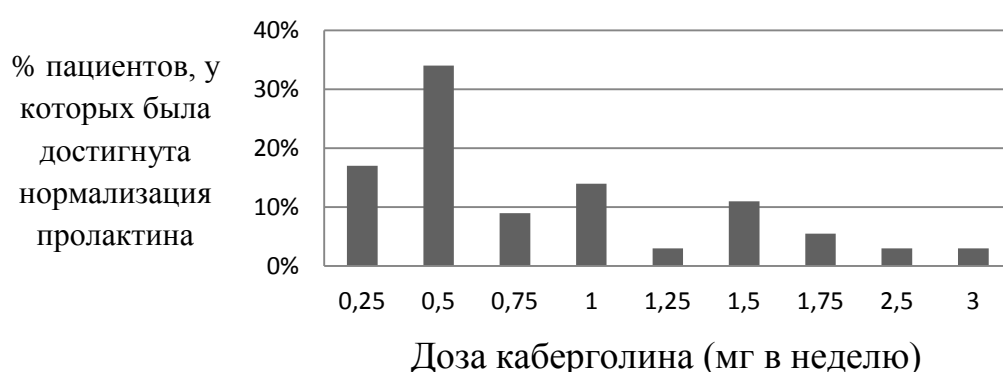


Рисунок 5. Эффективность различных доз каберголина в лечении ГАН.

Длительность приёма препарата, достаточная для нормализации пролактина, варьировала от 4 до 44 недель, ее медиана составила 14 [4-22]

недель – рисунок 6. Суммарная продолжительность приёма препарата варьировала от 4 до 92 недель. В некоторых случаях лечение продолжалось и после нормализации пролактина (например, при наличии пролактиномы, при планировании беременности).

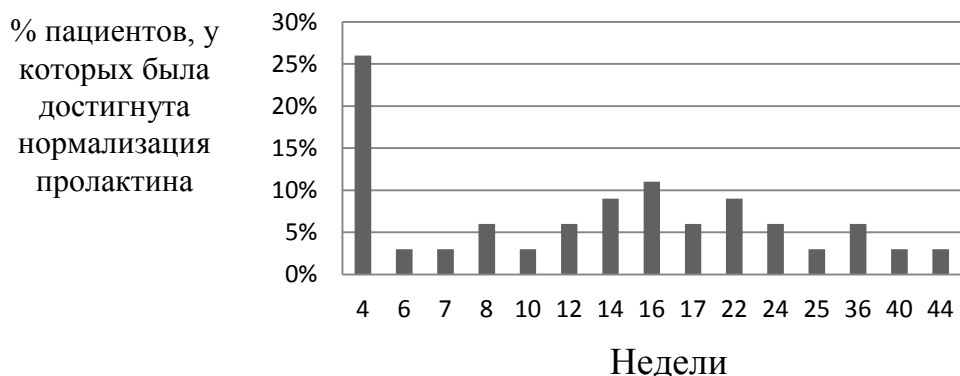


Рисунок 6. Продолжительность терапии каберголином до нормализации уровня пролактина при ГАН.

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] ($p < 0,001$). 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 - у 10 пациенток (29%) отмечалась ГП в сочетании с возобновлением клинической симптоматики. Большинству пациентов с рецидивом ГАН каберголин был назначен повторно.

Как уже упоминалось ранее, 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 во 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, лечение ГАН каберголином при наличии достаточной комплаентности приводит к нормализации пролактина у большинства пациентов. После отмены каберголина эффект сохраняется в течение 3 месяцев у 71% больных. В группе пациентов, принимавших каберголин, отмечалось меньше обострений психического расстройства, чем в контрольной. Лечение ГАН каберголином не приводило к ухудшению течения психического

заболевания даже при приёме больших доз препарата и в течение длительного времени.

Динамика клинической симптоматики ГАН, показателей качества жизни при лечении каберголином

Для оценки клинической эффективности терапии каберголином была проанализирована группа пациентов, у которых удалось достичь нормализации пролактина. В группе было 33 женщины. После нормализации пролактина отмечалось значимое уменьшение частоты симптомов ГП – таблица 9. 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 9. 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)

Нормализация пролактина у пациентов с ГАН ассоциирована со значимым увеличением баллов опросника SF-36 по следующим шкалам: социальное функционирование ($p=0,0062$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p=0,042$), психический компонент здоровья ($p=0,049$). Увеличение баллов свидетельствует об улучшении качества жизни по данным параметрам.

Сравнение показателей опросника UKU показало, что нормализация уровня пролактина у пациентов с ГАН ассоциирована с уменьшением баллов по шкале нарушения менструального цикла по типу олиго-аменореи ($p=0,04$), шкале галактореи ($p<0,001$), шкале ослабления сексуального влечения ($p=0,028$), шкале нарушения оргазма ($p=0,028$), суммарном количестве баллов

($p=0,001$). Снижение баллов свидетельствует об уменьшении выраженности данных побочных эффектов.

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

Выводы:

1. При обследовании методом сплошного скрининга гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков (ГАН), обнаруживается у большинства больных с психическими расстройствами (53%).

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 клинко-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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ (лекция) // Ожирение и метаболизм – 2012 – №3. – стр. 11-13.
2. Герасименко ОА, Дзеранова ЛК, Старостина ЕГ, Колесникова ГС, Казия ГВ, Гончаров НП, Сыникэ АБ, Дедов ИИ. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков и сексуальная дисфункция. – Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов – Москва, 2012.
3. Gerasimenko O, Starostina E, Dzeranova L, Kolesnikova G, Kazia G, Goncharov N, Dedov I. Epidemiology of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in psychiatric in-patients. The International Journal of Neuropsychopharmacology. Abstracts from the 28th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Stockholm, Sweden, 3-7 June 2012.
4. Yunilaynen O, Starostina E, Dzeranova L, Kolesnikova G, Kazia G, Goncharov N, Dedov I. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: clinical particulars and

- relation to sexual dysfunction. Endocrine abstracts. 15th European Congress of Endocrinology, Copenhagen, Denmark, 27 April – 1 May 2013.
5. Юнилайнен ОА, Доровских ИВ. Гиперпролактинемия, ассоциированная с приёмом нейролептиков (обзор литературы) // Социальная и клиническая психиатрия – 2013 - №1. – стр. 100-106.
 6. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Дзеранова ЛК. Ожирение, ассоциированное с приёмом нейролептиков – роль гиперпролактинемии // Ожирение и метаболизм – 2013 - №2. – стр. 33-37.
 7. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Дзеранова ЛК, Колесникова ГС, Гончаров НП, Рытик ЭГ, Тулинцева ЕН, Кессельман ЛГ, Дедов ИИ. Эффективность и безопасность длительной терапии каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков. – Сборник тезисов II Всероссийского конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» - Москва, 2014.
 8. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Дзеранова ЛК, Колесникова ГС, Кация ГВ, Гончаров НП, Сыникэ АБ, Рытик ЭГ, Тулинцева ЕН, Дедов ИИ. Терапия каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков // Проблемы эндокринологии – 2014 - №4. – стр. 4-11.
 9. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Дзеранова ЛК, Колесникова ГС, Гончаров НП, Рытик ЭГ, Кудряшкина ГН, Тулинцева ЕН, Кессельман ЛГ, Баранов ПА, Дедов ИИ. Эпидемиологические характеристики гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2014 - №4. – стр.12-23.
 10. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Дзеранова ЛК, Баранов ПА, Дедов ИИ. Эффективность и безопасность каберголина в лечении гиперпролактинемии, ассоциированной с приёмом нейролептиков // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2015 - №3. – стр.4-10.

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

СССГ – секс-стероид-связывающий глобулин

ТТГ - тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон