

# Современные подходы к диагностике, профилактике и коррекции медикаментозной гиперпролактинемии

Горобец Л.Н.  
Д.м.н., профессор  
МНИИ психиатрии  
Г.Москва

26 октября 2017  
г.Томск

Презентация поддержана компанией Белупо

# Синдром гиперпролактинемии

# Причины гиперпролактинемии

## Физиологические:

- беременность
- прием пищи
- половой акт
- кормление грудью
- сон

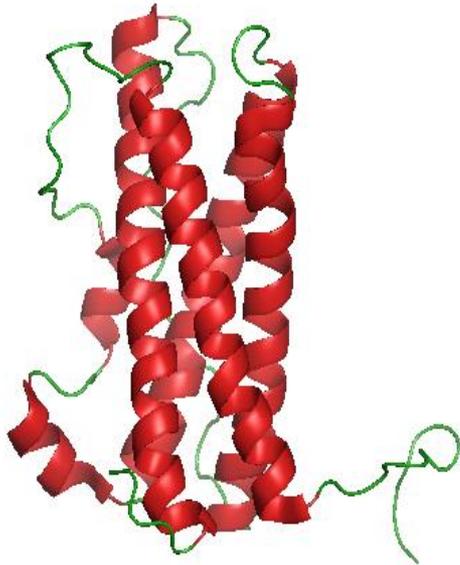
## Патологические:

- первичный гипотиреоз
- первичные заболевания гипоталамуса и адено-гипофиза
- применение ряда лекарственных средств (в том числе **антипсихотиков и антидепрессантов**)

*Лавин Л., 1999*

# ПРОЛАКТИН

## СТРУКТУРА ПРОЛАКТИНА



- пептидный гормон
- 199 аминокислотных остатков
- секретируется в лактотрофах передней доли гипофиза
- изоформы: **мономерная** (23 кДА) – микропролактин (активная форма); димерная (48-56 кДА) и полимерная (150 кДА) – макропролактин (неактивная форма)
- **бессимптомная форма ГП** может быть обусловлена повышенным содержанием макропролактина
- **ингибирование секреции осуществляется дофамином**
- нормативное содержание гормона определяется в зависимости от применяемого метода определения и реактивов (сведения выдаются лабораторией)

# Пролактин и его функции

- Влияние на развитие молочных желез и лактацию
- Формирование инстинкта материнства
- Поддержание существования желтого тела
- Повышение чувствительности гонад к гонадотропину
- Нейротропное действие
- Стимуляция анаболических процессов
- Осуществление осморегуляции (предупреждение потери Na и H<sub>2</sub>O)
- Торможение процессов дифференцировки (у низших позвоночных)

# Схема регуляции секреции пролактина



- Эстрогены
- Тиролиберин
- Окситоцин
- Вазопрессин
- **Серотонин**
- Мелатонин
- Нервные импульсы

Дофамин  
ГАМК  
Гастрин  
Соматостатин

# Влияние серотонина на секрецию пролактина

- **Косвенная модуляция** высвобождения пролактина (воздействие через паравентрикулярное ядро с постсинаптическими серотониновыми 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>2</sub>-, 5-HT<sub>2C/2</sub>- и, вероятно, 5-HT<sub>3</sub>-рецепторами (*Emiliano A.B., Fudge J.L., 2004; Jorgensen H. et al., 1992; Rittenhouse P.A. et al., 1993*))
- **Прямая регуляция** - через центральные 5-HT<sub>2C/2</sub>- рецепторы (*Rittenhouse P.A. et al., 1993*)
- **Стимуляция ГАМК-ергических нейронов** рядом с дофаминовыми клетками тубероинфундибулярной зоны с серотониновыми 5-HT<sub>1A</sub>-рецепторами => **снижение ингибирования пролактина дофамином** (*Emiliano A.B., Fudge J.L., 2004*)



# Актуальность проблемы медикаментозной ГПРЛ

- Высокая частота встречаемости нГПРЛ (Ж -48-93%; М-42-43%) и ГПРЛ при использовании АД (до 10%)
- Отсутствие у психиатров достаточных знаний в отношении диагностики, профилактики и коррекции СНГП
- Отсутствие в психиатрии стандартов диагностики и ведения больных с медикаментозной (нейролептической) ГПРЛ и ГПРЛ, связанной с приемом антидепрессантов

# Феноменология гиперпролактинемии (ГП) у психически больных

Синдром патологической ГП (СПГ) может быть обусловлен:

- **коморбидной патологией:**
  - ✓ аденома гипофиза
  - ✓ гипотиреоз
- **приемом психофармакотерапии:**
  - ✓ нейролептическая ГП (НГП)
  - ✓ ГП при терапии антидепрессантами
- **сочетанными формами ГП:** коморбидной и медикаментозной

# Клинические последствия гиперпролактинемии (временной фактор)

Повышение уровня пролактина в плазме крови приводит к развитию **клинической симптоматики**

В **краткосрочной** перспективе развиваются:

- галакторея
- дисменорея, вплоть до аменореи (олигоменорея, опсоменорея, гипо- и гиперменорея)
- гинекомастия или нагрубание и болезненность молочных желез
- сексуальные расстройства (снижение либидо, импотенция, нарушение эрекции и эякуляции)

В **долгосрочной** перспективе увеличивается риск развития:

- остеопороза
- ИБС
- бесплодия

# Гиперпролактинемия, вызванная приемом антидепрессантов

Наиболее часто развивается после назначения

- трициклических антидепрессантов (ТЦА);
- ингибиторов моноаминооксидазы;
- селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

*Emiliano A.B., Fudge J.L., 2004*

# Повышение уровня пролактина при приеме отдельных препаратов

- Двукратное увеличение при приеме amitriptyline в дозе от 150 до 300 мг/сутки (*Meltzer H.Y. et al., 1982; Fava J.A., 1988*)
- Внутривенное введение L-триптофана (предшественника серотонина) существенно повышает уровень пролактина у пациентов, получающих amitriptyline (*Charney D.S. et al., 1984*)
- В целом 10% случаев при приеме clomipramine; увеличивается при внутривенном введении L-триптофана (*Anderson I.M., Cowen P.J., 1986*)

# Риск развития галактореи как одного из основных симптомов гиперпролактинемии

- Развивается в **8 раз чаще** у женщин, получающих **СИОЗС**, по сравнению с антидепрессантами других групп (Egberts A.C. et al., 1997)
- Внутривенное введение **циталопрама** (20 мг в течение 30-120 мин.) вызывает  $\uparrow$  уровня пролактина на 150-375 мМЕ/мл как у пациентов, принимающих антидепрессивную терапию, так и у здоровых (Kapitany T. et al., 1999; Mondelli V., 2006)
- Пероральный прием **циталопрама** (40 мг/сут в течение месяца) значительно ( $p=0,007$ )  $\uparrow$  уровень пролактина в 2 раза (Moeller O. et al., 2003)
- При приеме **сертралина, флуоксетина и пароксетина** встречалась крайне **редко** или не наблюдалась вовсе (Bronzo M.R., Stahl S.M., 1993)

## Влияние на уровень пролактина отдельных препаратов из группы СИОЗСН

- **Венлафаксин (группа СИОЗСН)** – из 6-ти пациенток, получавших данный препарат (25 мг/сут.), уровень пролактина ↑ у 1-й пациентки, при дозе 50 мг/сут. – у 2-х, в то время как при дозе 75 мг/сут. ↑ наблюдалось у 4-х человек. Пациентки высказывали жалобы на выделения из молочных желез (**галакторея**) при надавливании и их болезненность.

*Mondelli V., 2006*

## Миртазапин – антидепрессант, не влиявший на уровень пролактина

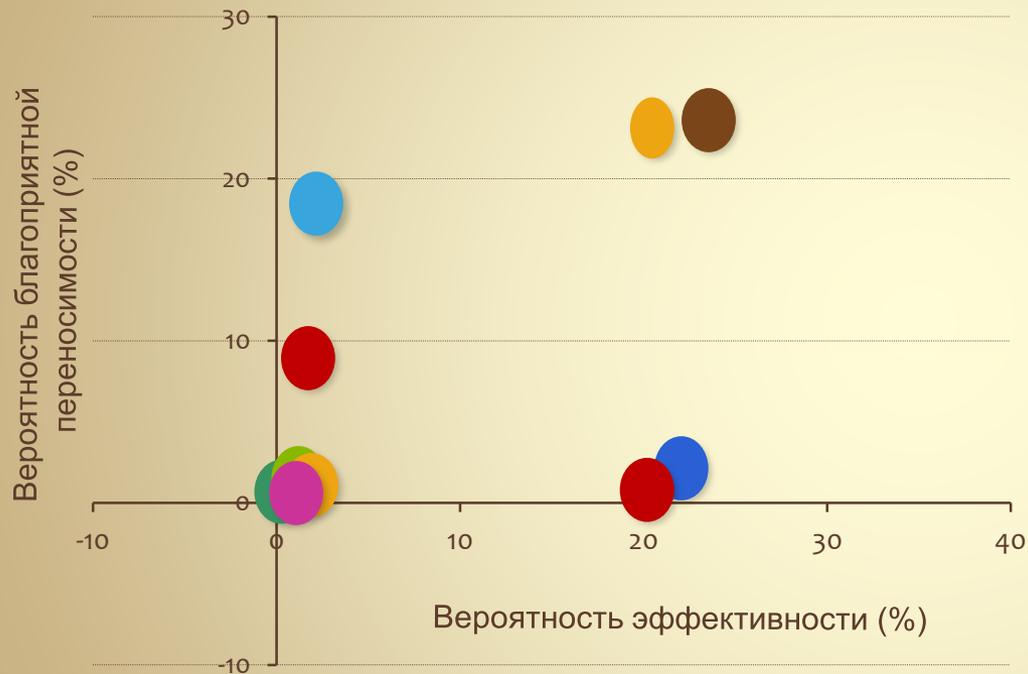
- Доказано отсутствие стимуляции секреции пролактина **миртазапином**, в том числе, в сравнении с плацебо (*Laakman G. et al., 2000; Shule C. et al. 2002*)
- **Миртазапин** в сочетании с повышающим уровень пролактина ингибитором обратного захвата норадреналина **ребоксетином** ↓ уровень пролактина, что может быть следствием его антагонистического влияния на  **$\alpha_2$ —** **адренорецепторы** (*Laakman G. et al., 2000; Shule C. et al. 2002; Shule C. et al. 2004*)

# Концепция первого выбора АД

| АД первого выбора            | АД второго выбора |
|------------------------------|-------------------|
| Агомелатин                   | Амитриптилин      |
| Венлафаксин                  | Кломипрамин       |
| Дулоксетин                   | Другие ТЦА        |
| Милнаципран                  | Тразодон          |
| <b>Миртазапин (каликста)</b> |                   |
| Пароксетин                   |                   |
| Сертралин                    |                   |
| Флуоксетин                   |                   |
| Флувоксамин                  |                   |
| Циталопрам                   |                   |
| Эсциталопрам                 |                   |

Адаптировано R.W. Lam et al., 2009

# Соотношение между клиническим эффектом и переносимостью



- Сертралин
- Миртазалин (каликста)
- Эсциталопрам
- Флуоксетин
- Дулоксетин
- Венлафаксин
- Циталопрам
- Пароксетин
- Милнаципран
- Флувоксамин
- Бупропион
- Ребоксетин



Многолетний  
клинический опыт



117 рандомизиро-  
ванных исследо-  
ваний



12 современных  
антидепрессантов



25 928 пациентов  
с депрессией

Фармакологические компании не участвовали ни в разработке дизайна исследования, ни в сборе данных, ни в анализе и интерпретации результатов, ни в написании публикации, ни в процессе утверждения публикации в печать

# Каликста – мощный антидепрессант<sup>1</sup>

**1** Мощный антидепрессивный и противотревожный эффект уже на 1-ой неделе лечения<sup>1</sup>

- Быстрый и стабильный клинический эффект

**2** По силе действия сравним с amitриптилином<sup>4</sup>

- Эффективность в тяжёлых случаях

**3** Нормализует сон<sup>1</sup>

**4** Устойчивая ремиссия, низкий % рецидивов<sup>4</sup>

- Надёжность терапии депрессии

**5** Эффективна, когда СИОЗС и ТЦА не справляются<sup>2</sup>

- Эффективная замена терапии

**6** Благоприятно влияет на сексуальную сферу<sup>3</sup>

- Пациент не откажется от лечения из-за проблем

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Gorman J.M. Mirtazapine: clinical overview // J. Clin. Psychiat. - 1999. - Vol. 60, Suppl. 17. - P. 9-13.

3. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review // Int. Clin. Psychopharmacol. - 1995. - Vol. 10, Suppl. 4. - P. 37-45

4. Kasper S., Zivkov M., Roes K.C., Pols A.G. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. // European Neuropsychopharmacology. 1997. Vol. 7. № 2. P.: 115-124.

# Каликста® обладает отличным профилем безопасности<sup>1</sup>

**1** Нет кардиотоксичности<sup>2</sup>

- Можно пожилым
- Можно при абстинентном с-ме

**2** Не вызывает серотониновый с-м<sup>1</sup>

- Можно сочетать с другими АД
- Улучшает переносимость других АД

**3** Низкий потенциал лекарственного взаимодействия<sup>1</sup>

- Можно легко сочетать с другими лекарствами

**4** Не вызывает привыкания<sup>1</sup>

- Важно для токсикозависимых пациентов

**5** Отличная переносимость даже у пожилых<sup>1</sup>

- Важно для пациентов со множеством заболеваний

1. Инструкция по медицинскому применению

2. Малин Д.И., Янкин Е.В., Медведев В.М. Эффективность ремерона в комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2003. - №3)

# Выводы

1. По силе антидепрессивного и противотревожного эффектов Каликста сравнима с ТЦА
2. Обеспечивает устойчивую, качественную ремиссию
3. Эффективна, когда не помогают СИОЗС
4. За счёт особого механизма действия обладает отличным профилем безопасности (отсутствие гиперпролактинемии)

# Нейролептическая гиперпролактинемия

# Шизофрения: от средних веков до наших дней



# Основные параметры оценки психофармакотерапии

## Психофармакотерапия

### Эффективность:

- При купировании психотической симптоматики:
- Симптомоспецифичность (↓ возбуждения, влияние на галлюцинаторно-бредовую симптоматику, антидепрессивное действие и др.)
- При длительной противорецидивной терапии: отсутствие рецидивов заболевания



### Переносимость:

Побочные эффекты и осложнения:

- ЭПЭ
- НЭД
- Токсический эффект
- Седативное действие



Оптимальный  
результат  
лечения

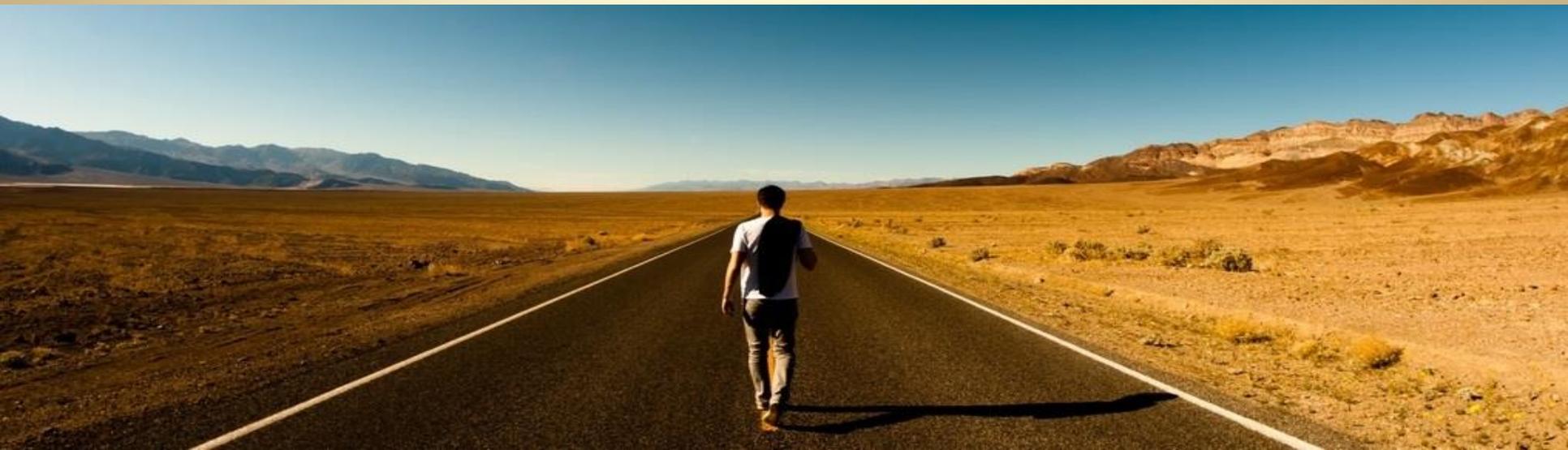
# Профиль негативных последствий использования антипсихотиков первого и второго поколения



# Длительная терапия

---

- Формирование и поддержание ремиссии
- Поддержание социального функционирования
- Влияние на когнитивные нарушения и негативные симптомы
- Контроль развития побочных эффектов



# Проблема побочных эффектов ↔ проблема безопасности применения антипсихотиков

Выбор препарата обусловлен:

- клинической картиной заболевания
- спектром терапевтической активности антипсихотика
- спецификой побочных эффектов антипсихотика
- значимостью наличия НЭД для пациента
- степенью тяжести долгосрочных осложнений НЭД
- возможностью коррекции НЭД

# Основные принципы минимизации ГПРЛ

- При назначении и проведении ПФТ практический врач должен учитывать:
  - профиль безопасности препарата в отношении ГПРЛ
  - факторы риска СГП
- **Обладать знаниями в отношении:**
  - проведения диагностики ГПРЛ
  - проведения коррекционных мероприятий ГПРЛ

# Профиль рецепторного связывания антипсихотиков

| Рецепторы          | ГАЛ  | АМС  | КЛОЗ | ОЛЗ | РИСП | КВЕТ | ЗИПР | АРИП | СЕРТ |
|--------------------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|
| D <sub>1</sub>     | +    | -    | +    | ++  | +    | -    | +    | -    | ++   |
| D <sub>2</sub>     | ++++ | ++++ | +    | ++  | +++  | +    | +++  | ++++ | +++  |
| D <sub>3</sub>     | +++  | ++   | +    | +   | ++   | -    | ++   | ++   | ++   |
| D <sub>4</sub>     | +++  | ++   | ++   | ++  | -    | -    | ++   | +    | +    |
| 5-HT <sub>1A</sub> | -    |      | -    | -   | -    | -    | +++  | ++   |      |
| 5-HT <sub>1D</sub> | -    |      | -    | -   | +    | -    | +++  | +    |      |
| 5-HT <sub>2A</sub> | +    | -    | +++  | +++ | ++++ | ++   | ++++ | +++  | ++++ |
| 5-HT <sub>2C</sub> | -    | -    | ++   | ++  | ++++ | -    | ++++ | +    | ++   |
| 5-HT <sub>6</sub>  | -    |      | ++   | ++  |      | -    | +    | +    |      |
| 5-HT <sub>7</sub>  | -    |      | ++   | -   | +++  | -    | ++   | ++   |      |
| α <sub>1</sub>     | +++  | -    | +++  | ++  | +++  | +++  | ++   | +    | ++   |
| α <sub>2</sub>     | -    | -    | +    | +   | ++   | -    | -    | +    | +    |
| H <sub>1</sub>     | -    | -    | +++  | +++ | -    | ++   | -    | +    | +    |
| M <sub>1</sub>     | -    | -    | ++++ | +++ | -    | ++   | -    | -    | -    |

- отсутствие/минимально; + незначительное; ++ умеренное; +++ значительное; ++++ очень высокое

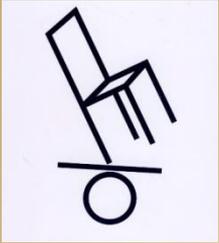
# Разработка модели минимизации риска гиперпролактинемии

## ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПАЦИЕНТОМ (ГРУППА РИСКА)

- Аденома гипофиза,
- История ГП,
- Гипотиреоз,
- Опухоль молочной железы,
- Гинекологические заболевания,
- Остеопороз.

## ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРЕПАРАТОМ

- Антипсихотики с высокой пролактогенной активностью (амисульприд, рисперидон, галоперидол)
- Антипсихотики с низкой пролактогенной активностью (клозапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин)
- Антипсихотики, редуцирующие уровень пролактина – **арипипразол**

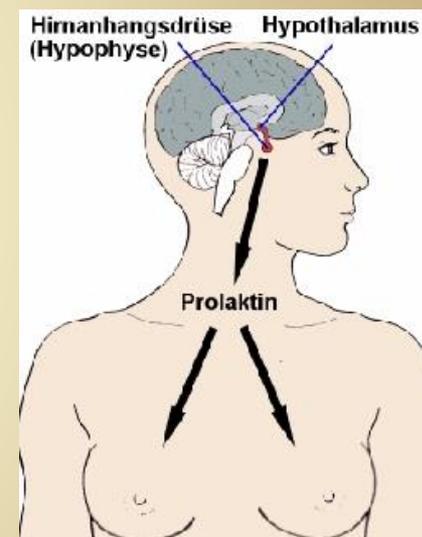


## Фармакогенные факторы риска

- Антагонизм большинства антипсихотиков к D<sub>2</sub>-рецепторам (снижение уровня гипоталамического и аденогипофизарного дофамина)
- Дозозависимость нейролептической гиперпролактинемии
- Наличие НГПРЛ при предшествующей психофармакотерапии
- Длительность приема ПФТ

# Антипсихотики: влияние на пролактин

| Вероятность гиперпролактинемии | Стандартизированная разность средних |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Палиперидон                    | 1,30                                 |
| Рisperидон                     | 1,23                                 |
| Галоперидол                    | 0,70                                 |
| Сертиндол                      | 0,45                                 |
| Зипразидон                     | 0,25                                 |
| Хлорпромазин                   | 0,16                                 |
| Оланзапин                      | 0,14                                 |
| Азенапин                       | 0,12                                 |
| Кветиапин                      | -0,05                                |
| Арипипразол                    | -0,22                                |



## Как выявить гиперпролактинемию у больных в психиатрической практике?

- Клинические проявления (жалобы пациентов или осведомленность врачей)
- Лабораторное исследование уровня пролактина в сыворотке крови

# Варианты коррекции гиперпролактинемии, вызванной применением антипсихотиков

Синдром нейролептической гиперпролактинемии

```
graph TD; A[Синдром нейролептической гиперпролактинемии] --> B[Снижение дозы антипсихотика]; A --> C[Перевод пациента на антипсихотик с незначительным влиянием или отсутствием влияния на уровень пролактина]; A --> D[Присоединение агонистов дофаминовых рецепторов (например, бромокриптина или каберголина)];
```

Снижение дозы антипсихотика

Перевод пациента на антипсихотик с незначительным влиянием или отсутствием влияния на уровень пролактина

Присоединение агонистов дофаминовых рецепторов (например, бромокриптина или каберголина)

# Коррекция гиперпролактинемии (агонисты дофамина)

## 1-е поколение

- **Бромокриптин** - 2-бром-альфа-эргокриптин  
2,5-7,5 мг **в сутки**, в 2-3 приема.
- **Абергин** (2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат)  
4-16 мг **в сутки**, в 2 приема.

## 2-е поколение

- **Норпролак** (хинаголида гидрохлорид) от 0,075 до 0,15 мг **в сутки**, однократно.

## 3-е поколение

- **Каберголин** - 0,5-1 мг **в неделю**, в 2 приема

## Алгоритм проведения корректирующей терапии НГП каберголином

Первая неделя – 0,25 мг (половина таблетки) 1 раз в неделю

Вторая неделя – 0,5 мг (одна таблетка) 1 раз в неделю

Третья неделя – 1 мг (две таблетки) 1 раз в неделю

Длительность корректирующей терапии составляет 1-3 месяца

После нормализации уровня пролактина рекомендована поддерживающая терапия 0,25–0.5 мг 1 раз в неделю

# Схема терапии гиперпролактинемии препаратом бромокриптин (Горобец Л.Н. с соавт., 2007)

форма выпуска: таблетки по 0,0025  
прием препарата осуществляется после еды

Первые 3 дня: по 0,00125 мг (половина таблетки) 2 раза в день (утром и вечером)



С 3-го по 6-й дни терапии: по 0,00125 мг 3 раза в день



С 6-го дня терапии: по 0,0025 мг 2 раза в день (утром и вечером)



Длительность корректирующей терапии составляет 1-3 месяца



Контроль уровня пролактина. При его нормализации рекомендуется поддерживающая терапия 0,00125 один раз в день (вечером)

# Рекомендации по коррекции гиперпролактинемии (пример)

- Снижение дозы антипсихотика
- Назначение агонистов D<sub>2</sub> – рецепторов (бромокриптин, каберголин)
- Переход на антипсихотик, не вызывающий развития ГП (**при неадекватно подобранной АП терапии**)

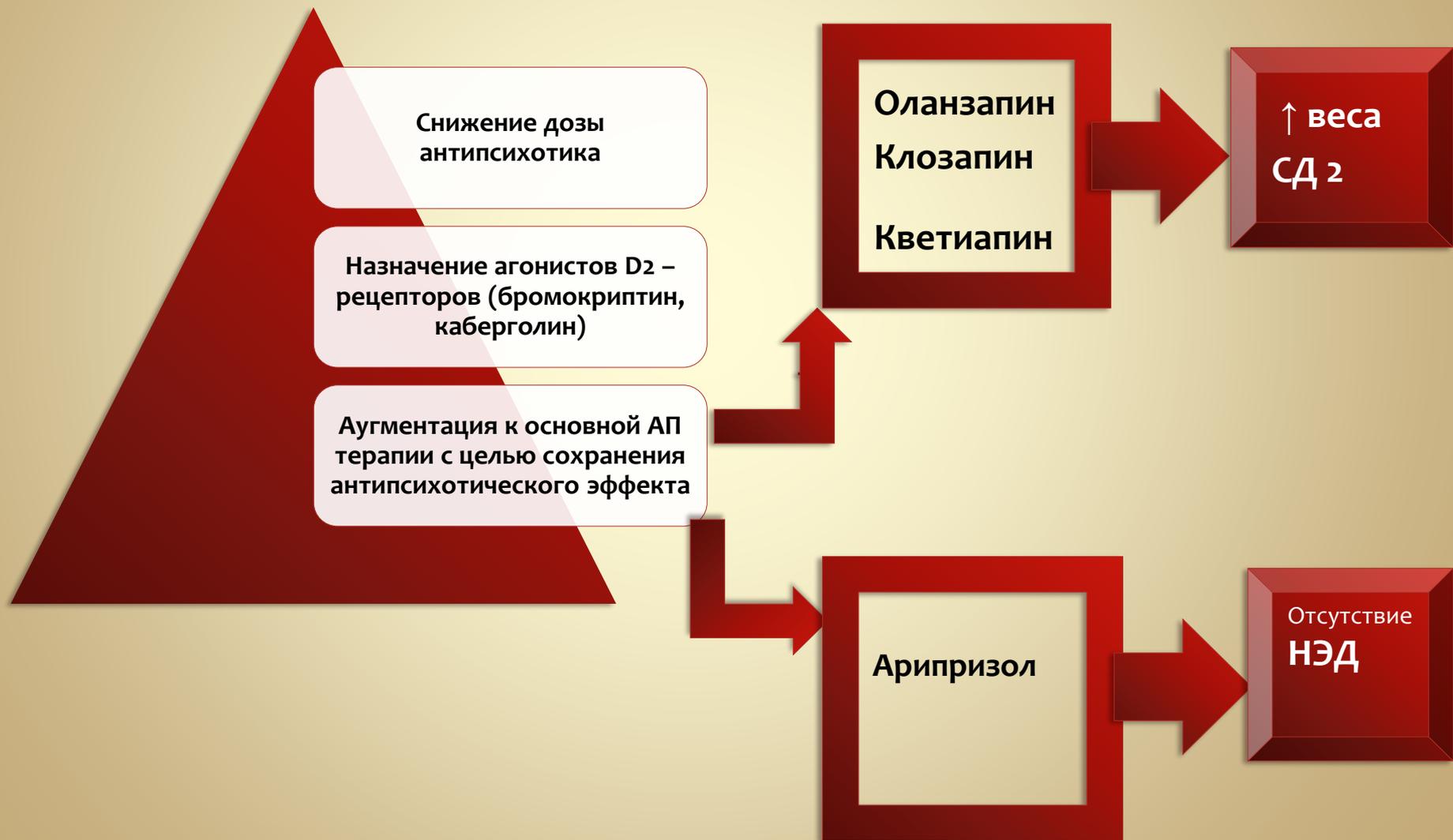
- оланзапин  
- клозапин  
- кветиапин

↑ веса, сахарный диабет

арипипразол (арипризол)

отсутствие НЭД

# Рекомендации по коррекции гиперпролактинемии при адекватной АП терапии (пример)



# Арипипразол: особенности действия

- Частичный агонист  $D_2$  рецепторов головного мозга
- Стабилизация дофаминергической активности



# Арипризол: ключевые свойства для выбора

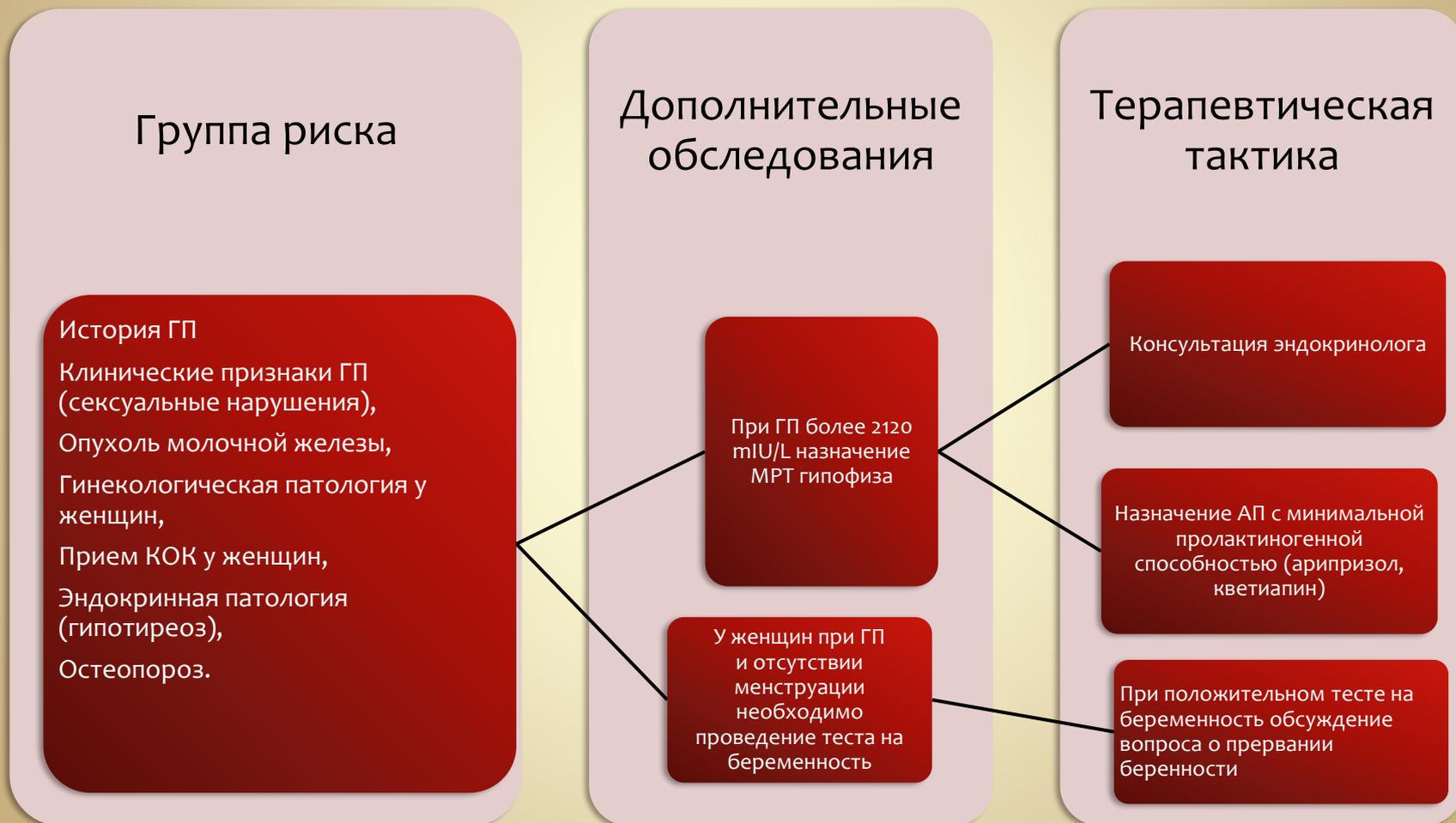
- Контроль продуктивной симптоматики
- Уменьшение дефицитарных и когнитивных симптомов шизофрении
- Низкий потенциал экстрапирамидных нарушений
- **Не вызывает повышения уровня пролактина**
- **Минимальное влияние на массу тела**
- Низкий уровень седации, отсутствие кардиотоксичности
- Однократный прием



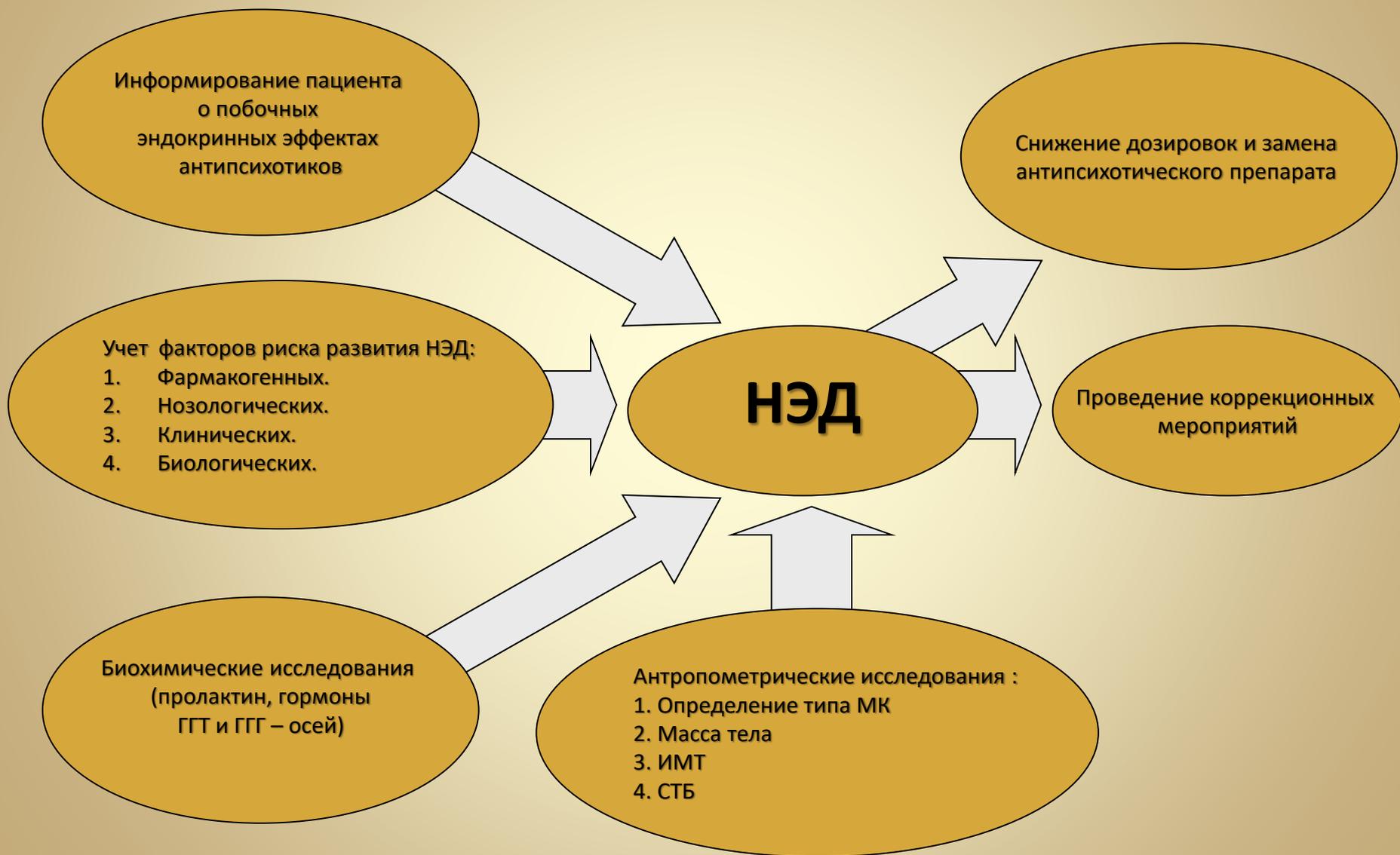
# Методы переключения с других антипсихотиков

| Метод                     | Описание   |
|---------------------------|--|
| <b>Перекрёстный</b>       | Начать приём Арипризол в дозе 10 мг 1 раз в день, титровать дозу Арипризола до 30 мг во время постепенной, в течение 2-х недель, отмены предыдущего антипсихотика. |
| <b>Постепенной отмены</b> | Сразу начать приём Арипризол в дозе 15 мг 1 раз в день и постепенно, в течение 2-х недель отменять предыдущий антипсихотик.  |
| <b>Резкой отмены</b>      | Сразу начать приём Арипризол в дозе 15 мг 1 раз в день и сразу отменить предыдущий антипсихотик.   |

# Алгоритм выбора АП у больных из группы риска развития НГПРЛ



# Основные подходы к профилактике, диагностике и коррекции НЭД при антипсихотической терапии

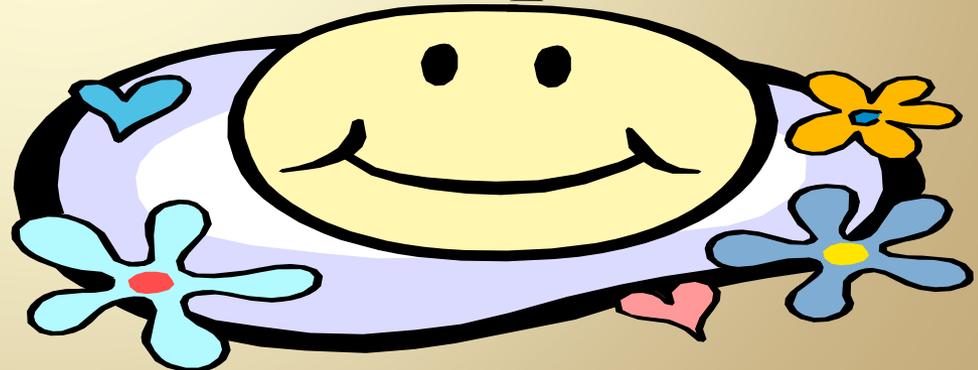


# Роль профилактики медикаментозной гиперпролактинемии у психически больных

- Информирование пациентов и родственников о клинических проявлениях НГПРЛ
- Своевременное выявление НГПРЛ
- Учет специфического спектра побочных эффектов, характерного для каждого антипсихотика
- Проведение коррекционных мероприятий



Соблюдение режима  
терапии



Качество жизни

Спасибо за внимание!

