

Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития

Мазо Г.Э., Яковлева Я.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Оригинальная статья

Резюме. Гиперпролактинемия — одно из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии, так как связано с рядом психических и соматических осложнений. На сегодняшний день существует несколько стратегий коррекции антипсихотик индуцированной гиперпролактинемии, наибольшую доказательную базу из которых имеет добавление к текущей терапии частичного агониста дофамина — арипипразола.

Другие препараты из данной группы, карипразин и брекспипразол, в связи со сходным механизмом действия с арипипразолом относятся к пролактинсберегающим препаратам. Однако, их различия в фармакодинамике могут определять особенности во влиянии на уровень пролактина и привлекают внимание для дальнейшего изучения их пролактинсберегающей активности.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактинсберегающие антипсихотики, арипипразол, карипразин.

Информация об авторах

Мазо Галина Элевна — galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Яковлева Яна Викторовна* — yanakov97@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2526-0530>

Как цитировать: Мазо Г.Э., Яковлева Я.В. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2024; 58:2:107-115. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-2-972>.

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо — член редакционной коллегии.

Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects

Galina E. Mazo, Yana V. Yakovleva

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Research article

Summary. Hyperprolactinemia is one of the common undesirable phenomena of antipsychotic therapy, as it is associated with a number of mental and somatic complications. To date, there are several strategies for the correction of antipsychotics induced hyperprolactinemia, the most evidential basis of which has an addition to the current treatment of partial dopamine agonist — aripiprazole.

Other drugs in this group, cariprazine and brexpiprazole, due to a similar mechanism of action with aripiprazole, belong to prolactin-saving drugs. However, their differences in pharmacodynamics may determine features in prolactin effects and attract attention for further study of their prolactin-saving activity.

Key words: hyperprolactinemia, prolactin-saving antipsychotics, aripiprazole, cariprazine.

Information about the authors:

Galina E. Mazo — galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Yana V. Yakovleva* — yanakov97@yandex.ru, <https://orcid.org/00-0003-2526-0530>

To cite this article: Mazo GE, YakovlevaYaV. Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2024; 58:2:107-115. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-2-972>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo — member of the editorial board.

Антипсихотики играют ключевую роль в терапии широкого круга психических расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессивное расстройство. Использование этих препаратов с учетом длительности их приема пациентами вызывает особое внимание к безопасности их применения, т.к. может оказать негативное влияние на качество жизни и социальное функционирование [28]. Индуцируемая антипсихотиками гиперпролактинемия (ИАГПР), привлекает внимание исследователей в связи с частотой возникновения, медицинскими последствиями, плохой выявляемостью клиницистами и отсутствием четких рекомендаций по ее коррекции. В зависимости от применения конкретного антипсихотического средства и пола в процессе терапии имеют повышенный уровень пролактина от 40 до 70% пациентов [25, 30].

Гиперпролактинемия — это увеличение секреции пролактина лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Краткосрочные последствия гиперпролактинемии хорошо известны [3]. В последние годы в научной литературе особое внимание уделяют долгосрочным последствиям ИАГПР, которые связаны с тяжелыми и жизнеугрожающими состояниями. В частности, обсуждается риск развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний [18] остеопении и/или остеопороза, которые могут быть увеличены за счет хронических гипогонадических состояний [3, 7, 15]. Также не исключен риск развития опухолей молочной железы или эндометрия, связанный с гиперпролактинемией [44].

Клинические последствия гиперпролактинемии включают также галакторею, олигоменорею или аменорею у женщин, эректильную дисфункцию у мужчин, потерю либидо и бесплодие у обоих полов. Сексуальная дисфункция может негативно влиять на приверженность лечению и способствовать ухудшению качества жизни [52].

Интерес представляют и данные по влиянию ИАГПР на течение психического расстройства. Побочные эффекты, связанные с применением антипсихотиков, могут увеличить тяжесть заболевания [26].

С гиперпролактинемией связывают ряд психических нарушений, таких как враждебность, тревога, депрессия, дистимия [47]. Предполагают, что механизм их формирования сопряжен прежде всего с гипогонадизмом [49]. Хотя ряд авторов также высказывает предположение о прямой взаимосвязи депрессивной симптоматики и показателей пролактина и параллелизме уровня гиперпролактинемии и тяжести депрессии, в частности, повышении риска суицида [52].

Повышение уровня пролактина оказывает влияние на когнитивные функции, посредством снижения уровня половых стероидов. Эти данные были получены при изучении когнитивных процессов у пациентов без психических нарушений, как у женщин [22], так и у мужчин [38]. На основании анализа было сделано предположение о увеличении риска формирования деменции у пациентов с гиперпролактинемией [39]. Вместе с тем, для оценки возможного побочного эффекта, связанного с ухудшением когнитивных функций у пациентов с гиперпролактинемией на фоне применения антипсихотиков, необходимо проведения дополнительных исследований.

Имеются отдельные данные, демонстрирующие негативное влияние уровня гиперпролактинемии на терапевтическую чувствительность пациентов [56]. Хотя, нельзя исключить, что пациенты с симптомами, трудно поддающимися лечению, получают большие дозы антипсихотиков, что ведет к увеличению риска развития ИАГПР.

Таким образом, гиперпролактинемия и ее клинические последствия представляет собой важную проблему в психиатрической практике. Значимое влияние повышения уровня пролактина на соматическое состояние пациентов, а также на течение психического расстройства диктует необходимость выработки лечебной тактики для коррекции гиперпролактинемии. В настоящее время разработаны методы снижения уровня пролактина на фоне применения антипсихотиков. Цель настоящей статьи — оценить современные терапевтические возможности по снижению негативных эффектов и последствий гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотиками.

Влияние антипсихотиков на риск развития гиперпролактинемии

Подавляющее большинство современных антипсихотиков являются антагонистами D₂ рецепторов. При лечении антипсихотическими препаратами уровень пролактина в крови может повышаться в 10 раз по сравнению с нормальными значениями [58].

ИАГПР вызывается блокадой дофаминовых рецепторов D₂, которая способствует снижению дофаминергического влияния, ингибирующего выделение пролактина в лактотрофных клетках передней доли гипофиза. Это объясняет, почему антипсихотики с более высоким индексом аффинитета D₂ рецепторов, (такие как рисперидон, палиперидон) вызывают более высокие и более частые подъемы пролактина [12]. Способность антипсихотиков вызывать повышение уровня пролактина также определяется возможностью

проникать через ГЭБ, что связано с липофильностью препарата. Так, рисперидон вследствие низкой липофильности более длительное время находится вне ГЭБ, и оказывают влияние на тубероинфундибулярную область, что способствует более значимому повышению уровня пролактина [6]. Соотношение концентрации антипсихотика в мозге и в плазме (на основании ПЭТ) — индикатор риска гиперпролактинемии.

Наиболее низкое соотношение зарегистрировано у рисперидона и сульпирида, что соответствует наиболее существенному риску развития повышения уровня пролактина при использовании этих препаратов [5]. Причем аффинитет рисперидона к дофаминовым рецепторам меньше, чем у галоперидола, что дает возможность предполагать и более низкий риск развития повышения уровня пролактина. Однако, соотношение его концентрации в мозге и в сыворотке меньше, чем у галоперидола [5], что и определяет более высокую пролактогенную активность именно рисперидона. Таким образом, современные антипсихотики с учетом особенностей механизма действия и липофильностью существенно отличаются по пролактогенной активности.

Побочные эффекты, как правило, зависят от дозы [43], хотя некоторые антипсихотики (такие как рисперидон, палиперидон и амисульприд) могут оказывать сильное влияние на уровень пролактина в сыворотке крови при относительно низких дозах. Более тяжелая гиперпролактинемия связана с пероральным приемом рисперидона, чем с инъекционным, вероятно потому, что снижение пиковых уровней связано с приемом депонированных антипсихотических препаратов [2, 23]. Кроме того, в целом, существует значительная индивидуальная вариабельность относительно тяжести гиперпролактинемии, связанной с приемом любого конкретного антипсихотического препарата [2].

На основании проведения клинических исследований выделена группа антипсихотиков с низкой пролактогенной активностью. Азенапин, клозапин, кветиапин и оланзапин по сравнению с другими антипсихотиками реже вызывают гиперпролактинемия. Хотя и эти препараты могут вызывать временную или стойкую гиперпролактинемия, но риск расценивают значительно ниже [19].

В настоящее время на основании особенностей механизма действия и специфичности клинических характеристик предполагают целесообразность выделения отдельной группы антипсихотиков — частичных агонистов D2/D3 рецепторов. [54]. Арипипразол — первый препарат из группы частичных агонистов дофаминовых рецепторов. В настоящее время эта группа включает три препарата (арипипразол, брекспипразол и карипразин). Одним преимуществом частичных агонистов является то, что они могут оказывать функционально дифференцированное действие на активность разных дофаминовых путей [54]. Именно это привлекает внимание к антипсихотикам, относящихся к группе частичных агонистов дофамина, как

к препаратам, имеющим специфический клинический профиль активности, включая возможность коррекции повышенного уровня пролактина.

Стратегии коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии

Стратегия снижения дозы антипсихотика. Имеются данные о том, что повышение уровня пролактина в сыворотке может быть дозозависимым побочным эффектом антипсихотических препаратов; следовательно, имеет клинический смысл изначально попытаться снизить дозу антипсихотика. Однако в клинической практике эти варианты не всегда применимы, т.к. не исключают риск рецидивов психотических симптомов [48]. При этом некоторые антипсихотики вызывают гиперпролактинемия даже в очень низких дозах и повышение уровня пролактина не зависит от дозы. К таким препаратам относится амисульприд, который существенно повышает пролактин при использовании даже минимальных дозировок — 50 мг в сутки, что может объясняться не только его низкой липофильностью, но и способностью связываться преимущественно с ауторецепторами, а дофаминовые рецепторы в гипофизе ведут себя скорее как ауторецепторы [27, 31]. При использовании этого препарата нет оснований предполагать, что снижение дозы может уменьшить выраженность гиперпролактинемии.

Стратегия замены на антипсихотик с низкой пролактогенной активностью. Гиперпролактинемия, вызванную антипсихотиками, также можно контролировать путем перехода на антипсихотики с низкой пролактогенной активностью (арипипразол, кветиапин, оланзапин или zipрасидон) [1]. В некоторых исследованиях сообщается о значимом улучшении симптомов в сочетании с нормализацией уровня пролактина в течение нескольких недель [36]. Однако у отдельного пациента было бы трудно предсказать антипсихотический ответ на другой антипсихотик. Особенно эта проблема актуальна при переводе на арипипразол [51]. Поэтому эту стратегию следует выбирать только после тщательного анализа рисков и пользы.

Переход на другой антипсихотик как вариант коррекции гиперпролактинемии может быть неподходящим вариантом для пациентов, которые резистентны к нескольким антипсихотикам, а психотическая симптоматика была купирована только текущим лечением. Если выбрана стратегия замены при купировании гиперпролактинемии, перекрестный метод замены антипсихотиков предпочтительнее резкого перехода на новый препарат с учетом снижения риска эксацербации психического состояния [8].

Необходимо отметить, что несмотря на рекомендацию стратегии замены антипсихотика во всех алгоритмах коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии, плацебо-контролируемых исследований не проводилось. Большинство исследований являются открытыми и включали малые выборки [33].

Также арипипразол может использоваться в качестве терапии психотических больных с сопутствующей пролактиномой. В отчете В. Freeman и соавт. сообщают о лечении пациентки с шизофренией и уровнем пролактина более 170 нг/мл. При МРТ головного мозга выявлена опухоль гипофиза, затрагивающая зрительный перекрест. Попытка коррекции гиперпролактинемии каберголином усугубила психотическое состояние, вынудив перейти на монотерапию арипипразолом в дозе 30 мг/сут. Спустя две недели была купирована психотическая симптоматика, а через четыре месяца уровень пролактина снизился до 4,79 нг/мл [17].

Стратегия добавления частичных агонистов дофамина. За последние несколько лет множество сообщений о случаях, сериях случаев, рандомизированных контролируемых исследованиях и мета-анализах показали эффективность арипипразола [34]. для коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии. При использовании в качестве дополнительной терапии арипипразол нормализует уровень пролактина у 79% пациентов, у которых развивается гиперпролактинемия при применении других антипсихотиков. Это связано с тем, что по сравнению с другими антипсихотиками у арипипразола выявляется более высокое сродство к дофаминовым рецепторам, что может приводить к вытеснению им других антипсихотиков из связи с D2-рецепторами при использовании совместно с другими препаратами, тем самым изменяя антипсихотическую эффективность этих препаратов, а также снижая побочные эффекты [34, 42]. Для нормализации уровня пролактина обычно достаточно низкой дозы арипипразола (в большинстве случаев достаточно 5 мг в день), хотя у небольшой части пациентов может потребоваться более высокая доза. Более того, нормализация уровня пролактина обычно происходит достаточно быстро (в течение 3 месяцев) [45].

Важно, что обычно добавление арипипразола не влечет ухудшение психотического состояния [45]. Хороший ответ наблюдался при использовании арипипразола для лечения гиперпролактинемии, вызванной рисперидоном, но есть некоторые предположения, что арипипразол может быть менее эффективен при лечении гиперпролактинемии, вызванной сульпиридом или амисульпридом. Препарат амисульприд, довольно часто вызывающий гиперпролактинемия, блокирует тубероинфундибулярные D2-рецепторы, находящиеся преимущественно вне гематоэнцефалического барьера. И хотя арипипразол имеет более высокое сродство к рецепторам D2, чем амисульприд, он не может занимать достаточное количество тубероинфундибулярных D2-рецепторов, чтобы обратить вспять вызванную амисульпридом гиперпролактинемия. [11].

Опубликованы 2 метаанализа, оценивающих эффективность при гиперпролактинемии использования дополнения арипипразолом базовой антипсихотической терапии. Первый метаанализ [35] (n = 639) включал 5 рандомизированных оди-

руемых исследований, в которых оценивался как первичный результат нормализация уровня пролактина. Исходные антипсихотики включали рисперидон, сульпирид, галоперидол и кветиапин, причем наиболее часто используемым препаратом был рисперидон. Анализ включал все дозы арипипразола (5–30 мг/сут). Вторичный анализ включал изучения пролактинстабилизирующего эффекта в зависимости от дозы арипипразола. Нормализация уровня пролактина была более значительной при дополнительном приеме арипипразола по сравнению с плацебо начиная с дозы 5 мг в сутки (risk difference, 0.74; 95% CI, 0.62–0.87; I² = 59%, P < 0.0001).

Более поздний метаанализ, оценивающий использование дополнительного применения арипипразола для лечения гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками, включала 21 исследование (n = 974) [37]. До назначения арипипразола пациенты получали широкий спектр антипсихотиков (рисперидон, галоперидол, сульпирид, хлорпромазин, перфеназин и оланзапин). По сравнению с плацебо, у пациентов, получавших в дополнение к базовой антипсихотической терапии арипипразол, значительно чаще была купирована гиперпролактинемия (ОШ 8,81; 95% ДИ 3,66–21,23; I² = 83%). Был проведен анализ эффективности различных доз арипипразола. Получены результаты об эффективности широкого диапазона доз препарата для нормализации уровня пролактина.

Интерес представляет и метаанализ (включено 5 РКИ, n 400 пациентов) по добавлению арипипразола к антипсихотикам для купирования гиперпролактинемии у пациентов с первым эпизодом шизофрении [60]. Получены результаты эффективности этой стратегии для купирования гиперпролактинемии и ассоциированных с ней побочных эффектов, а также дополнительно были получены данные об улучшении психического состояния, оцениваемого по шкале PANSS.

Из всех потенциальных терапевтических стратегий снижения пролактина, рассмотренных в систематическом обзоре J. Labad соавт, добавление арипипразола к антипсихотическому лечению авторы расценивают как лучше всего изученную в клинических исследованиях, что позволяет им предположить, что именно эту стратегию следует рассматривать как первый вариант с точки зрения доказательной медицины [33].

Стратегия использования агонистов дофамина. Бромокриптин и каберголин являются дофаминергическими препаратами, наиболее часто используемыми для лечения гиперпролактинемии, вызванной аденомой гипофиза. Классические исследования показали безопасность агонистов дофамина бромокриптина: в выборке из 600 пациентов с опухолями гипофиза, получавших лечение агонистов дофамина, только в 8 случаях (1,3%) развились психиатрические побочные эффекты [53].

Эти препараты также использовались для лечения гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками. Вопрос о рисках экзаксация психо-

тических симптомов остается открытым. Имеются исследования авторы которых склоняются к безопасности этой стратегии [25], в других не исключают вероятность ухудшения психического состояния за счет нарастания продуктивной симптоматики [10, 21]. Метаанализ, сравнивающий коррекцию гиперпролактинемии каберголином и бромокриптином, показал, что каберголин имеет преимущество с точки зрения эффективности и безопасности [56].

При использовании агонистов дофамина следует учитывать риск сердечно-легочных осложнений [4], что предполагает тщательный мониторинг не только психического, но и соматического статуса пациентов.

В настоящее время существует консолидированная точка зрения, что использование агонистов дофамина оправдано только в случаях, когда другие тактики не принесли успеха [48]. При этом важным является необходимость совместного решения психиатра и эндокринолога.

Стратегии в процессе изучения. Как один из методов, требующий дальнейшего изучения, снижения индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии рассматривают использования больших доз витамина В6. В 1977 году было первое сообщение о влиянии инъекций витамина В6 (600 мг) на снижение уровня пролактина у пациентов, принимающих нейролептики [14]. Было высказано предположение, что витамина В6 способствует коррекции гиперпролактинемии, стимулируя выработку дофамина в головном мозге, активируя таким образом дофаминовые рецепторы [41]. В недавнем исследовании проведено сравнение пролактинстабилизирующей активности добавления арипипразола (10 мг в сутки) и витамина В6 (300 мг 2 раза в сутки) в течение 16 недель. Обе группы включали по 100 пациентов с пролактинемией на фоне приема антипсихотиков. Получены результаты о снижении уровня пролактина в обеих группах, причем более значимое при использовании витамина В6 [61]. Авторы предполагают, что витамина В6 частично ингибирует секрецию пролактина через дофамин-независимый механизм и эта стратегия требует дальнейшего изучения.

Амантадин, противовирусный препарат со свойствами блокирования N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA), продемонстрировал антидискинетический и противопаркинсонический эффекты [46], также рассматривается как кандидат для снижения уровня пролактина. Хотя некоторые авторы предполагают, что амантадин может обладать свойствами агониста дофамина, точные механизмы остаются неизвестными [46].

Было показано, что метформин, который применяется для лечения метаболических нарушений, также способен снижать уровень пролактина. Существует один опубликованный метаанализ по использованию метформина (750–1500 мг/сут) при гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками. Изучаемыми антипсихотиками были

кветиапин, рисперидон, рисперидон, сульпирид, клозапин и оланзапин. Анализ выявил значительное снижение уровня пролактина в группе метформина по сравнению с группой плацебо [48]. Предполагается, что метформин может влиять на активацию пути LKB1/аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, который участвует в синтезе и секреции пролактина, а также подавлять секреторную функцию гиперактивных лактотрофов, воздействуя на гипофиз [32].

Отдельный интерес представляет применение антиконвульсанта топирамата, поскольку его механизм действия не связан напрямую с дофаминергической системой, в связи с этим риск психотического рецидива или обострения отсутствует. Топирамат действует главным образом через следующие механизмы: он является антагонистом α -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоты и каиновой кислоты глутаматных рецепторов; усиливает ингибирующую активность ГАМК в отношении ГАМК-рецепторов; ингибирует натриевые и кальциевые каналы L-типа. Существует предположение, что ГАМК играет ингибирующую роль в экспрессии гена пролактина путем прямого действия на рецепторы ГАМК на лактотрофных клетках гипофиза. Учитывая фармакологические свойства топирамата, роль глутамата и ГАМК в регуляции высвобождения пролактина, топирамат может быть многообещающим средством для лечения гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками [24].

Обсуждение

Из всех стратегий коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии наибольшую доказательную базу имеет использование добавления к текущей терапии частичных агонистов дофамина. В настоящее время эта стратегия изучена на примере арипипразола. Целесообразность этой стратегии подтверждает и рандомизированное клиническое исследование, в котором проведен сравнительный анализ замены на арипипразол и добавления арипипразола к текущей терапии [59], которое показало большее снижение уровня пролактина при стратегии замены (размер эффекта = 2,3), чем при добавлении (размер эффекта = 1,6). Однако, риска эксацербации и выбывания из исследования при замене текущей терапии на арипипразол была выше (18%), чем при добавлении арипипразола (4%). Добавление арипипразола как рекомендации класса А внесено в междисциплинарный консенсуальный документ (2017 год) по лечению ятрогенной гиперпролактинемии, вызванной применением антипсихотиков [40].

Расширение антипсихотиков, относящихся к группе частичных агонистов дофамина (карипразин, брекспипразол) привлекает внимание к дальнейшему изучению пролактинсберегающей активности этих препаратов. Между этими препаратами существуют различия в фармакодинамике и, следовательно, можно ожидать особенности во влиянии на уровень пролактина.

Карипразин обладает частичным агонизмом к D_2 - и D_3 -рецепторам с преимущественным воздействием на D_3 -рецепторы. Кроме этого препарат является частичным агонистом 5-HT_{1A}-рецепторы, антагонистом 5-HT_{2B}, имеет низкое сродство к рецепторам 5-HT_{2A} и H_1 и 5-HT_{2C} и адренергическим α_1 рецепторам [29]. В доклиническом исследовании соотношение уровней карипразина в мозге и плазме составило 7,6 что позволяет предположить, что более 80% препарата проходит ГЭБ [20], что дает возможность предположить благоприятный профиль препарата в отношении риска формирования в процессе лечения гиперпролактинемии. Также, наряду с арипипразолом, карипразин обладает более высоким сродством к рецепторам дофамина D_2 ($K_i = 0,49$ и $0,69$ нМ для D_{2L} и D_{2S} соответственно) по сравнению с галоперидолом ($K_i=1$ нМ) рисперидоном ($K_i= 3$ нМ), конкурирует за связывание с рецептором при их совместном назначении, потенциально может рассматриваться как дополнительный препарат в терапии для коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии [9].

Учитывая механизм действия и результаты клинических исследований, имеются основания рассматривать карипразин как пролактинсберегающий препарат. У пациентов с шизофренией лечение карипразином ассоциировалось со снижением уровня пролактина по сравнению с исходным уровнем. Анализ подгрупп показал, что наибольшее снижение уровня пролактина после лечения карипразином наблюдалось у пациентов, которые ранее принимали лекарства с высоким риском повышения пролактина, что позволяет предположить, что лечение карипразином было связано с нормализацией уровня пролактина у этих пациентов. Не было общего повышения среднего или медианного уровня пролактина в результате острого или длительного лечения карипразином, а также не обнаружено дозозависимого эффекта [13].

Проведенный сравнительный анализ по влиянию на уровень пролактина карипразина и арипипразола показал практически идентичный эффект этих препаратов вне зависимости от используемой дозы [16]. Было сделано предположение, что карипразин имеет аналогичный профиль с арипипразолом по влиянию на пролактин, который использовался для снижения уровня пролактина либо путем смены лекарств, либо в качестве дополнительного лечения. [13].

Брексипразол обладает сравнимым с арипипразолом аффинитетом с 5HT_{1A}, D_2 и 5HT_{2A}. Эта молекула индуцирует меньшую активацию D_2 , чем арипипразол, поэтому она ближе к чистому антагонисту. Карипразин отличается своей дополнительной очень мощной частичной агонистической активностью D_3 [50]. Сравнительный анализ антипсихотиков, относящихся к группе частичных агонистов дофамина показал, что арипипразол и карипразин обладают более выраженным пролактинсберегающим действием, чем брексипразол [29].

Длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) является еще одной особенностью, отличающей частичные агонисты от большинства антипсихотиков. Наиболее длительный — у карипразина (активный метаболит — 2-3 недели. Фармакологическая активность метаболитов карипразина, десметилкарипразина и дидесметилкарипразина, аналогична активности исходного препарата, хотя период полувыведения дидесметилкарипразина гораздо более длительный (1–3 недели против 2–4 дней). Таким образом, системное воздействие дидесметилкарипразина в несколько раз превышает биологическую доступность карипразина [54]. По сравнению с препаратом с более коротким периодом полувыведения существует меньший риск неоптимального связывания рецепторов в случае пропуска дозы что вероятно, может влиять на благоприятное действие препарата в отношении влияния на уровень пролактина.

Вопрос применения частичных агонистов дофамина в сочетании с базовой терапией антипсихотиками требует дальнейшего изучения. Прежде всего это касается анализа доз каждого из препаратов этой группы, которые целесообразно использовать для коррекции повышенного уровня пролактина. Кроме этого, необходимо учитывать, что большинство исследований, на которых основаны рекомендации, проведены на пациентах с шизофренией. Однако в настоящее время эти препараты используются при аффективных расстройствах. Нельзя исключить, что эта группа пациентов может иметь определенные особенности, связанные как с заболеванием, так и приемом других психотропных средств.

Также следует отметить, что одним из ограничений в данных результатах исследований является то, что большинство из них проводились на китайской выборке. Учитывая различия в генетическом, культурном и клиническом контексте между этой популяцией и другими этническими группами, результаты этих исследований могут быть ограничены в их применимости к другим национальным или этническим группам. Поэтому для более обобщенных выводов и разработки клинических рекомендаций необходимо включать в исследования более разнообразные и репрезентативные выборки пациентов.

Заключение

Стратегия добавления частичных агонистов дофамина к текущей терапии является перспективной в коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии. На основе имеющихся данных, в частности из рандомизированных клинических исследований, такая стратегия демонстрирует эффективное снижение уровня пролактина. Тем не менее, расширение этой стратегии на другие частичные агонисты дофамина, такие как карипразин и брексипразол, требует дальнейшего изучения. Их фармакодинамика и потенциальное влияние на уровень пролактина могут отличаться от арипипразола, что подчеркивает

необходимость проведения дополнительных исследований. Кроме того, важно учитывать, что большинство исследований проводилось на пациентах с шизофренией, и данные о применении этих препаратов у пациентов с другими психиче-

скими расстройствами остаются ограниченными. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований, учитывая особенности каждого заболевания и его терапевтического подхода.

Литература / References

1. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2017;1:63–70.
Gorobets LN, Mazo GE. Hyperprolactinemia during application of second-generation antipsychotics: the principles of prevention, diagnosis and correction. *Obozreniepsihiatriiimeditskopsihologiiim. V.M. Bekhtereva*. 2017;1:63–70. (In Russ.).
2. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Современные возможности терапевтической коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии. *Современная терапия Психических Расстройств*. 2020;1:29–36.
doi.org/10.21265/PSYPH.2020
Mazo GE, Kibitov AO. Modern Possibilities of Therapeutic Correction of Antipsychotics Induced Hyperprolactinemia. *SovremennayaterapiyaPsihicheskikhRasstrojstv*. 2020;1:29–36. (In Russ.).
doi.org/10.21265/PSYPH.2020
3. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Осложнения нейролептической гиперпролактинемии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;2:104–108.
Mazo GE, Gorobets LN. Complications of neuroleptic hyperprolactinaemia. *Obozreniepsihiatriiimeditskopsihologiiim. V.M. Bekhtereva*. 2018;2:104–108. (In Russ.).
doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-104-108 (In Russ.).
4. Andersohn F, Garbe E. Cardiac and noncardiac fibrotic reactions caused by ergot- and nonergot-derived dopamine agonists. *Mov. Disord*. 2009;15(24):129–133.
5. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H et al. Positron emission tomography measurement of dopamine D receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J. Clin. Psychiatry*. 2010;71:1131–1137.
6. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance. *Encephale*. 2014;40:86–94.
7. Bolton JM, Morin SN, Majumdar SR et al. Association of mental disorders and related medication use with risk for major osteoporotic fractures. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(6):641–648.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0449.
8. Buckley PF, Correll CU. Strategies for dosing and switching antipsychotics for optimal clinical management. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69:4–17.
9. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JE, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14:87–96.
10. Chang SC, Chen CH, Lu ML. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2008;30:378–380.
11. Chen CK, Huang YS, Ree SC, Hsiao CC. Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010;34(8):1495–1499.
12. Chwieduk CM, Keating GM. Paliperidone extended release: a review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*. 2010;70:1295–1317.
13. Culpepper L, Vieta E, Kelly DL, Patel MD, Szatmari B, Hankinson A, Earley WR. Minimal Effects of Cariprazine on Prolactin Levels in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:995–1011.
doi:10.2147/NDT.S348143
14. Delitala G, Masala A, Alagna S. Suppression of pimozide-induced prolactin secretion by piridoxine (vitamin B6). *Biomedicine*. 1977;27:191–192.
15. di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary*. 2020;23(3):314–321.
doi:10.1007/s11102-020-01041-3.
16. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, et al. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, Phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574–1582.
doi:10.4088/JCP.15m09997.
17. Freeman B, Levy W, Gorman JM. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma. *J. Psychiatr. Pract*. 2007;13(2):120–124.
18. González-Rodríguez A, Labad J, Seeman MV. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;101:109941.
doi:10.1016/j.pnpbp.2020.109941
19. Gupta S, Lakshmanan DAM, Khastgir U, Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *BJPsychAdvances*. 2017;23(4):278–286.
doi:10.1192/apt.bp.115.014928
20. Gyertyan I, Kiss B, Saghy K, et al. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in

- vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int.* 2011;59(6):925–935.
doi:10.1016/j.neuint.2011.07.002
21. Hashimoto K, Sugawara N, Ishioka M, Nakamura K, Yasui-Furukori N. The effects of additional treatment with terguride, a partial dopamine agonist, on hyperprolactinemia induced by antipsychotics in schizophrenia patients: a preliminary study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014;10:1571–1576.
 22. Henry JF, Sherwin BB. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. *Behav Neurosci.* 2012;126:73–85.
 23. Holt RI, Peveler RC. Antipsychotics and hyperprolactinaemia: mechanisms, consequences and management. *Clinical Endocrinology.* 2011;74:141–147.
 24. Huang YL, Peng M, Zhu G. Topiramate in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *MedHypotheses.* 2020;138:109607.
doi:10.1016/j.mehy.2020.109607 .
 25. Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2011;45:830–837.
 26. Iversen TSJ, Steen NE, Dieset I, Hope S, Mørch R, Gardsjord ES, Jönsson EG. Side effect burden of antipsychotic drugs in real life — Impact of gender and polypharmacy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2018;82:263271.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.004> .
 27. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2:205–211.
doi:10.2147/DHPS.S6226
 28. Kaida Jiang, Jijun Wang, Stefan Leucht, Chunbo Li, Prolactin levels influenced by antipsychotic drugs in schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis, *Schizophrenia Research.* 2021;237:20–25.
doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.013
 29. Keks N, Hope J, Schwartz D, McLennan H, Copolov D, Meadows G. Comparative Tolerability of Dopamine D2/3 Receptor Partial Agonists for Schizophrenia. *CNS Drugs.* 2020;34(5):473–507.
doi:10.1007/s40263-020-00718-4.
 30. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28:55–68.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00127-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00127-0);
 31. Kopecek M, Bares M, Svarc J, Dockery C, Horáček J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;25(6):419–422.
 32. Krysiak R, Kowalcze K, Szkrobka W, Okopien B. The effect of metformin on prolactin levels in patients with drug-induced hyperprolactinemia. *Eur J Intern Med.* 2016;30:94–98.
doi:10.1016/j.ejim.2016.01.015 .
 33. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, Palao D. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2020;222:88–96.
doi:10.1016/j.schres.2020.04.031.
 34. Lee BH, Han CS, Kim KH. Treatment in risperidone-induced amenorrhoea. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.* 2005;9:29–34.
 35. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2013;8(8):e70179.
doi:10.1371/journal.pone.0070179
 36. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics: a review. *Human Psychopharmacology.* 2010;25:281–297.
 37. Meng M, Li W, Zhang S, et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015;27(1):4–17.
doi:10.11919/j.issn.1002-0829.215014.
 38. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5001–5007.
 39. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Kawas C, Blackman MR, Harman SM, et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology.* 2004;62:188–193.
 40. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol.* 2017;45:25–34.
doi:10.1016/j.yfrne.2017.02.003.21 .
 41. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules.* 2009;14:329–351.
doi:10.3390/molecules14010329 .
 42. Naono-Nagatomo K, Naono H, Abe H, et al. Partial regimen replacement with aripiprazole reduces serum prolactin in patients with a long history of schizophrenia: A case series. *Asian J Psychiatr.* 2017;25:36–41.
doi:10.1016/j.ajp.2016.10.005
 43. Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014;28:421–453.
 44. Pottgård A, Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, Damkier P. Use of antipsychotics and risk of breast cancer: a Danish nationwide case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(9):2152–2161.
doi:10.1111/bcp.13661 .

45. Ranjbar F, Sadeghi-Bazargani H, Niari Khams P, Arfaie A, Salari A, Farahbakhsh M. Adjunctive treatment with aripiprazole for risperidone-induced hyperprolactinemia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:549-555 .
46. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L- DOPA-induced dyskinesia. *J. Neural Transm*. 2018;125:1-14. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1869-1>
47. Reavley A, Fisher AD, Owen D. Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol*. 1997;47:343-347.
48. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. *Am J Health Syst Pharm*. 2021;78(10):862-871. doi: 10.1093/ajhp/zxab065. PMID: 33954421
49. Sobrinho LG. Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom*. 1998;67:133-139.
50. Stahl SM. Mechanism of action of cariprazine. *CNS Spectr*. 2016;21:123-127.
51. Takase M, Kanahara N, Oda Y, Kimura H, Watanabe H, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist: A retrospective survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29:383-389.
52. Tandon R1, Halbreich U. The second-generation 'atypical' antipsychotics: similar improved efficacy but different neuroendocrine side effects. *Sendto-Psychoendocrinology*. 2003;28(1):1-7.
53. Tasaki M, Yasui-Furukori N, Yokoyama S, Shinozaki M, Sugawara N, Shimoda K. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia in male schizophrenia patients treated with aripiprazole and risperidone and their relationships with testosterone levels. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41(3):379-384. doi:10.1002/npr2.12190
54. Taylor D, Chithiramohan R, Grewal J, et al. Dopamine partial agonists: a discrete class of antipsychotics. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2023;27(3):272-284. doi:10.1080/13651501.2022.2151473
55. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *BMJ*. 1984;289:1101-1103. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6452.1101>
56. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:57-61.
57. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2012;1:33.
58. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences: selective literature review. *The British Journal of Psychiatry*. 2003;182(3):199-204.
59. Yoon HW, Lee JS, Park SJ, Lee SK, Choi WJ, Kim TY, Hong CH, Seok JH, Park IH, Son SJ, Roh D, Kim BR, Lee BO. Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a multicenter, open-label, prospective study. *Clin. Neuropharmacol*. 2016;39:288-294. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000175>
60. Zheng W, Cai D-B, Yang X-H, et al. Adjunctive aripiprazole for antipsychotic-related hyperprolactinemia in patients with first-episode schizophrenia: a meta-analysis. *General Psychiatry* 2019;32:e100091. doi:10.1136/gpsych-2019-100091
61. Zhuo C, Xu Y, Wang H, Fang T, Chen J, Zhou C, Li Q, Liu J, Xu S, Yao C, Yang W, Yang A, Li B, Chen Y, Tian H and Lin C. Safety and Efficacy of High-Dose Vitamin B6 as an Adjunctive Treatment for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia in Male Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 2021;12:681418. doi:10.3389/fpsy.2021.681418

Сведения об авторах

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Яковлева Яна Викторовна — младший научный сотрудник, аспирант отделения социальной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: yanakov97@yandex.ru

Поступила 19.02.2024

Received 19.02.2024

Принята в печать 11.06.2024

Accepted 11.06.2024

Дата публикации 24.06.2024

Date of publication 24.06.2024