Терапия каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков

О.А. ЮНИЛАЙНЕН[1]*, проф. Е.Г. СТАРОСТИНА[2], д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА[1], д.б.н. Г.С. КОЛЕСНИКОВА[1], д.м.н. Г.В. КАЦИЯ[1], проф. Н.П. ГОНЧАРОВ[1], А.Б. СЫНИКЭ [3], Э.Г. РЫТИК [3], Е.Н. ТУЛИНЦЕВА[3], акад. РАН И.И. ДЕДОВ[1]

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; [2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ); [3]психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева, Москва

Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков (ГАН), — одна из самых частых эндокринных расстройств в психиатрической практике. Подходы к терапии ГАН до конца не изучены. Предполагается, что лечение агонистами дофаминовых рецепторов может вызвать ухудшение психического состояния пациентов. Изучалось влияние терапии каберголином у 44 пациентов с ГАН. Было показано, что длительная терапия гиперпролактинемии каберголином является эффективной и безопасной у пациентов, страдающих психическими расстройствами. Частота обострений психического расстройства в группе пациентов, принимавших каберголин, была ниже, чем в контрольной. Коррекция ГАН каберголином у пациентов с психозами сопровождалась значимым улучшением репродуктивной и сексуальной функций.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, пролактин, нейролептики, каберголин, шизофрения, психическое расстройство.

Cabergolin therapy of hyperprolactinemia associated with intake of neuroleptics

O.A. YUNILAINEN, E.G. STAROSTINA, L.K. DZERANOVA, G.S. KOLESNIKOVA, G.V. KATSIYA, N.P. GONCHAROV, A.B. SYNIKE, E.G. RYTIK, E.N. TULINTSEVA, I.I. DEDOV

[1]Endocrinolgy Research Centre, Moscow, Russian Federation; [2]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI); [3]N.A. Alekseev Psychiatric Hospital No1, Moscow

Hyperprolactinemia associated with intake of neuroleptics (HAN) is a commonest endocrine disorder encountered in psychiatric practice. Approaches to the treatment of this condition remain to be developed. It is supposed that the use of dopamine receptor agonists may cause deterioration of the patients' psychic status. We have studied the influence of therapy with cabergolin on 44 patients presenting with HAN. It was shown that the long-term treatment using cabergolin is a safe and efficacious therapeutic modality for the patients suffering from psychic disorders. The frequency of exacerbation of psychic disorders in the group of patients treated with cabergolin was lower than in the control group. It is concluded that the correction of HAN by cabergolin in the patients presenting with psychic disorders leads to the significant improvement of reproductive and sexual functions.

Key words: hyperprolactinemia, prolactin, neuroleptics, cabergolin, schizophrenia, psychic disorder.

Гиперпролактинемия, ассоциированная с приемом нейролептиков (ГАН), часто встречается в психиатрической практике. Лечебные подходы к гиперпролактинемии идиопатической и опухолевого генеза хорошо изучены, тогда как относительно коррекции ГАН остается много спорных вопросов. Существует несколько общепринятых стратегий лечения ГАН: снижение дозы нейролептика, замена препарата на другой, в меньшей степени повышающий уровень пролактина, и добавление к психотропной терапии агонистов дофаминовых рецепторов. Однако психическое состояние пациента не всегда позволяет снизить дозу нейролептика или заменить препарат на другой.

В терапии других форм гиперпролактинемии успешно используются препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов. У пациентов с ГАН терапия агонистами дофаминовых рецепторов до настоящего времени не нашла широкого применения, ввиду вероятности ухудшения психического состояния [3]. Вопрос о том, насколько прием агонистов дофаминовых рецепторов негативно влияет на течение психического расстройства, остается открытым. В доступной литературе [6] встречаются описания отдельных клинических случаев обострения психического расстройства при приеме данных препаратов. Л.Н. Горобец и соавт. [1] применяли каберголин (1 мг в неделю) и бромокриптин (5 мг в сутки) у женщин с ГАН в течение 1 мес. Обострения течения психического расстройства не было выявлено ни в одном случае, однако длительность лечения вряд ли можно считать достаточной для оценки возможных психотропных побочных эффектов агонистов дофамина. В другом плацебо-контролируемом исследовании [8] 60 пациенток с ГАН бромокриптин назначали в дозах 2,5, 2, 10 мг в сутки в течение 8 нед, что сопровождалось значимым снижением, но не нормализацией уровня пролактина

© Коллектив авторов, 2014

* e-mail: olga84j@yandex.ru

doi: 10.14341/probl20146044-11

через 4 нед с последующим повышением уровня пролактина, несмотря на продолжающийся прием бромокриптина; ни у кого из пациентов не отмечалось ухудшения психического состояния.

Стабильным оставалось и психическое состояние у 25 женщин с ГАН, получавших бромокриптин в дозах 1,25—8,75 мг в сутки в течение 3 мес [3], а также у 10 больных с ГАН, вызванной рисперидоном, которые принимали каберголин в дозе 0,125—0,25 мг в нед в течение 16 нед [11]; на этом фоне у 9 из 10 пациентов отмечалась нормализация уровня пролактина и исчезновение симптомов гиперпролактинемии. Аналогичные результаты на небольшой выборке (19 больных) были получены и при применении каберголина в тех же дозах в течение 8 нед [5]. Использование малых доз каберголина в указанных исследованиях объяснялось опасениями в отношении возможного обострения психического расстройства.

C. Kalkavoura и соавт. [7] исследовали 80 больных шизофренией с ГАН, принимавших каберголин в течение 6 мес. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от исходного уровня пролактина: менее 50 нг/мл, 50—100 нг/мл, выше 100 нг/мл (верхняя граница нормы 20 нг/мл у мужчин, 25 нг/мл у женщин). В 1-й группе суточная доза каберголина составила 0,25 мг, во 2-й — 0,5 мг, в 3-й — 1,0 мг. В ходе исследования проводилась оценка сексуальной функции с помощью опросника Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX). Терапия сопровождалась значимым снижением уровня пролактина во всех группах, значимым уменьшением суммарного балла ASEX и баллов по субшкалам. Ухудшения течения психического расстройства не отмечалось ни в одном случае.

Таким образом, данные литературы (за исключением [7]) касаются результатов крайне непродолжительного приема агонистов дофаминовых рецепторов, что, очевидно, недостаточно для оценки частоты возможных обострений психических расстройств. Непродолжительный период наблюдения не позволяет оценить и некоторые клинические эффекты терапии, например восстановление регулярного менструального цикла. Кроме того, исследования по коррекции ГАН агонистами дофаминовых рецепторов часто проводились в очень малых группах, недостаточных для анализа [3, 5, 11].

В большинстве работ [3, 5] указывается, что терапия агонистами дофаминовых рецепторов приводит к значимому снижению пролактина, однако отсутствуют сведения, у какой части пациентов достигается нормализация пролактина, и чем эти пациенты клинически отличаются от остальных. Ни в одном исследовании не оценивался уровень пролактина и клиническая симптоматика после отмены агонистов дофаминовых рецепторов; следовательно, неизвестно, насколько долго сохраняется клинико-лабораторный эффект. В большинстве публикаций оценивается влияние терапии агонистами дофаминовых рецепторов только на репродуктивную систему, и не исследуется динамика массы тела и сексуальной функции.

Цель нашего исследования — изучение клинико-лабораторной эффективности агонистов дофаминовых рецепторов у пациентов с ГАН, включая динамику симптомов гиперпролактинемии, сексуальную сферу и качество жизни, а также оценка безопасности применения данных препаратов у пациентов с психическими расстройствами. Из группы агонистов дофаминовых рецепторов был выбран каберголин, так как он обладает наиболее удобным режимом приема, что особенно важно у больных, принимающих большое количество психотропных препаратов.

Материал и методы

Изучение эффективности и безопасности каберголина у пациентов с ГАН проводилось в ходе открытого сравнительного проспективного контролируемого исследования.

Для участия в исследовании отбирали пациентов психиатрического стационара (ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева, Москва) в период с февраля 2011 г. по ноябрь 2012 г. Был проведен сплошной скрининг пациентов с целью выявления ГАН. Критериями включения больных являлись: возраст 19—45 лет, наличие психического расстройства, требующего длительного приема нейролептиков. Критерии исключения: заболевание гипофиза, прием других препаратов, помимо нейролептиков, которые могут вызывать повышение уровня пролактина, беременность и послеродовая лактация, сопутствующие эндокринные и соматические заболевания, которые могут приводить к повышению уровня пролактина (гипотиреоз, почечная, печеночная недостаточность и т.д.). Каберголин был рекомендован всем пациентам с ГАН для коррекции гиперпролактинемии вне обострения психического расстройства. Лечение каберголином (препарат Агалатес, IVAX «Pharmaceuticals s.r.o.», Чешская Республика) проводилось только при наличии информированного согласия пациентов. Лечение каберголином получали 44 пациента (4 мужчины, 40 женщин), средний возраст 30 лет (26—33 года). Пациенты с ГАН, которые отказались от приема каберголина, попали в контрольную группу, которую составили 40 пациентов (3 мужчины, 37 женщин), сопоставимых с пациентами основной группы по возрасту, диагнозам, продолжительности психического расстройства, составу психотропной терапии **(табл. 1 и 2)**. Рандомизация не проводилась, так как пациенты попадали в разные группы в зависимости от их желания принимать каберголин для коррекции ГАН.

doi: 10.14341/probl20146044-11

Таблица 1. **Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп**

Показатель	Группа на лечении каберголином	Контрольная группа
Пол, м/ж	4/40	3/37
Возраст, годы, медиана (1-й и 3-й квартили)	30 (26—33)	33 (28—37)
Продолжительность психического расстройства, годы, медиана (1-й и 3-й квартили)	3 (0,8—7)	5 (2—10)

Таблица 2. **Психиатрические диагнозы в основной и контрольной группах**

Код по МКБ-10	Диагноз	Число пациентов в группе лечения каберголином, %	Число пациентов в контрольной группе, %
F.20.00	Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения	27	17
F.20.01	Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом	30	42
F.20.014	Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом, неполная ремиссия	—	6
F.21.3	Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения	21	8
F.23.1	Острое и преходящее психотическое расстройство с симптомами шизофрении	6	8
F.20.21	Кататоническая шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом	3	6
F.25.2	Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	3	—
F.40.8	Другие фобические и тревожные расстройства	6	—
F.45.4	Устойчивое соматоформное болевое расстройство	3	—
F.33.2	Рекуррентное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов	—	3
F.31.1	Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов	—	8
F.41.2	Смешанное тревожное и депрессивное расстройство	—	6

Сведения о психиатрическом диагнозе, продолжительности заболевания, психическом статусе, психотропной терапии брали из стационарной истории болезни. Средняя продолжительность психического расстройства составила 3 года (0,5—7 лет). Все пациенты принимали психотропную терапию, в состав которой входили нейролептики. В ходе терапии каберголином психотропную терапию не меняли.

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

Уровень пролактина в сыворотке измерялся в мЕд/л (референсные интервалы для женщин составляли 90—540 мЕд/л и 60—510 мЕд/л для мужчин).

Известно, что пролактин может быть представлен тремя различными формами: биологически активный, или низкомолекулярный пролактин (23 kDa), димерный пролактин (50—60 kDa), высокомолекулярный иммунореактивный пролактин, или макропролактин (150—170 kDa), — комплекс низкомолекулярного пролактина с иммуноглобулином G. Наибольшей активностью обладает низкомолекулярная форма; димерный пролактин и макропролактин имеют низкую биологическую активность.

Биоактивный пролактин измерялся с помощью метода ПЭГ-преципитации [2]. Референсные интервалы для женщин составляли 64—395 мЕд/л и для мужчин — 73—380 мЕд/л. Количество макропролактина определялось путем вычитания показателей биоактивного пролактина из общего количества пролактина. Гиперпролактинемией считался показатель биоактивного пролактина выше верхней границы референсного интервала. Определение пролактина в сыворотке проводилось на анализаторе Vitros 3600 («Johnson & Johnson») в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального

doi: 10.14341/probl20146044-11

анализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр (зав. лаб. — проф. Н.П. Гончаров).

Для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, применялся опросник SF-36. Результаты оценок представлены в баллах по 8 шкалам; более высокая оценка указывала на более высокий уровень 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). Шкалы группировались в два показателя — физический компонент здоровья (PH') и психический компонент здоровья (MH') [10].

Для полуколичественной оценки побочных действий нейролептиков использовался опросник UKU — Udvalg for Kliniske Undersogelser scale. Вопросы касались массы тела, сексуальной сферы, галактореи, менструального цикла (для женщин). Наличие и степень выраженности каждого побочного эффекта оценивались в баллах (0 — отсутствие побочного эффекта, 1 — легкая степень, 2 — умеренная, 3 — тяжелая) [11].

Для оценки сексуальных расстройств на фоне лечения психотропными препаратами использовалась шкала PRSexDQ. Наличие и выраженность сексуальных нарушений оценивались в баллах (0 — отсутствие нарушения, 1 — легкая степень, 2 — умеренная, 3 — тяжелая) [12].

Статистический анализ осуществлялся с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 8.0 for Windows, Release 8.0 компании «StatSoft Inc.», США. Количественные данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения, медианы (Me) и интерквартильного диапазона (1 и 3 квартили). Для сравнения показателей до и после завершения приема каберголина использовался критерий Вилкоксона для парных сравнений и тест χ^2. Для сравнения количественных показателей между группами применялся критерий Манна—Уитни. Для сравнения процентных долей использовался точный тест Фишера и тест χ^2.

Критическим значением уровня статистической значимости считался $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Каберголин для коррекции ГАН получали 44 пациента. Досрочно прекратили терапию 6 пациенток, из них 4 ввиду некомплаентности, 2 — из-за субъективного ухудшения самочувствия, выражавшегося в усилении тревоги, психоэмоциональной лабильности. При этом психиатр, наблюдавший пациенток, не отметил ухудшения психического состояния. Двое пациенток принимали каберголин длительное время и прекратили лечение самостоятельно по причине неэффективности терапии. Одна из них получала каберголин в дозе 2 мг/нед, а вторая — 2,5 мг/нед. У 36 пациентов (3 мужчины, 33 женщины) удалось добиться нормализации уровня пролактина; у 1 пациентки наступила беременность. Таким образом, при хорошей переносимости каберголина и достаточной комплаентности нормализация уровня пролактина была достигнута у 95% пациентов.

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

У 17% пациентов клинический и лабораторный эффект был достигнут при приеме 0,25 мг каберголина в нед, у 34% пациентов для достижения эффекта потребовалось 0,5 мг/нед, у 9% пациентов — 0,75 мг/нед, у 14% — 1,0 мг, у 3% — 1,25 мг, у 11% — 1,5 мг, у 6% — 1,75 мг, у 3% — 2,5 мг, у 3% — 3 мг/нед **(рис. 1)**.

У 37% пациентов для достижения эффекта потребовалась терапия в течение 4—8 нед. У 34% пациентов клинико-лабораторный эффект наступил после 10—17 нед приема каберголина, у 17% — через 22—25 нед, у 11% — через 36—44 нед. После нормализации пролактина каберголин был отменен у 34 пациентов (3 мужчины, 31 женщина), две пациентки продолжают терапию по показаниям. Уровень пролактина оценивался через 3 мес после прекращения лечения каберголином. У 10 (29%) пациенток отмечалась гиперпролактинемия в сочетании с возобновлением клинической симптоматики. Большинству пациенток с рецидивом ГАН был проведен повторный курс терапии каберголином. Распределение больных по длительности терапии, необходимой для нормализации уровня пролактина, отражено на **рис. 2**.

В группе пациентов, у которых удалось достичь нормализации уровня пролактина, до начала лечения он составлял 1730 мЕд/л (1240—2535), после завершения приема каберголина — 272 мЕд/л (204—448) ($p<0,001$) **(рис. 3)**.

У одной пациентки при проведении МРТ головного мозга была выявлена аденома гипофиза размером 4×13×6 мм. Пациентка более 13 лет страдала психическим расстройством и принимала нейролептики. Клиническая симптоматика ГАН появилась спустя несколько лет после начала психотропной терапии. Можно предположить, что в данном случае гиперпролактинемия на фоне приема нейролептиков привела к развитию аденомы гипофиза. Результаты лечения пациентки были исключены из

doi: 10.14341/probl20146044-11

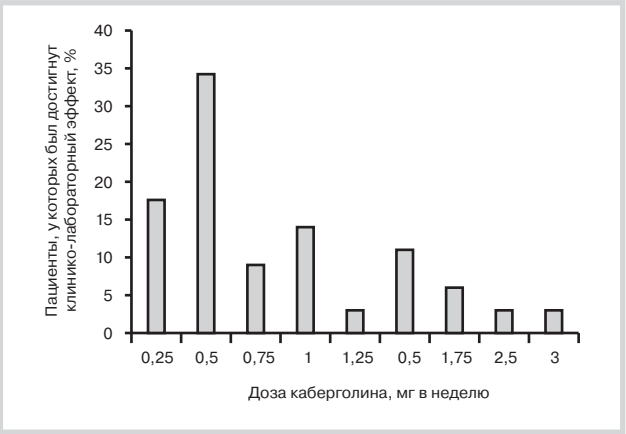


Рис. 1. **Клинико-лабораторная эффективность различных доз каберголина в лечении ГАН.**

окончательного статистического анализа и приводятся отдельно. Эффективная доза каберголина составила 2,75 мг в нед; клинический и лабораторный эффект был достигнут через 52 нед терапии. Суммарная длительность приема каберголина составила 92 нед. При контрольном МРТ головного мозга через 12 мес терапии каберголином аденома была прежних размеров. Учитывая размеры аденомы, стабильное психическое состояние, было решено продолжить прием каберголина в дозе 2,75 мг в нед.

Для оценки клинической эффективности терапии каберголином была проанализирована группа пациентов, у которых удалось достичь нормализации пролактина. Из них 33 были женского пола. Нарушения менструального цикла до начала терапии отмечались у 29 (87,9%) пациенток: олигоменорея — у 16 (48%), аменорея — у 10 (30%), полименорея — у 2 (6%), дисменорея — у 1 (3%). После нормализации уровня пролактина отмечалось значимое уменьшение частоты симптомов гиперпролактинемии: нарушения менструального цикла имели место у 5 (15%) пациенток: олигоменорея — у 3 (9%), аменорея — у 2 (6%). При сравнении частоты нарушений менструального цикла исходно и после нормализации уровня пролактина различия были статистически значимыми (p<0,001) **(табл. 3)**.

До начала лечения у 27 (84%) пациенток отмечалась галакторея, спонтанная — у 8 (25%), при надавливании на молочные железы — у 19 (59%). После нормализации уровня пролактина галакторея при надавливании на молочные железы сохранялась у 1 (3%) пациентки. Таким образом, лечение каберголином привело к значимому уменьшению частоты галактореи (p<0,001).

Масса тела до начала приема каберголина составила 65 (55—73) кг, после нормализации уровня пролактина она увеличилась до 68 (60—76) кг (p=0,0047).

У 2 (5%) пациенток на фоне приема каберголина несколько усилилась тревога, психоэмоциональная лабильность, ввиду чего препарат был отменен. В остальных случаях лечение переносилось хорошо; даже при длительном приеме препарата побочных эффектов отмечено не было. Госпитализаций в психиатрический стационар за время терапии не было.

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

При сравнении показателей качества жизни (опросник SF-36) исходно и после нормализации уровня пролактина получены следующие данные **(табл. 4)**.

Таким образом, нормализация уровня пролактина у пациентов с ГАН ассоциирована со значимым улучшением показателей качества жизни по шкалам социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и по психологическому компоненту здоровья. Социальное функционирование определяет степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Увеличение баллов по этой

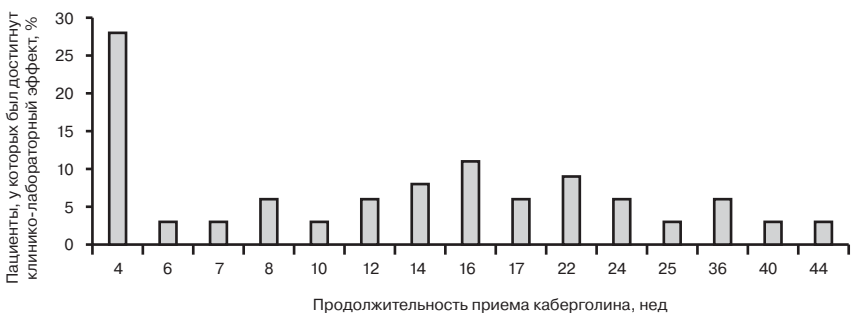


Рис. 2. **Продолжительность терапии каберголином до достижения эффекта при ГАН.**

doi: 10.14341/probl20146044-11

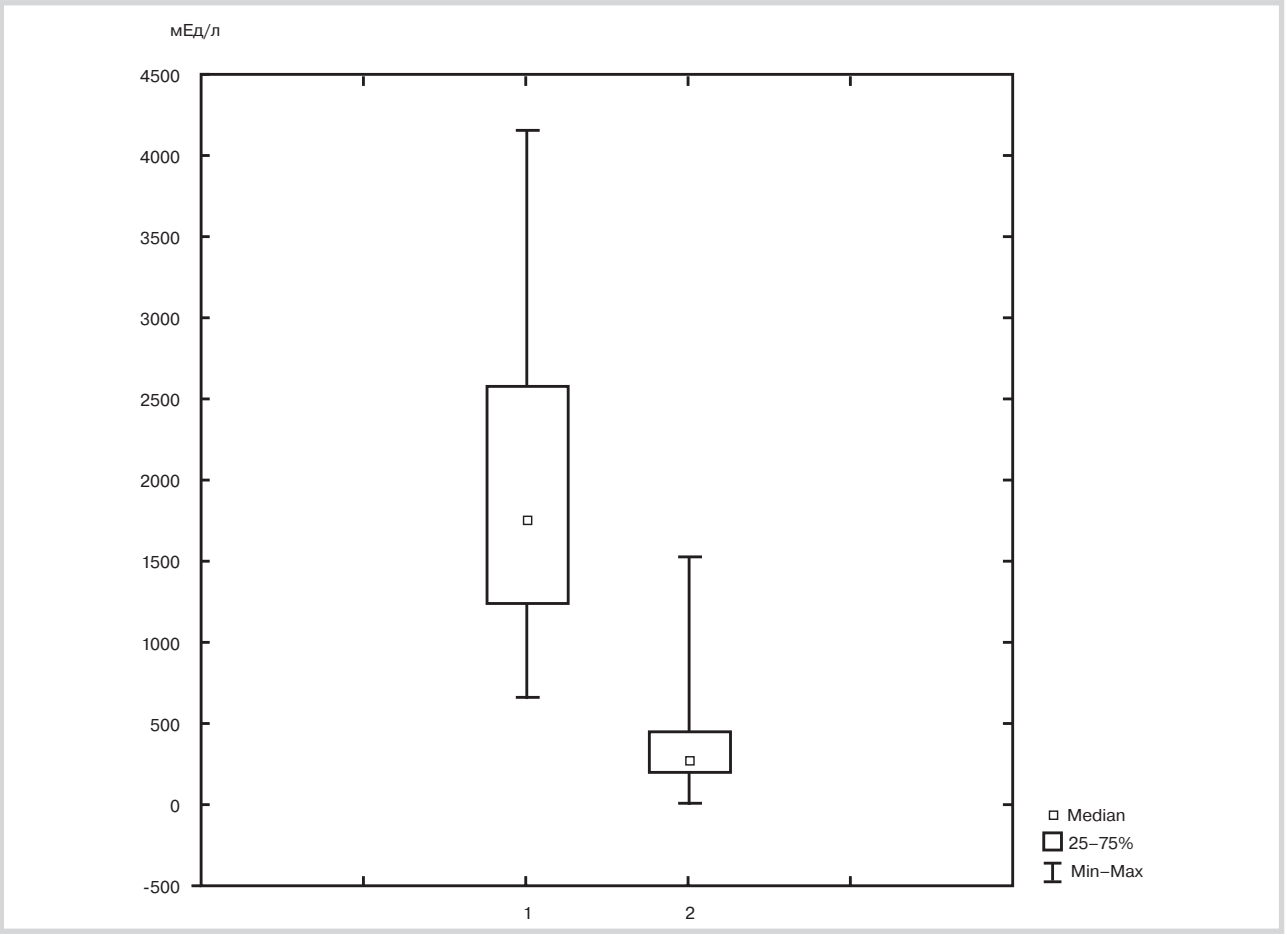


Рис. 3. **Уровень пролактина исходно (1) и после окончания приема каберголина (2) для коррекции ГАН.**

Таблица 3. **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	<0,001
олигоменорея	48	9	0,002
аменорея	30	6	НЗ
полименорея	6	0	НЗ
дисменорея	3	0	НЗ
Частота галактореи, %:	84	3	<0,001
спонтанной	25	0	0,04
при надавливании	59	3	<0,001
Масса тела, кг, медиана (1-й и 3-й квартили)	65 (55—73)	68 (60—76)	0,0047

Примечание. * — тест χ^2 для категорийных показателей, критерий Вилкоксона для количественных показателей.

шкале означает улучшение социальной активности и уменьшение ограничений, связанных с физическим или эмоциональным состоянием. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, оценивает степень, при которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Увеличение баллов по этой шкале свидетельствует об улучшении в выполнении повседневной работы и об уменьшении ограничения, обусловленного эмоциональным состоянием.

При сравнении показателей опросника UKU получены следующие данные **(табл. 5)**.

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

При сравнении показателей опросника PRSexDQ у пациентов исходно и после нормализации уровня пролактина достоверных различий получено не было **(табл. 6)**.

doi: 10.14341/probl20146044-11

***Таблица 4*. Показатели опросника SF-36 исходно и после коррекции ГАН каберголином**

Шкала SF-36	Исходно, баллы, медиана (25—75%)	После нормализации уровня пролактина, баллы, медиана (25—75%)	*p**
PH'	49,3 (42,4—54,6)	51,7 (47,1—54,4)	Н3
MH'	40,3 (33,9—50,3)	45,0 (36,7—53,4)	0,049
PF	85 (75—90)	85 (70—95)	Н3
RP	72 (25—100)	72 (25—100)	Н3
BP	74 (52—100)	100 (62—100)	Н3
GH	61 (49,5—77)	66 (50—77)	Н3
VT	50 (40—67,5)	57,5 (40—67,5)	Н3
SF	62,5 (50—87,5)	75 (56,3—100)	0,0062
RE	33 (0—100)	72 (33—100)	0,042
MH	54 (48—74)	60 (40—76)	Н3

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6:* — критерий Вилкоксона.

***Таблица 5*. Показатели опросника UKU исходно и после коррекции ГАН каберголином**

Шкала UKU	Исходно, баллы, медиана (25—75%)	После нормализации уровня пролактина, баллы, медиана (25—75%)	*p**
UKU-summ	8 (6—9)	4,5 (2,5—7)	0,0014
UKU-1 (увеличение массы тела)	1 (0—2)	0,5 (0—1)	Н3
UKU-2 (снижение массы тела)	0 (0—0)	0 (0—0)	Н3
UKU-3 (нарушение менструального цикла по типу полименореи)	0 (0—1)	0 (0—0)	Н3
UKU-4 (нарушение менструального цикла по типу олиго-, аменореи)	2 (0—1)	1 (0—2)	0,04
UKU-5 (галакторея)	1 (1—1)	0 (0—1)	<0,001
UKU-6 (усиление полового влечения)	0 [0—0]	0 [0—0]	Н3
UKU-7 (снижение полового влечения)	1 (0—3)	0 (0—1)	0,028
UKU-8 (нарушение оргазма)	1 (0—3)	1 (0—1)	0,028
UKU-9 (вагинальная сухость)	0 (0—1)	0 (0—1)	Н3

В данной работе у большинства пациентов лечение каберголином проводилось длительное время и в бóльших дозах, чем в других исследованиях [1, 4, 5, 11]. В частности, впервые проведено лечение каберголином больше 6 мес (8 пациентов) и почти 12 мес (3). Это позволило более надежно оценить возможную частоту обострений психического расстройства на фоне приема каберголина. Впервые исследовался уровень биоактивного пролактина, что позволило исключить случаи макропролактинемии и оценить динамику биоактивного пролактина при лечении каберголином. Впервые изучено влияние коррекции ГАН каберголином на показатели качества жизни. Также оценивалось влияние на сексуальную функцию. В доступной литературе имеется только одна публикация [7] о сходном исследовании с участием большой группы пациентов. В нашей работе впервые оценивался уровень пролактина спустя 3 мес после отмены каберголина и выявлялась частота рецидива ГАН. Из возможных ограничений исследования можно отметить следующие: в обследуемой группе были преимущественно пациентки женского пола; поэтому полученные результаты по показателям качества жизни, сексуальной функции и массе тела в большей степени относятся именно к женщинам. Кроме того, сложно исключить влияние на качество жизни, сексуальную функцию других факторов, помимо коррекции ГАН каберголином.

Полученные результаты будут полезны в первую очередь врачам психиатрам и эндокринологам, так как дают возможность активного и надежного подхода к терапии ГАН.

Выводы

1. Терапия каберголином в течение 4—22 нед у пациентов с ГАН позволяет достичь клинико-лабораторного эффекта в 95% случаев. После отмены каберголина эффект сохраняется у 71% пациентов; у 29% возникает рецидив ГАН. Лечение ГАН каберголином безопасно и не приводит к ухудшению течения психического расстройства, даже при длительном применении препарата.

2. Эффективная доза каберголина у пациентов с ГАН составляет 0,5 (0,5—1,25) мг; продолжительность приема для достижения эффекта — 14 (4—22) нед.

3. Нормализация уровня пролактина у женщин с ГАН с помощью каберголина приводит к исчез-

doi: 10.14341/probl20146044-11

Таблица 6. **Показатели опросника PRSexDQ исходно и после коррекции ГАН каберголином**

Шкала PRSexDQ	Исходно, баллы, медиана (25—75%)	После нормализации уровня пролактина, баллы, медиана (25—75%)	*p**
PreQ-summ	6 (3—9)	4 (2—7)	Н3
PreQ-1	1 (1—2)	1 (0—1,5)	Н3
PreQ-2	1 (0—2)	1 (0—2)	Н3
PreQ-3	1 (0—2)	1 (0—1)	Н3
PreQ-4	1 (0—1)	1 (1—1)	Н3
PreQ-5	1 (0—1)	1 (0—1)	Н3

новению галактореи, восстановлению регулярного менструального цикла. Коррекция ГАН каберголином не оказывает значимого влияния на массу тела.

4. У пациентов с ГАН после лечения каберголином отмечается значимое улучшение следующих показателей качества жизни: социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, психологического компонента качества жизни. Кроме того, нормализация уровня пролактина сопровождается значимым улучшением сексуальной функции (полового влечения и оргазма).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.Г. Старостина, Л.К. Дзеранова, И.И. Дедов

Сбор и обработка материала — О.А. Юнилайнен, Г.С. Колесникова, Г.В. Кация, Н.П. Гончаров, А.Б. Сыникэ, Э.Г. Рытик, Е.Н. Тулинцева

Статистическая обработка данных — О.А. Юнилайнен

Написание текста — О.А. Юнилайнен

Редактирование — Е.Г. Старостина, Л.К. Дзеранова, И.И. Дедов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности, связанных с рукописью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горобец Л.Н., Буланов В.С. Сравнительная эффективность и переносимость коррекционной терапии каберголином (Достинексом) и бромокриптином синдрома нейролептической гиперпролактинемии у больных с психическими расстройствами. // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011;(1):22-27. [Gorobets LN, Bulanov VS. Comparative efficacy of Dostinex vs Bromocriptine in therapy of hyperlactinemia in psychiatric patients. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2011;(1):22-27.]
2. Мельниченко Г.А., Гончаров Н.П., Дзеранова Л.К., и др. Клинические и лабораторные аспекты исследования изоформ пролактина методом ПЭГ-преципитации и ультрафильтрации. // Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):19-25. [Mel'nichenko GA, Goncharov NP, Dzeranova LK, Dobracheva AD, Barmina II. Clinical and laboratory aspects of investigations into prolactin isoforms by PEG precipitation and ultrafiltration techniques. Problemy Endokrinologii. 2010;56(1):19-25.] doi: 10.14341/probl201056119-25
3. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques: physiopathologie, clinique et surveillance. L'Encéphale. 2014;40(1):86-94. doi: 10.1016/j.encep.2012.03.002
4. Chang S-C, Chen C-H, Lu M-L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients. General Hospital Psychiatry. 2008;30(4):378-380. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.11.002
5. Lee M-S, Song H-C, An H, Yang J, Ko Y-H, Jung I-K, et al. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2010;64(1):19-27. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02032.x
6. Barszcz Z, Mucha S, Rabe-Jablonska J. The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine. Psychiatria Polska. 2008;42(4):595-607. PMID:19189603
7. Pollice R, Di Giovambattista E, Tomassini A, Di Pucchio A, Mazza M, Di Michele V, et al. Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment. La Clinica Terapeutica. 2007;158(2):121-126. PMID:17566512
8. Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, Theodoropoulou P, Dimopoulou K, Tzebelikos E, et al. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients. Experimental and Clinical Psychopharmacology. 2013;21(4):332-341. doi: 10.1037/a0033448
9. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. The Journal of Clinical Psychiatry. 2004;65(2):187-90. PMID:15003071
10. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Journal of Clinical Epidemiology. 1998;51(11):903-912. PMID: 9817107
11. Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1987;76(s334):1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
12. Montejo ÁL, Rico-Villademoros F. Psychometric Properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in Patients with Schizophrenia and Other Psychotic Disorders. Journal of Sex and Marital Therapy. 2008;34(3):227-239. doi: 10.1080/00926230701866125

doi: 10.14341/probl20146044-11