



¹ 1586-й Военный клинический госпиталь, Подольск

² Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

³ 12-й Консультативно-диагностический центр, Москва

Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии

И.В. Доровских, д.м.н., проф.¹, Ю.М. Шайдеггер², Т.А. Павлова¹, О.И. Танкова³

Адрес для переписки: Игорь Владимирович Доровских, ig.dorovskih@yandex.ru

Для цитирования: Доровских И.В., Шайдеггер Ю.М., Павлова Т.А., Танкова О.И. Новые стратегии коррекции нежелательных нейроэндокринных явлений психофармакотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 14. С. 12–20. DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-14-12-20

В статье рассматриваются причины и механизмы возникновения гиперпролактинемии, индуцированной приемом как нейролептиков, так и антидепрессантов, и проводится обзор современных методов купирования данного нежелательного явления.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нейролептики, антидепрессанты, арипипразол, карипразин, брекспипразол

Актуальность

С началом эры нейролептиков первой генерации практикующие психиатры столкнулись с жалобами пациентов на сопутствующие применению этой группы препаратов нежелательные явления. Одни из них (экстрапирамидные расстройства) принимались во внимание и корректировались абсолютным большинством врачей. Другие, нейроэндокринные, в частности гиперпролактинемия (ГП), парадоксально не замечались и редко корригировались. Лечение антипсихотиками второй генерации также сопровождалось нейроэндокринными побочными эффектами, в том числе ГП, которые возникали не реже, чем на фоне приема типичных нейролептиков. Парадоксальность ситуации, однако, сохранилась. Даже осведомленность значительной части психиатров о клинических симптомах ГП, вызванной применением антипсихотиков (снижение либидо, дисменорея, галакторея, остеопороз, онкогенные риски), не способствовала активным действиям по ее устранению, сохра-

няя опасность для жизни пациентов [1]. Можно выделить несколько причин сложившейся ситуации:

- ✓ боязнь врачей устранять ГП «вслепую» из-за невозможности определить уровень пролактина в сыворотке крови ввиду слабой лабораторной базы большинства психиатрических больниц;
- ✓ легковесное отношение к ГП у части врачей и, как следствие, нежелание что-либо предпринимать;
- ✓ сложность коррекции ГП агонистами D₂-рецепторов (бромкриптином, каберголином) ввиду того, что они оказывают действие, противоположное антипсихотикам, а значит, повышают риск обострения психотической симптоматики и затягивания психоза.

Введение в клиническую практику антипсихотиков третьего поколения: арипипразола, карипразина, брекспипразола (последний не зарегистрирован в РФ) с принципиально новым механизмом действия и хорошим профилем безопасности, в том числе нейроэндокринным, позволило по-другому взглянуть на данную проблему. В клиническом

обзоре M. Solmi и соавт. (2017) классифицировали эти препараты как соединения, которые могут снижать исходный уровень пролактина [2]. В краткосрочных исследованиях частота связанных с пролактином нежелательных явлений составила для брекспипразола 1,8% (по сравнению с 0,6% для плацебо), в долгосрочных – 1,7% [3].

Эпидемиология

Показатели распространенности ГП, индуцированной антипсихотиками, варьируются в разных выборках исследований от 42 до 89% [4–7], особенно у пациентов женского пола. Так, частота этого состояния у женщин в пременопаузе колеблется от 48 до 93% [8].

Клиническая картина

ГП приводит к острым и хроническим клиническим последствиям [9], включая нарушения менструального цикла у женщин, а также галакторею и сексуальную дисфункцию [10, 11], риск развития остеопороза или снижение минеральной плотности костей [12–14], опухолей гипофиза [15], рака молочной железы [16] независимо от пола.

Патогенез

Антипсихотическая блокада D₂-рецепторов тубероинфундибулярных дофаминергических терминалов способствует сокращению выработки дофамина, который в свою очередь ослабляет ингибирование секреции



пролактина лактотропными клетками передней доли гипофиза и увеличивает секрецию пролактина [17, 18]. Интересно, что развитие ГП на фоне психофармакотерапии может быть связано с применением не только антипсихотиков, но и антидепрессантов, например антидепрессантов с серотонинергической активностью, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и некоторые трициклические соединения [19–22]. Показатели распространенности ГП, вызванной антидепрессантами, составляют 10,9–17,4% [23–25]. Ряд исследователей считают наиболее частой причиной длительной ГП применение сертралина, хотя собственное исследование не подтвердило эту точку зрения [26]. Монотерапия сертралином в средних терапевтических дозах не способствовала значимому повышению уровня пролактина. Тем не менее у 65 обследованных пациенток через шесть недель лечения наблюдались редкие клинические проявления ГП: галакторея (< 5%), задержка менструации не более месяца (6%) и олигоменорея (> 26%). Флуоксетин, пароксетин и эсциталопрам также могут провоцировать увеличение уровня пролактина [21, 22]. Имеются противоречивые сообщения и о других антидепрессантах, индуцирующих ГП [20, 27].

Есть две гипотезы патогенеза антидепрессант-индуцированной ГП. Первая – серотонин модулирует секрецию пролактина через постсинаптические 5-НТ1А-, 5-НТ1С/2-, 5-НТ2-, 5-НТ2С- и 5-НТ3-рецепторы [28–31]. Вторая – серотонин ингибирует интернейроны ГАМК, что в свою очередь приводит к снижению дофаминергического ингибирования и в конечном итоге к увеличению секреции пролактина [29]. Потенциальным фактором, влияющим на подъем уровня пролактина при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, может быть слабый метаболизм цитохрома P450, из-за чего повышается концентрация лекарственного средства в сыворотке крови. Высокий уровень пролактина наблюдается и у пациентов с пролактинсекретирующими опухолями

гипофиза. Поэтому психофармакотерапия таких больных представляет особые трудности и исследовательский интерес.

Любопытен вариант стресс-индуцированной ГП у пациентов с тревожно-фобическими расстройствами. Согласно результатам собственного исследования, в среднем у 50% обследованных пациенток с паническим расстройством фоновый уровень пролактина был выше референсных значений. При этом у всех пациенток с помощью инструментальных методов исследования исключена возможная нейроэндокринная и гинекологическая патология [26]. Полученные результаты подтверждают имеющиеся данные литературы [32–34] и позволяют предположить, что пролактин является одним из гормонов стресса, а повышение его уровня играет определенную роль в развитии реакции тревоги. Концентрация пролактина у пациентов с паническим расстройством может также расти вследствие нарушений дофаминергической системы и в целом нейроэндокринного баланса, что ранее предполагали авторы других исследований [35]. В то же время увеличение уровня пролактина может служить подтверждением гипотезы о его стресс-индуцированной секреции [36].

Не менее интересными представляются данные о ГП у пациентов с шизофренией. Так, метаанализ, проведенный L. González-Blanco и соавт. в 2016 г., выявил ГП у пациентов обоего пола, не получавших антипсихотическую терапию [37]. J. Lally и соавт. на протяжении одного года измеряли уровень сыровоточного пролактина у пациентов с первичным психотическим эпизодом, изучая связь между ГП, полом, этнической принадлежностью, антипсихотической терапией и стрессом. Из 174 человек с первичным психотическим эпизодом, принимавших участие в исследовании, у 74 (43%) уровень пролактина был повышен, что коррелировало с такими показателями, как прием антипсихотических препаратов ($p < 0,001$) и женский пол ($p < 0,001$) [38]. Вероятно, у женщин с первичным психотическим эпизодом подобная реакция играет нейропротективную роль [39].

Примечательно, что уровень пролактина был увеличен и у 11% пациентов, не получавших лечения. С одной стороны, это меньше, чем у пациентов, принимавших антипсихотики, а с другой – значительно больше, чем среди населения в целом, где распространенность ГП составляет около 0,4%. Точная причина повышенного содержания пролактина у пациентов с первичным психотическим эпизодом не известна. Возможно, здесь имеет место уже описанная неспецифическая стресс-индуцированная реакция, как и при тревожно-фобических расстройствах, когда наряду с другими стрессорными гормонами (кортизолом и адренокортикотропным гормоном) растет и уровень пролактина. Тем не менее в уже упомянутой работе J. Lally и соавт. связь концентрации пролактина и стресса была незначительной [38].

Рекомендации по профилактике и лечению

С целью профилактики ГП и ассоциированных с ней симптомов у пациентов, вынужденных длительное время принимать антипсихотики, Испанское общество эндокринологии и питания предложило ряд рекомендаций, направленных на улучшение качества жизни таких больных и минимизацию неблагоприятных эффектов, например сексуальной дисфункции или бесплодия.

1. Тщательный сбор первичного анамнеза, в том числе установление факторов риска ГП (остеопороза, рака молочной железы, пролактиномы) у самого пациента и его родственников, выявление сексуальной дисфункции или дисменореи, галактореи или гинекомастии, планирования беременности и т.д.
2. Информирование пациента о возможных нежелательных явлениях, связанных с ГП, с целью совместного выбора наилучшей стратегии лечения и отслеживания ее эффективности и безопасности (возникновение побочных реакций).
3. Регулярный мониторинг уровня пролактина для всех пациентов, принимающих антипсихотическую терапию (в начале лечения и спустя три месяца). Отсутствие аменореи и галактореи не означает, что нет ГП. У сексуально активных пациен-



тов также должно учитываться наличие или отсутствие сексуальных дисфункций. При невысоком уровне пролактина (25–50 нг/мл) анализ следует проводить каждые полгода. При уровне пролактина более 150 нг/мл нужно исключить пролактиному (с помощью нейровизуализационных техник), а пациент должен наблюдаться у эндокринолога.

4. Измерение концентрации пролактина через три месяца после увеличения дозы или изменения антипсихотической терапии.

5. Оценка статуса гонадных гормонов с определением базальных уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона с их мониторингом каждые шесть месяцев с целью исключения гипогонадизма при ГП.

6. Внимательное отношение к нежелательным явлениям, характерным для ГП, особенно к тем, на которые указывают сами пациенты (например, сексуальные дисфункции). Терапия для пациентов, ведущих активную сексуальную жизнь или планирующих беременность, должна быть подобрана особенно тщательно.

7. Оценка возможных изменений в молочных железах и нарушений менструального цикла у женщин в начале лечения и далее минимум раз в три месяца.

8. Определение минеральной плотности костной ткани для оценки риска возникновения переломов и развития остеопороза у пациентов, длительно получающих антипсихотическую терапию (более пяти лет) с сопутствующей ГП.

9. Измерение базального уровня витамина D раз в полгода при признаках остеопороза. Мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе находятся в зоне высокого риска переломов при снижении минеральной плотности кости или остеопорозе (Т-критерий < -2,5).

Кроме того, испанские эксперты составили рекомендации по лечению пациентов с повышенным уровнем пролактина. Так, при уровне пролактина выше 50 нг/мл или клинических симптомах ГП предложено несколько стратегий в зависимости от конкретного случая. Например, сократить дозу исходного нейро-

лептика, добавить препарат с известной способностью уменьшать уровень пролактина (арипипразол) или перейти на препарат с меньшим профилем влияния на уровень пролактина. В случаях тяжелой ГП (уровень пролактина > 100 нг/мл) лечебное вмешательство требуется в любом случае, даже если нет аменореи или галактореи, из-за риска развития остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [40].

Отечественные психиатры Л.Н. Горобец и Г.Э. Мазо разработали рекомендации, как отслеживать уровень пролактина и что предпринимать при приеме антипсихотических препаратов с высокой и низкой пролактогенной активностью [17, 18].

1. Прием антипсихотических препаратов с высокой пролактогенной активностью:

✓ достижение стабильной дозы препарата:

– при ГП и хорошем терапевтическом ответе – уменьшение дозы антипсихотических препаратов;

– при ГП и недостаточном терапевтическом ответе – замена антипсихотических препаратов (на арипипразол, кветиапин);

✓ появление клинических симптомов ГП – замена антипсихотических препаратов (на арипипразол, кветиапин).

2. Прием антипсихотических препаратов с низкой пролактогенной активностью:

✓ назначение антипсихотических препаратов, редуцирующих уровень ГП (арипипразола);

✓ назначение агонистов дофамина (бромкриптина, достинекса) при клинических признаках ГП;

✓ назначение пролактинстабилизирующих антипсихотических препаратов (арипипразола) после достижения стабильной дозы антипсихотических препаратов пациентам из группы риска.

Арипипразол

Описанные традиционно используемые стратегии коррекции ГП крайне ограничены и сопряжены со значительными трудностями подбора антипсихотика, корректора ГП и по-

следующего лабораторного контроля пролактина. Эффективность агонистов D₂-рецепторов (бромкриптина, каберголина) ослабляется из-за их действия, альтернативного антипсихотикам, что приводит к обострению психоза, необходимости пересмотра психофармакотерапии, увеличению длительности пребывания пациента в стационаре. Попытки снижения дозы антипсихотика, его замена на другой с меньшими нейроэндокринными рисками далеко не всегда успешны. Практикующий психиатр часто констатирует недостаточное качество выхода пациента из психоза и в той или иной мере сохраняющуюся ГП. Более эффективный подход – дополнительное назначение арипипразола, корректирующего вызванную антипсихотиками ГП [41–46].

Данные литературы указывают на то, что арипипразол не связан с клинически значимой ГП [47–54]. В контролируемых клинических исследованиях сообщалось о снижении исходно повышенного уровня пролактина на фоне использования арипипразола по сравнению с плацебо [48, 49, 53]. В каждом из этих исследований уровень пролактина измерялся как часть оценки безопасности арипипразола. В метаанализе Z. Hoffer и соавт. обобщены результаты 17 исследований и результаты лечения 3489 пациентов с психотическими расстройствами, которые получали арипипразол в качестве адъюванта к галоперидолу или рисперидону или в качестве основного препарата лечения психоза с сопутствующей пролактиномой. Во всех исследованиях арипипразол снижал уровень пролактина в среднем на 74,3% [55]. Рассмотрим некоторые из этих исследований более подробно.

J. Kane и соавт. изучали безопасность повышения доз арипипразола у 414 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Пациенты были рандомизированы на четыре группы лечения: две получали арипипразол 15 или 30 мг/сут, третья – галоперидол 10 мг/сут, четвертая – плацебо. Исходные средние концентрации пролактина были в пределах нормы во всех четырех группах (в диапазоне от 11,2 до 15,7 нг/мл). Однако



к концу исследования средний уровень пролактина у пациентов, получавших арипипразол, снизился на 54,8% и составил 7,1 нг/мл, тогда как у пациентов в группе галоперидола он значительно вырос до 38,2 нг/мл (на 143%) ($p \leq 0,001$) [48]. Р. Кеск и соавт. изучали эффективность и безопасность арипипразола у 262 мужчин и нелактирующих небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с биполярным расстройством. Исходные уровни пролактина у пациентов как в группе плацебо, так и в группе арипипразола были в норме (в среднем 22,0 и 26,8 нг/мл соответственно). В течение последующих трех недель уровень пролактина оставался в пределах нормы, но уменьшился на 7,2 нг/мл (на 32,7%) в группе плацебо и гораздо выраженнее (на 12,7 нг/мл, или 47,4%) в группе арипипразола ($p \leq 0,05$) [56].

S. Marder и соавт. рассмотрели краткосрочные плацебоконтролируемые испытания клинического применения арипипразола. 1549 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с острыми шизофреническими или шизофреноформными рецидивами были рандомизированы на три группы. Первая группа ($n = 932$) получала арипипразол 2–30 мг/сут, вторая группа ($n = 201$) – галоперидол 5–20 мг/сут, третья группа ($n = 416$) – плацебо. У пациентов группы плацебо в течение испытания уровень пролактина существенно не изменился. У пациентов, получавших арипипразол, уровень пролактина снизился на 56,5% ($p \leq 0,01$), а у пациентов, получавших галоперидол, увеличился на 120% ($p \leq 0,01$) [51].

T. Pigott и соавт. отслеживали время наступления рецидива у 310 мужчин и небеременных женщин в возрасте от 18 лет и старше с шизофренией в анамнезе. В этом 26-недельном исследовании пациентам случайным образом назначали арипипразол 15 мг/сут или плацебо. Несмотря на предшествующий период вымывания, базовые уровни пролактина были выше нормы в обеих группах (28,0 и 30,6 нг/мл соответственно). Это свидетельствует о том, что все пациенты непрерывно принимали антипсихотические препараты на протяжении двух лет. К концу

исследования уровень пролактина в группе, получавшей арипипразол, упал на 75% (до 7 нг/мл), а в группе плацебо снизился на 42,2% (до 17,6 нг/мл) [52]. Клинические последствия аномально низкого уровня пролактина неизвестны, но ни у одного из участников этих исследований не наблюдалось уровня пролактина ниже нормы.

Пролактинпонижающее действие арипипразола – результат его уникального фармакологического и рецепторного профиля [16]. В наномолярных (нМ) концентрациях арипипразол является частичным агонистом рецепторов D_2 ($K_i = 0,34$ нМ) и 5HT_{2A} ($K_i = 3,4$ нМ) и обладает сродством к адренергическим и гистаминергическим, но не холинергическим рецепторам [57]. При модуляции рецептора арипипразол выступает в качестве частичного агониста пресинаптических авторецепторов D_2 , альтернативных сплайс-вариантов того же транскрипта мРНК. Такие сплайс-варианты состоят из коротких, промежуточных или длинных пептидов, которые по-разному экспрессируются в пре- и постсинаптических участках [57–60]. В отличие от других антипсихотических препаратов арипипразол лишь частично блокирует D_2 -рецептор, несмотря на низкое значение K_i (то есть характеризуется высоким сродством к рецептору). Рисперидон, атипичный антипсихотик, связанный с высокой частотой ГП, имеет сродство к D_2 -рецепторам в пределах, аналогичных арипипразолу ($K_i = 4$ нМ). Почти идентичны рисперидону по этому показателю оланзапин и zipразидон, которые, как сообщается, оказывают минимальное влияние на пролактин. Галоперидол, который также ассоциирован с ГП, имеет сродство к D_2 -рецепторам, практически сопоставимое с арипипразолом [59]. Время занятости рецепторов, активность и дифференциальная передача сигналов через короткие и длинные D_2 -рецепторы, очевидно, играют решающую роль в уникальной способности арипипразола снижать уровень пролактина [4, 61]. Следует подчеркнуть, что низкий K_i арипипразола может приводить к вытеснению им других антипсихотиков из связи с D_2 -рецепторами при использовании совместно с дру-

гими препаратами, тем самым изменяя антипсихотическую эффективность этих препаратов у некоторых пациентов. Однако такой механизм взаимодействия справедлив не для всех ситуаций. Препарат амисульприд, довольно часто вызывающий ГП, блокирует тубероинфундибулярные D_2 -рецепторы, находящиеся преимущественно вне гематоэнцефалического барьера. И хотя арипипразол имеет более высокое сродство ($K_i = 0,34$) к рецепторам D_2 , чем амисульприд ($K_i = 2,8$), он не может занимать достаточное количество тубероинфундибулярных D_2 -рецепторов, чтобы обратить вспять вызванную амисульпридом ГП. Данный постулат подтвердили С. Chen и соавт. [41], которые изучали эффекты восьмидельного дополнительного назначения арипипразола пациентам с ГП, вызванной рисперидоном и бензамидными антипсихотическими препаратами (амисульпридом и сульпридом). Только у одного из десяти пациентов, получавших бензамидные антипсихотики, уровень пролактина нормализовался, в то время как у 14 из 15 пациентов, принимавших рисперидон до начала исследования, уровень пролактина был в норме.

Особый интерес представляют немедленные эффекты арипипразола при его назначении вместе с антипсихотиками, вызывающими ГП, в течение первой недели смены. М. Wyerly и соавт. провели восьмидневное рандомизированное открытое исследование и оценили кратковременное влияние перехода с рисперидона или оланзапина на арипипразол в дозе 30 мг/сут на уровень пролактина у амбулаторных больных шизофренией [9].

Использовались три стратегии переключения:

- 1) немедленный переход на арипипразол с одновременной отменой оланзапина/рисперидона;
- 2) немедленное начало приема арипипразола при постепенном уменьшении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней;
- 3) постепенное титрование арипипразола при снижении дозы оланзапина/рисперидона в течение 14 дней.

Данный субанализ включал 269 пациентов: 105, ранее получавших ри-



сперидон, и 164, ранее принимавших оланзапин. Средний исходный уровень пролактина находился выше нормы для первых и в пределах нормы для вторых. После добавления арипипразола средний уровень пролактина значительно снизился ($p < 0,001$) начиная с первой недели и поддерживался до восьмой недели во всех группах независимо от предшествующего лечения. Уровень пролактина, который был повышен у пациентов, принимавших рисперидон, нормализовался в течение недели при всех трех стратегиях переклечения. Переносимость арипипразола была хорошей у всех пациентов. Купирование ГП в период перехода указывает на безопасность и потенциальную целесообразность добавления арипипразола к терапии пациентов с повышенным уровнем пролактина.

N. Yasui-Furukogi и соавт. исследовали дозозависимое влияние адъювантного назначения арипипразола на концентрацию пролактина в плазме у пациентов с рисперидон-ассоциированной ГП [62]. Арипипразол вводили 16 пациентам с шизофренией, получавшим рисперидон 2–15 мг/сут. Дозу арипипразола постепенно увеличивали с 3 до 12 мг/сут с интервалом от двух до четырех недель. Степень пролактинемии определялась до введения арипипразола (исходно) и после каждого повышения дозы. Концентрация пролактина в плазме при введении арипипразола (3, 6, 9 или 12 мг/сут) была значительно ниже, чем до начала исследования. Среднее процентное снижение на дозах арипипразола 3, 6, 9 и 12 мг/сут составило 35 ± 14 , 54 ± 17 , 57 ± 19 и $63 \pm 17\%$ соответственно. Однако ни концентрация пролактина в плазме, ни степень его снижения не отличались между дозами арипипразола 6, 9 и 12 мг/сут. У трех из восьми пациенток с аменореей состояние улучшилось после введения арипипразола в дозе 12 мг/сут. Данное исследование продемонстрировало, что дополнительное лечение арипипразолом снижает степень рисперидон-ассоциированной ГП. Эффект возникает даже при использовании арипипразола в низкой дозе (3 мг/сут) и достигает плато при дозах выше 6 мг/сут [62].

Эффективность субтерапевтических доз арипипразола для коррекции ГП, вызванной приемом антипсихотиков второго поколения, отмечена Y. Qiao и соавт. [63]. Они изучали влияние вспомогательного лечения низкими дозами арипипразола на ГП, возникшую при приеме рисперидона или палиперидона, у женщин с шизофренией в проспективном открытом рандомизированном контролируемом исследовании. Это связано с тем, что среди антипсихотических препаратов второго поколения, которые получают пациенты с шизофренией, ГП чаще вызывают именно рисперидон и палиперидон [7, 9, 16, 64, 65]. Вероятно, это объясняется их высоким сродством к D_2 -рецептору и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [22, 66]. В течение четырех недель пациентки (средний возраст $33,3 \pm 6,9$ года) принимали рисперидон или палиперидон, начав с 1 и 3 мг/сут и нарастив дозу к третьей неделе до 3–6 и 6–12 мг/сут соответственно. Средняя доза рисперидона составила $5,2 \pm 1,4$ мг/сут, палиперидона – $9,4 \pm 2,0$ мг/сут. У 60 (90,9%) женщин психическое состояние значительно улучшилось: показатель по шкале оценки позитивных и негативных синдромов снизился на 50% и составил в среднем $64,2 \pm 13,8$ балла. Однако к концу четвертой недели лечения у них была выявлена ГП (пролактин > 496 мМЕ/л, в среднем $2938 \pm 1241,1$ мМЕ/л). Пациентки были случайным образом распределены в две группы по 30 человек. Группе лечения дополнительно назначен арипипразол по 5 мг/сут в течение восьми недель. Контрольная группа адъювантного лечения не получала. Доза антипсихотического препарата поддерживалась на прежнем уровне. Последующие повторные измерения в каждой группе показали, что со временем концентрация пролактина в сыворотке крови в группе лечения снизилась ($F = 46,23$, $p < 0,001$), в то время как в контрольной группе увеличилась ($F = 5,07$, $p = 0,007$). Изменения уровня сывороточного пролактина в группе лечения в течение восьминедельного периода были дополнительно сопоставлены между комбинациями «рисперидон + арипипразол» и «палиперидон + арипипразол».

Оказалось, что уровни пролактина снижались в обоих случаях: на фоне первой комбинации – $F = 29,02$ ($p < 0,001$), второй – $F = 16,03$ ($p = 0,001$). По результатам последующего анализа, уровни пролактина в сыворотке в группе лечения были значительно ниже в конце второй ($p < 0,05$), четвертой, шестой и восьмой недель по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). Механизм ослабления ГП при использовании арипипразола, по мнению авторов исследования, обусловлен его более высоким сродством к рецептору дофамина по сравнению с рисперидоном и палиперидоном и его уникальными характеристиками как частичного агониста D_2 -рецептора [56, 67, 68]. Когда арипипразол вводят вместе с рисперидоном и палиперидоном, он может конкурировать с ними и ингибировать их действие, а также работать как частичный агонист дофамина в условиях его дефицита, индуцированного антипсихотическими средствами, и тем самым устранять ГП [60]. Он действует как функциональный антагонист D_2 -рецепторов при избытке дофамина, но проявляет функциональный агонизм к D_2 -рецепторам в гиподопаминергических условиях [66]. Кроме того, снижение уровня пролактина во время дополнительной терапии арипипразолом может быть связано с отсутствием постоянной модификации нейроэндокринных механизмов [69]. Таким образом, низкие дозы арипипразола в качестве вспомогательного средства эффективны для купирования ГП, вызванной рисперидоном и палиперидоном, у женщин, страдающих шизофренией, без повышения риска побочных эффектов.

Несколько иные результаты о дозозависимом эффекте арипипразола были получены J. Chen и соавт. [43]. В ходе исследования пациентам с ГП, вызванной рисперидоном, назначали арипипразол по 5, 10 или 20 мг/сут или плацебо. Восьминедельное лечение показало, что все три дозы арипипразола быстро (в течение первых двух недель лечения) и значительно снижали уровень пролактина, однако ответ на лечение был гораздо выше в группах, получавших



10 и 20 мг/сут, чем в группах, получавших 5 мг/сут.

Арипипразол может использоваться в качестве препарата первой линии терапии психотических больных с сопутствующей онкогенной ГП. Прежде всего интересны два отчета, в которых арипипразол уменьшал уровень пролактина у пациентов с пролактиномой. В. Freeman и соавт. сообщают о лечении пациентки с шизофренией и уровнем пролактина более 170 нг/мл [70]. При МРТ головного мозга выявлена опухоль гипофиза, затрагивающая зрительный перекрест. Попытка коррекции ГП каберголином усугубила психоз, вынудив перейти на монотерапию арипипразолом в дозе 30 мг/сут. Спустя две недели психоз был купирован, а через четыре месяца уровень пролактина снизился до 4,79 нг/мл. С. Steinhagen описал дебют психоза у 40-летней пациентки, у которой после шести месяцев лечения рисперидоном 2,25 мг/сут появилась клиника ГП и частые головные боли [71]. По результатам МРТ диагностировано новообразование гипофиза. Рисперидон заменен на арипипразол 15 мг/сут. Через две недели галакторея и цефалгия разрешились, а дозу арипипразола увеличили до 30 мг/сут. Спустя четыре недели уровень пролактина снизился на 97,5% до 1,8 нг/мл. В итоге после трех месяцев лечения купирован и психоз. Представляется интересным применение арипипразола для коррекции ГП, индуцированной антидепрессантами. Арипипразол снижает уровень пролактина благодаря агонизму к D_2 -рецепторам, а также частичному агонизму к 5-НТ1А- и/или антагонизму к 5-НТ2А-рецепторам [67, 72–75].

Т. Луо и соавт. представили клиническое наблюдение о коррекции арипипразолом дулоксетин-ассоциированной ГП: 18-летняя женщина с большим депрессивным расстройством получала 100 мг сертралина один раз в день [76]. Через две недели у нее развилась галакторея. Биохимические анализы крови выявили повышение уровня пролактина до 241 нг/мл. Физиологические причины и дополнительные факторы, которые могли повлиять на уровень пролактина, были исключены. В связи

с этим сертралин путем кросс-титрации был заменен на миртазапин, после чего галакторея прекратилась, но ввиду развившейся седации миртазапин был заменен на дулоксетин в дозе 40 мг два раза в день. Через две недели у пациентки вновь обнаружались выделения из молочных желез, нарушения менструального цикла, а уровень пролактина в сыворотке крови составил 205 нг/мл. После чего доза дулоксетина была снижена до 60 мг однократно, а также был назначен арипипразол 2,5 мг/сут с последующей титрацией до 5 мг/сут. Через две недели галакторея прекратилась и уровень пролактина опустился до 118 нг/мл. Через восемь недель уровень пролактина равнялся уже 39 нг/мл, восстановился менструальный цикл. После завершения антидепрессивной терапии уровень пролактина нормализовался (19 нг/мл) [76].

Карипразин

В краткосрочных и долгосрочных исследованиях показано, что карипразин снижает средние уровни пролактина от исходного до конечного значения в диапазоне от -13,4 до -17,1 нг/мл [2].

В годичном открытом исследовании оценивалась долгосрочная безопасность и переносимость карипразина 3–9 мг/сут у взрослых пациентов с шизофренией. За время наблюдения средняя масса тела больных выросла на 1,5 кг, уровень пролактина несколько уменьшился (на 15,3 нг/мл), а показатели эффективности лечения оставались стабильными [77].

По результатам исследования применения карипразина у пациентов с шизофренией в течение 48 недель, средний уровень пролактина снизился по сравнению с исходным значением. Серьезные изменения массы тела (более 7% от исходного) носили разнонаправленный характер: у 33% пациентов масса тела увеличилась (в среднем на 1,87 кг), у 8% – уменьшилась [78, 79].

У пациентов, получавших карипразин, не возникали нежелательные явления в связи с повышением уровня пролактина, которые требовали бы неотложной помощи. Среднее снижение уровня пролактина от исходного отмечалось во всех группах лечения, за исключением

группы рисперидона, а о ГП не заявлялось [80].

В целом, в клинических исследованиях наблюдался лишь незначительный рост в контрольных диапазонах уровня пролактина на фоне применения карипразина и не сообщалось о лекарственной ГП. Более того, в клинических краткосрочных и открытых исследованиях снижение уровня пролактина было более выраженным у женщин по сравнению с мужчинами, тогда как в экспериментальных исследованиях у самок крыс уровень пролактина был повышен. Снижение уровня пролактина у пациентов с шизофренией и манией (когда лечение первой линии включает антипсихотики), наиболее вероятно, происходило из-за прекращения приема ранее назначенного антипсихотика, потенциально способного вызывать рост концентрации пролактина [80].

В клинических исследованиях не наблюдалось повышения уровня пролактина у пациентов с шизофренией, получавших карипразин, и не сообщалось о развитии лекарственной ГП. Таким образом, ГП и связанные с увеличением уровня пролактина симптомы, в частности галакторея, аменорея и гинекомастия, по-видимому, не характерны для карипразина, в отличие от некоторых других антипсихотических препаратов. Кроме того, исследования не выявили негативного влияния карипразина на функцию почек [80].

Заключение

Ввиду различий в продолжительности, параметрах и методологии исследований косвенные сравнение препаратов следует проводить с осторожностью. Однако сопоставление эффектов карипразина, брекспипразола и арипипразола оправданно с учетом сходства механизма их действия (частичный агонизм D_2 -рецептора), особенно в свете разработки новых стратегий коррекции нейроэндокринных побочных явлений психофармакотерапии, описанных в статье. Наиболее изученный из этих трех препаратов арипипразол представляется удобным, безопасным и простым корректором ГП. *



Литература

1. Lu M.L., Shen W.W., Chen C.H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1978–1981.
2. Solmi M., Murru A., Pacchiarotti I. et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017. Vol. 13. P. 757–777.
3. Ivkovic J., Lindsten A., George V. et al. Effect of brexpiprazole on prolactin: an analysis of short- and long-term studies in schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2019. Vol. 39. № 1. P. 13–19.
4. Halbreich U., Kahn L.S. Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects // *J. Psychiatr. Pract.* 2003. Vol. 9. № 5. P. 344–353.
5. Johnsen E., Jørgensen H.A. Effectiveness of second generation antipsychotics: a systematic review of randomized trials // *BMC Psychiatry*. 2008. Vol. 8. ID 31.
6. Melkersson K. Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. № 6. P. 761–767.
7. Wang Z.M., Xiang Y.T., An F.R. et al. Frequency of hyperprolactinemia and its associations with demographic and clinical characteristics and antipsychotic medications in psychiatric inpatients in China // *Perspect. Psychiatr. Care*. 2014. Vol. 50. № 4. P. 257–263.
8. Seeman M.V. Gender differences in the prescribing of antipsychotic drugs // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. № 8. P. 1324–1333.
9. Byerly M.J., Marcus R.N., Tran Q.V. et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study // *Schizophr. Research*. 2009. Vol. 107. № 2–3. P. 115–338.
10. Knegtering H., van der Moolen A.E., Castelein S. et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 2. P. 109–123.
11. Wieck A., Haddad P.M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review // *Br. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 182. P. 199–204.
12. Kishimoto T., Watanabe K., Shimada N. et al. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitary-gonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. № 3. P. 385–391.
13. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 184. P. 503–508.
14. Naidoo U., Goff D.C., Klibanski A. et al. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents // *Psychoneuroendocrinology*. 2003. Vol. 28. Suppl. 2. P. 97–108.
15. Szarfman A., Tonning J.M., Levine J.G., Doraiswamy P.M. Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study // *Pharmacotherapy*. 2006. Vol. 26. № 6. P. 748–758.
16. Holt R.L., Abdelrahman T., Hirsch M. et al. The prevalence of undiagnosed metabolic abnormalities in people with serious mental illness // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 867–873.
17. Буланов В.С., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. Синдром нейролептической гиперпролактинемии у больных с параноидной шизофренией и его коррекция каберголином // *Современная терапия психических расстройств*. 2016. № 1. С. 17–23.
18. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014. Т. 114. № 10. С. 122–130.
19. Ashton A.K., Longdon M.C. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. № 7. P. 1121–1122.
20. Coker F., Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia: incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs*. 2010. Vol. 24. № 7. P. 563–574.
21. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // *Mayo Clin. Proc.* 2005. Vol. 80. № 8. P. 1050–1057.
22. Torre D.L., Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2007. Vol. 3. № 5. P. 929–951.
23. Kim S., Park Y.M. Serum prolactin and macroprolactin levels among outpatients with major depressive disorder following the administration of selective serotonin-reuptake inhibitors: a cross-sectional pilot study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 12. ID e82749.
24. Papakostas G.I., Miller K.K., Petersen T. et al. Serum prolactin levels among outpatients with major depressive disorder during the acute phase of treatment with fluoxetine // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. № 6. P. 952–957.
25. Park Y.M. Serum prolactin levels in patients with major depressive disorder receiving selective serotonin-reuptake inhibitor monotherapy for 3 months: a prospective study // *Psychiatry Investig.* 2017. Vol. 14. № 3. P. 368–371.
26. Павлова Т.А., Горобец Л.Н., Доровских И.В., Маджанова Е.Р. Изменение уровня пролактина в крови у пациентов с паническим расстройством при монотерапии пароксетином, кломипрамином и сочетанной терапии пароксетином и перидиазином // *Современная терапия психических расстройств*. 2019. № 2. С. 9–16.
27. Schroeder K., Huber C.G., Jahn H. et al. Mirtazapine-induced galactorrhea: a case report // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013. Vol. 25. № 2. P. E13–14.
28. Arya D.K. Extrapyramidal symptoms with selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 165. № 6. P. 728–733.



29. *Emiliano A.B., Fudge J.L.* From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. № 5. P. 833–846.
30. *Jørgensen H., Knigge U., Warberg J.* Involvement of 5-HT₁, 5-HT₂, and 5-HT₃ receptors in the mediation of the prolactin response to serotonin and 5-hydroxytryptophan // *Neuroendocrinology*. 1992. Vol. 55. № 3. P. 336–343.
31. *Rittenhouse P.A., Levy A.D., Li Q. et al.* Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus mediate the serotonergic stimulation of prolactin secretion via 5-HT_{1c/2} receptors // *Endocrinology*. 1993. Vol. 133. № 2. P. 661–667.
32. *Bailey J.E., Argyropoulos S.V., Lightman S.L., Nutt D.J.* Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge? // *J. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 17. № 3. P. 252–259.
33. *Ströhle A., Holsboer F., Rupprecht R.* Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2000. Vol. 22. № 3. P. 251–256.
34. *Zwanzger P., Eser D., Aicher S. et al.* Effects of alprazolam on cholecystokinin-tetrapeptide-induced panic and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity: a placebo-controlled study // *Neuropsychopharmacology*. 2003. Vol. 28. № 5. P. 979–984.
35. *Хасанова Д.Р., Ваганова Г.Р., Житкова Ю.В. и др.* Некоторые особенности секреции пролактина у больных с паническими атаками различной тяжести // *Неврологический вестник*. 2004. Т. 36. Вып. 1–2. С. 53–58.
36. *Попова Е.В., Тиньков А.А., Никоноров А.А. и др.* Влияние пролактина на иммунитет при стрессе // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. № 1. С. 14–19.
37. *González-Blanco L., Greenhalgh A.M.D., Garcia-Rizo C. et al.* Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 174. № 1–3. P. 156–160.
38. *Lally J., Ajnakina O., Stubbs B. et al.* Hyperprolactinaemia in first episode psychosis – a longitudinal assessment // *Schizophr. Res.* 2017. Vol. 189. P. 117–125.
39. *Delgado-Alvarado M., Tordesillas-Gutierrez D., Ayesa-Arriola R. et al.* Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naïve first-episode psychosis female patients // *Arch. Womens Ment. Health*. 2019. Vol. 22. № 3. P. 367–373.
40. *Montejo A.L., Arango C., Bernardo M. et al.* Spanish consensus on the risks and detection of antipsychotic drug-related hyperprolactinaemia // *Rev. Psiquiatr. Salud Ment. (Barc.)*. 2016. Vol. 9. № 3. P. 158–173.
41. *Chen C.K., Huang Y.S., Ree S.C., Hsiao C.C.* Differential add-on effects of aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 34. № 8. P. 1495–1499.
42. *De Bartolomeis A., Tomasetti C., Iasevoli F.* Update on the mechanism of action of aripiprazole: translational insights into antipsychotic strategies beyond dopamine receptor antagonism // *CNS Drugs*. 2015. Vol. 29. № 9. P. 773–799.
43. *Chen J.X., Su Y.A., Bian Q.T. et al.* Adjunctive aripiprazole in the treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 58. P. 130–140.
44. *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. Vol. 27. № 1. P. 4–17.
45. *Tewksbury A., Olander A.* Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Ment. Health Clin.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 185–190.
46. *Tuplin E.W., Holahan M.R.* Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity // *Curr. Neuropharmacol.* 2017. Vol. 15. № 8. P. 1192–1207.
47. *El-Sayeh H.G., Morganti C., Adams C.E.* Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review // *Br. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 189. P. 102–108.
48. *Kane J.M., Carson W.H., Saha A.R. et al.* Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. № 9. P. 763–771.
49. *Kasper S., Lerman M.N., McQuade R.D. et al.* Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2003. Vol. 6. № 4. P. 325–337.
50. *Lee B.H., Kim Y.K., Park S.H. et al.* Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 30. № 4. P. 714–717.
51. *Marder S.R., McQuade R.D., Stock E. et al.* Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 61. № 2-3. P. 123–136.
52. *Pigott T.A., Carson W.H., Saha A.R. et al.* Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. № 9. P. 1048–1056.
53. *Potkin S.G., Saha A.R., Kujawa M.J. et al.* Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. № 7. P. 681–690.
54. *Shim J.C., Shin J.G., Kelly D.L. et al.* Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. № 9. P. 1404–1410.
55. *Hoffer Z.S., Roth R.L., Mathews M.* Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorigenic hyperprolactinemia // *Psychosomatics*. 2009. Vol. 50. № 4. P. 317–324.
56. *Keck P.E.Jr., Calabrese J.R., McIntyre R.S. et al.* Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. № 10. P. 1480–1489.
57. *Semba J., Watanabe A., Kito S., Toru M.* Behavioural and neurochemical effects of OPC-14597, a novel antipsychotic drug, on dopaminergic mechanisms in rat brain // *Neuropharmacology*. 1995. Vol. 34. № 7. P. 785–791.
58. *Dal Toso R., Sommer B., Ewert M. et al.* The dopamine D₂ receptor: two molecular forms generated by alternative splicing // *EMBO J.* 1989. Vol. 8. № 13. P. 4025–4034.



59. DeLeon A., Patel N.C., Crismon M.L. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability // *Clin. Ther.* 2004. Vol. 26. № 5. P. 649–666.
60. Giros B., Sokoloff P., Martres M.P. *et al.* Alternative splicing directs the expression of two D₂ dopamine receptor isoforms // *Nature.* 1989. Vol. 342. № 6252. P. 923–926.
61. Burris K.D., Molski T.F., Xu C. *et al.* Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. № 1. P. 381–389.
62. Yasui-Furukori N., Furukori H., Sugawara N. *et al.* Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 30. № 5. P. 596–599.
63. Qiao Y., Yang F., Li C. *et al.* Add-on effects of a low-dose aripiprazole in resolving hyperprolactinemia induced by risperidone or paliperidone // *Psychiatry Res.* 2016. Vol. 237. P. 83–89.
64. Haddad P.M., Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* 2004. Vol. 64. № 20. P. 2291–2314.
65. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs.* 2014. Vol. 28. № 5. P. 421–453.
66. Madhusoodanan S., Parida S., Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics – a review // *Hum. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 281–297.
67. Bowles T.M., Levin G.M. Aripiprazole: a new atypical antipsychotic drug // *J. Ann. Pharmacother.* 2003. Vol. 37. № 5. P. 687–694.
68. Shapiro D.A., Renock S., Arrington E. *et al.* Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology // *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28. № 8. P. 1400–1411.
69. Schlösser R., Gründer G., Anghelescu I. *et al.* Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels // *Neuropsychobiology.* 2002. Vol. 46. № 1. P. 33–40.
70. Freeman B., Levy W., Gorman J.M. Successful monotherapy treatment with aripiprazole in a patient with schizophrenia and prolactinoma // *J. Psychiatr. Pract.* 2007. Vol. 13. № 2. P. 120–124.
71. Steinhagen C.K. Normalization of prolactin with aripiprazole in a patient with psychotic depression and a comorbid pituitary microadenoma // *Psychosomatics.* 2007. Vol. 48. № 4. P. 350–351.
72. Di Sciacio G., Riva M.A. Aripiprazole: from pharmacological profile to clinical use // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. Vol. 11. P. 2635–2647.
73. Jordan S., Koprivica V., Chen R. *et al.* The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT_{1A} receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 441. № 3. P. 137–140.
74. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M. *et al.* Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes // *Neuropsychopharmacology.* 1999. Vol. 20. № 6. P. 612–627.
75. Urban J.D., Vargas G.A., von Zastrow M., Mailman R.B. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D₂ receptor-mediated signaling pathways // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. № 1. P. 67–77.
76. Luo T., Liu Q.S., Yang Y.J., Wei B. Aripiprazole for the treatment of duloxetine-induced hyperprolactinemia: a case report // *J. Affect. Disord.* 2019. Vol. 250. P. 330–332.
77. Cutler A.J., Durgam S., Wang Y. *et al.* Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: results from a 1-year open-label study // *CNS Spectrums.* 2018. Vol. 23. № 1. P. 39–50.
78. Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy // *Adv. Ther.* 2013. Vol. 30. № 2. P. 102–113.
79. Durgam S., Greenberg W.M., Li D. *et al.* Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: results from a 48-week extension study // *Psychopharmacology (Berl.).* 2017. Vol. 234. № 2. P. 199–209.
80. Reagila (cariprazine): assessment report / European Medicines Agency, 2017 // www.ema.europa.eu.

New Strategy of Correcting Undesirable Neuroendocrine Effects of Psychopharmacotherapy

I.V. Dorovskikh, PhD, Prof.¹, Yu.M. Shaydegger², T.A. Pavlova¹, O.I. Tankova³

¹ 1586th Military Clinical Hospital, Podolsk

² National Science Center for Addiction – branch of FSBI ‘V.P. Serbsky Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology’ MOH Russia, Moscow

³ 12th Consultative and Diagnostic Center, Moscow

Contact person: Igor V. Dorovskikh, ig.dorovskikh@yandex.ru

The article discusses various causes and mechanisms of hyperprolactinemia induced by both neuroleptics and antidepressants, and reviews modern methods of relieving this undesirable phenomenon.

Key words: hyperprolactinemia, neuroleptics, antidepressants, aripiprazole, cariprazine, brexpiprazole