

УДК 616.895.8-08-055.2:615.21:577.175.3

© Вишняков Ю. В., Десятниченко І. В., Романенко О. В., 2011

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТІНЕМІЇ КАБЕРГОЛІНОМ (АЛАКТИНОМ) У ПАЦІЄНТОК З ШИЗОФРЕНІЄЮ, ОДЕРЖУЮЧИХ ПІДТРИМУЮЧУ ТЕРАПІЮ АНТИПСИХОТИКАМИ. Вишняков Ю. В., Десятниченко І. В., Романенко О. В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет», Луганська обласна клінічна психоневрологічна лікарня, Луганський міський пологовий будинок

Вступ. Індивідуальність вибору психофармакотерапії є важливим завданням сучасної організації лікувального процесу у хворих на шизофренію, а принципи диференційованого підходу до застосування антипсихотичних засобів значно доповнені. Більш велику увагу при виборі лікарського препарату пропонується приділяти не лише такому важливому клінічному чиннику, як ефективність лікування, але й іншим, у тому числі його переносимості, показнику користь/ризик, якості життя пацієнтів у зв'язку з побічними ефектами, що виникають у них. Останнім часом у хворих шизофренією одними з частих фармакогенних порушень є нейроендокринні дисфункції, із спектру яких розвиток гіперпролактинемії (ГП) і асоційованих з нею розладів розглядається як чинник ризику, що має виразний вплив на хід терапевтичного процесу [1]. Синдром гіперпролактинемії (СГП) пов'язаний з підвищенням змісту пролактину (ПРЛ) в крові, що є біохімічним маркером гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, встановлюється за наявності збільшених концентрацій ПРЛ в сироватці крові в декількох (оптимально - трьох) зразках: > 20 нг/мл (400 мЕд/л) у чоловіків і > 25 нг/мл (500 мЕд/л) у жінок і клінічно проявляється репродуктивними і сексуальними розладами [3]. У жінок це виражається в порушенні менструального циклу і фертильності, аноргазмії, галактореї, у чоловіків - в гінекомастії, зменшенні лібідо, потенції, вторинних статевих ознак, фертильності.

Мета. Вивчити можливості корекції ГП у пацієнток з шизофренією, одержуючих антипсихотики для оптимізації показників безпеки психофармакологічних дій і поліпшення якості лікувального процесу, а також рівня психосоціального функціонування хворих.

Матеріали і методи. Клінічні спостереження проводилися серед пацієнток, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в жіночому загальнопсихіатричному відділенні Луганської обласної клінічної психоневрологічної лікарні. Було обстежено 37 жінок у віці 21-52 року, що страждають шизофренією і знаходяться на етапі стабілізуючої терапії. Основними критеріями відбору хворих були: діагноз параноїдної шизофренії з епізодичним або безперервним типом течії згідно МКБ-10; сума балів за шкалою PANSS при початку дослідження від 100 до 85 балів, що відповідало частковій або повній редукції гострої психотичної симптоматики; психофармакологічне лікування антипсихотиками, на

тлі яких мав місце СГП, що дезадаптував пацієнток і зменшував їх прихильність основної терапії; відсутність вказівок в анамнезі на наявність ендокринних, хронічних соматичних і неврологічних захворювань у стадії декомпенсації впродовж останніх 6 міс. У роботі були застосовані клініко-психопатологічний, гінекологічного обстеження, лабораторний, інструментальний (краніографію) і медико-статистичний методи. Для об'єктивізації клінічних даних використовували: шкалу оцінки позитивних і негативних синдромів - PANSS [4], шкалу загального клінічного враження - CGI - S і глобальної оцінки динаміки психічного стану - CGI - I [4]. Оцінку рівня ПРЛ в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням моноклональних антитіл. Усі отримані дані обробляли методами варіаційної статистики з використанням стандартних прикладних програм. Дизайн роботи передбачав включення в спостереження пацієнток, що мали достатній позитивний ефект на антипсихотичну терапію (анамнестично редукція первинного рейтингу за шкалою PANSS більш ніж на 20%), у зв'язку з чим зміна препарату, незважаючи на наявний побічний ефект у вигляді СГП, була недоцільна. Усім пацієнткам перед початком спостереження проводилася оцінка рівня ПРЛ в сироватці крові з обов'язковим консультуванням гінекологом - в якості критеріїв, що відбивали наявність вираженого СГП, розглядали: рівень пролактину не менш 1500-2000 мЕд/л, тобто приблизно в 3-4 рази що перевищував верхню межу норми, з наявністю стійких порушень нейроендокринного спектру (аменорея, статеві дисфункції, галакторея та ін.). Краніографію проводили для візуалізації турецького сідла і виключення пухлин гіпофіза. Були сформовані три групи залежно від виду монотерапії: в першій групі 18 жінок отримували рїсперідон, в другій 13 жінок - амисульпід, в третій 6 жінок - оланзапін. Антипсихотики застосовували в таблетованій формі і призначали в терапевтичних дозах, рекомендованих клінічними протоколами [2]: рїсперідон в дозах від 2 до 5 мг/сут (середня доза 2,83 мг/сут), амисульпід - від 100 до 600 мг/сут (середня доза 284,6 мг/сут), оланзапін - від 5 до 15 мг/сут (середня доза 10 мг/сут). Тривалість попереднього спостереження курсу монотерапії в усіх групах була приблизно рівною і складала 12 тижнів. Усі терапевтичні групи були порівняні по основних клініко-демографічних показниках. В усіх досліджених випадках діагностованого фармакогенного СГП

і неможливістю, за психічним станом, відміни або зниження дози антипсихотика, що приймається, проводилася його медикаментозна корекція. З цією метою використовувався каберголін (препарат Алактін фармацевтичної компанії "Тева") - похідне зрголіна зі селективною стимуляцією D₂-рецепторів лакотрофів гіпофіза і пролонгованою дією (обумовлених персистуванням препарату в гіпофізі). Препарат застосовувався з поступовим підбором дозувань індивідуально для кожної пацієнтки під контролем рівня ПРЛ в крові. Початкова доза складала 0,25-0,5 мг (1/2-1 табл.) в два прийоми - по $\times 4$ - 1/2 табл. 2 рази на тиждень на ніч впродовж 4-х тижнів, при необхідності зі збільшенням тижневої дози на 0,5 мг з інтервалом в 4 тижня до нормалізації рівня ПРЛ (середня доза 0,5-1 мг на тиждень у 2 прийоми). Терапію проводили впродовж 12 тижнів. Кожні 4 тижні проводили оцінку психічного статусу з використанням стандартизованих шкал, а також гінекологічного стану з контролем рівня ПРЛ в сироватці крові.

Результати і обговорення. У жінок з усіх груп на момент початку спостереження рівень ПРЛ був вищий за норму і складав при застосуванні рїсперїдона від 2135 до 4060 мЕд/л (середній показник 2338 мЕд/л), амїсульпрїда 1534 до 3390 мЕд/л (середній показник 1918 мЕд/л), оланзапіна від 1516 до 2360 мЕд/л (середній показник 1847 мЕд/л), без достовірних кореляцій від вживаних дозувань антипсихотиків. СГП також без достовірної дозозалежності і вживаних препаратів по структурі характеризувався олігоменореєю у 35 хворих (94,6 % випадків), нагрудженням молочних залоз у 25 хворих (67,6 % випадків), галактореєю у 14 хворих (37,8 % випадків), зниженням лїбїдо у 29 жінок (у 78,4 % випадків), а в 57 % випадків супроводжувався наростанням маси тіла до 1,5-3 кг в місяць. Клінічні нейроендокринні і лабораторні порушення мали стійкий характер і суб'єктивно оцінювалися пацієнтками як "важкі" побічні ефекти. В усіх групах до закінчення 12-го тижня терапїї каберголіном у 31 пацієнтки (84 %) відбувалася достовірна повна редукація рівня ПРЛ до меж норми, а також купїрування СГП, у 5 пацієнток (13,3 %) відзначалася позитивна динаміка в зниженні показників ПРЛ і СГП. У однієї жїнки (2,7 %) призначення Алактїна не дало очїкуваного ефекту, у зв'язку з чим проведена корекція антипсихотичної терапїї з відміною рїсперїдона. Приїом каберголіна у пацієнток не впливав на процес редукації психопатологічної симптоматики на тлі основної антипсихотичної терапїї. В усіх випадках відзначалася позитивна динаміка сумарних значень по стандартизованих шкалах: до 12-го тижня середній сумарний показник за шкалою PANSS склав 70-80 балів (полїпшення бїльш нїж на 20 % в порівнянні з початковим), за шкалою CGI - S - 3 бали, за шкалою CGI - I 2 бали. Препарат каберголіна досить добре переноситься, нерїзкі побічні ефекти відзначалися лише в 2 випадках (5,4 %) у вигляді головного

болю і запаморочення і в 1 випадку (2,7 %) у вигляді нудоти і гастралгїї, спостерїгалися у перші 2 тижні і купїрувалися самостїйно.

Таким чином, на підставі результатів комбїнованого застосування каберголіна спільно з психофармакотерапїєю у хворих шизофренїєю в перїод становлення ремїсії, був встановлений певний позитивний ефект у вигляді зменшення рівня ПРЛ і усунення гїперпролактїнасоцїюваних побічних ефектів, викликаних приїомом антипсихотиків, що досліджувалися. Отримані данї про характер цих порушень і можливостї їх корекції, так само як і встановленї зв'язки між ними і показниками терапевтичного процесу, дозволяють обговорити питання, що мають практичний інтерес. Увага саме щодо цієї групи нейроендокринних розладів пояснюється видїленням загальної патогенетичної ланки у вигляді порушень обміну дофамїну як при їх розвитку, так і в генезї шизофренїї. СГП у хворих шизофренїєю, одержуючих атиповї антипсихотики, є мабуть, вїдображенням як дїсбалансу функціонального стану залоз внутрїшньої секреції, що виникає в результатї патогенетичних механїзмів самого захворювання і сприяючих чинників, - з одного боку, так і побічних ефектів психофармакотерапїї - з іншого. Згїдно з одними лїтературними даними, у нелїкованих хворих з шизофренїєю секреція ПРЛ, вимїряна впродовж дня, не вїдрїзняється від норми, тому пїдвищений рівень гормону у хворих на тлі приїому антипсихотиків у тому числї і в перїод пїдтрїмувальної терапїї, мабуть, обумовлений швидше препаратами, нїж захворюванням [1]. Згїдно з іншими сучасними даними, важлива роль в розвитку СГП вїдводиться не застосуванню психофармакотерапїї, а чиннику тривалостї, типу течїї шизофренїї і її клінічним проявам - при безперервно-прогресївній формї прояви аменореї зустрїчалися до 70% випадків; при шубообразній течїї до 90% випадків спостерїгали повне збереження менструальної функції [1]. Цї данї про розвиток менструальних порушень поза антипсихотичною терапїєю пїдтверджуються також роботами, проведеними в допсихофармакологічнї еру, - так, при порівнянні жінок, що страждали шизофренїєю і нїколи не отримували антипсихотичних препаратів, була виявлена аменорея приблизно у 18% пацієнток, що було значно вище, нїж в контрольній групї жінок без психїчних вїдхилень [1]. У своїй роботї ми керувалися швидше першою гїпотезою, приїмаючи, що найбїльш обгрунтованим механїзмом виникнення СГП у хворих шизофренїєю є вплив антипсихотиків, що мають спорїдненїсть до D₂-рецепторів туберо-їнфундїбулярної області, на активнїсть гшоталамо-гїпофїзарно-гонадної осї, а саме на тонїчне їнгїбування секреції ПРЛ дофамїном.

Висновки. Проведена робота дозволяє оцінити ефективнїсть і безпеку корегуючих заходїв при фармакогенному СГП і сформулювати показання до їх застосування для оптимїзації анти-

психотичної терапії у пацієнок з шизофренією. А саме, при неможливості відміни препаратів з високою пролактогенною активністю, рекомендуємо:

- медикаментозну корекцію ГП починати на етапі стабілізації психотичного процесу при формуванні ремісії;

- спільно з антипсихотиками використовувати каберголін (Алактін) в індивідуально підбра-

ній дозі;

- лікування проводити під контролем ПР крові, при необхідності, консультувати пацієнтку у гінеколога.

Перспективи подальших досліджень: потрібні триваліші спостереження для уточнення можливостей довготривалого застосування каберголіна (Алактін) у хворих шизофренією на тлі лікування антипсихотиками.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Добрачева А. Д.** Гиперпролактинемия, индуцированная нейролептиками / А. Д. Добрачева, Н. П. Гончаров // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2007. - № 3. - С. 55-58.
2. Клинические протоколы оказания мед. помощи по специальности «Психиатрия». - Приказ № 59 МЗ Украины от 05.02.2007 г. - К, - 44 с.

3. **Марова Е. И.** Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей / Е. И. Марова, В. В. Вакс - М.: Pharmacia & Upjohn, 2008. - 43 с.
4. Психиатрия: национальное руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. - М.: ГСОТАР-Медиа, 2009. - 1000 с.

Вишняков Ю. В., Десятниченко І. В., Романенко О. В. Можливості корекції синдрому гіперпролактинемії каберголіном (алактин) у пацієнок з шизофренією, одержуючих підтримуючу терапію антипсихотиками // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, №3. – С. 53-55.

В статті обговорюється проблема корекції синдрому гіперпролактинемії у пацієнок з шизофренією, одержуючих підтримуючу терапію антипсихотиками. Було обстежено 37 жінок, яким призначався каберголін (Алактін) для зниження рівня пролактину. Отримані результати дозволяють рекомендувати каберголін в індивідуально підібраних дозах для комбінованого лікування хворих шизофренією і фармакогеним синдромом гіперпролактинемії.

Ключові слова: синдром гіперпролактинемії, каберголін (Алактін), антипсихотична терапія, шизофренія.

Вишняков Ю. В., Десятниченко І. В., Романенко Е. В. Возможности коррекции синдрома гиперпролактинемии каберголином (алактином) у пациенток с шизофренией, получающих поддерживающую терапию антипсихотиками // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, №3. – С. 53-55.

В статье обсуждается проблема коррекции синдрома гиперпролактинемии у пациенток с шизофренией, получающих поддерживающую терапию антипсихотиками. Было обследовано 37 женщин, которым назначался каберголин (Алактин) для снижения уровня пролактина. Полученные результаты позволяют рекомендовать каберголин в индивидуально подобранных дозах для комбинированного лечения больных шизофренией и фармакогенным синдромом гиперпролактинемии.

Ключевые слова: синдром гиперпролактинемии, каберголин (Алактин), антипсихотическая терапия, шизофрения.

Vishnyakov J., Desyatnichenko I., Romanenko E. Possibilities of correction of hyperprolactinaemia by cabergolinum (alactine) for patients with schizophrenia receiving supportive antipsychotic therapy // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, №3. – С. 53-55.

The article is dedicated to the problem of hyperprolactinaemia and its correction in patients with schizophrenia receiving supportive antipsychotic therapy. We have inspected 37 women who were prescribed Cabergolinum for suppression of prolactine level. Obtained results allowed us to recommend Cabergolinum in individual doses for the combined treatment of patients with schizophrenia and pharmacogenic syndrome of hyperprolactinaemia.

Key words: hyperprolactinaemia, Cabergolinum (Alactine), antipsychotic therapy, schizophrenia.

Надійшла 20.02.2011 р.

Рецензент: проф. С.Є.Казакова