

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ В ПРАКТИКЕ ИНТЕРНИСТА



Л. В. Никонова¹, С. В. Тишковский¹, О. Н. Мартинкевич²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Гиперпролактинемия (ГПРЛ) – один из часто встречающихся нейроэндокринных синдромов, который может быть как проявлением самостоятельного заболевания (опухоли гипофиза), так и синдромом, сопровождающим ряд других болезней гипоталамо-гипофизарной зоны, эндокринных заболеваний, патологии внутренних органов, поражений центральной нервной системы, а также может иметь ятрогенный характер (лекарственно-индуцированная ГПРЛ). ГПРЛ чаще встречается у женщин, но может быть и у мужчин с разными нарушениями со стороны репродукции и сексуального здоровья. Многие препараты могут стать причиной ГПРЛ. Для того, чтобы установить частоту встречаемости этой проблемы в практике интерниста, был проведен анализ литературы. Рассматривались статьи, касающиеся ГПРЛ, индуцированной конкретными типами лекарственных препаратов. В данном обзоре представлены современные взгляды отечественных и зарубежных авторов на причины и механизмы развития ГПРЛ.

Ключевые слова: пролактин, дофамин, гиперпролактинемия, гормоны, лекарственные препараты.

Для цитирования: Никонова, Л. В. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия в практике интерниста / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. Н. Мартинкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 3. С. 310-315. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-3-310-315>.

Пролактин (ПРЛ) – это полипептидный гормон, впервые выявленный в лактотрофных клетках молочных желез. Долгое время считалось, что главная его функция – секреция молока в послеродовом периоде. Позднее установлено, что ПРЛ оказывает плейотропное действие [1]. В ряде исследований установлено, что рецепторы к ПРЛ находятся в молочной железе, поджелудочной железе, вилочковой железе, сердце, селезенке, яичниках, коже, легких и в некоторых отделах центральной нервной системы (ЦНС). Известен также трансгипофизарный синтез ПРЛ в тканях злокачественных опухолей, Т-лимфоцитах, эндометрии, слизистой оболочке кишечника, децидуальной оболочке [2].

Кроме того, установлено, что некоторые гормоны, биогенные амины и другие вещества снижают выработку ПРЛ. К ним относятся гастрин, соматостатин, гамма-аминомасляная кислота, гонадотропин-связывающий белок, ацетилхолин, энкефалин, кальцитонин. Однако основным фактором, ингибирующим пролактин, – дофамин. Известно, что секреция ПРЛ блокируется поступлением дофамина из гипоталамуса [3]. Дофамин оказывает подавляющее действие на уровне аденогипофиза через систему специфических рецепторов, находящихся на мембранах лактотрофов. В настоящее время известны 5 подтипов дофаминовых рецепторов (D1, D2, D3, D4, D5). Они объединены в 2 подсемейства – D1-подобные и D2-подобные рецепторы, каждое из них оказывает разный эффект на аденилатциклазу [3]. Позднее доказано, что стимуляция D1 рецептора приводит к увеличению активности аденилатциклазы, а стимуляция D2 рецептора – к снижению ее активности и торможению синтеза ПРЛ. Кроме того, установлены 2 подтипа гена, кодирующего D2 дофаминовый рецептор (D2a и D2b), которые различаются по степени блокирования синтеза ПРЛ. Это позволяет объяснить

гетерогенность ответных реакций, возникающих при лечении агонистами дофамина [4].

На текущий момент известно более 80 разных биологических функций ПРЛ в организме человека. Представляем основные механизмы влияния этого гормона: ПРЛ синтезируется в циркадном режиме лактотрофами аденогипофиза, которые располагаются в заднелатеральной области, и оказывает влияние на яичники, при этом снижается чувствительность рецепторов к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ) и лютеинизирующему гормону (ЛГ) в гонадах. Это в свою очередь приводит к нарушению положительной обратной связи гонадотропинов на секрецию эстрогенов. Изменение обратной связи вызывает снижение синтеза гонадотропин-рилизинг гормона, что неизбежно ведет к снижению продукции ФСГ и ЛГ и нарушению процесса овуляции [5]. Схема регуляции секреции пролактина представлена на рисунке 1.

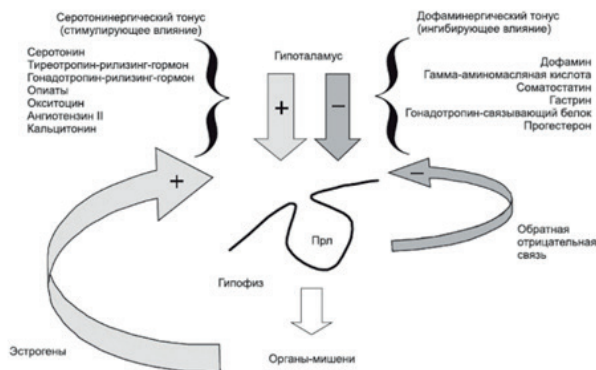


Рисунок 1. – Схема регуляции секреции пролактина [6]

Figure 1. – Scheme of regulation of prolactin secretion [6]

Главное свойство ПРЛ – влияние его на развитие молочных желез. Во время беременности

наряду с другими гормонами он стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы. В послеродовом периоде ПРЛ способствует образованию молока в молочных железах путем усиления синтеза белков молока и других компонентов. Совместно с гонадотропными гормонами ПРЛ синхронизирует также созревание фолликула и овуляцию, оказывает лютеотропное действие, способствуя образованию прогестерона в желтом теле [7].

ПРЛ участвует в регуляции активности ферментов в жировой ткани и моделировании строения и массы тела. Многие авторы утверждают, что повышение уровня ПРЛ ассоциировано с развитием ожирения [8].

Доказано, что повышенный уровень ПРЛ – фактор риска развития рака яичников, особенно у женщин с избыточной массой тела и ожирением. Кроме того, гиперпролактинемия (ГПРЛ) может быть ассоциирована с раком молочной железы [9, 10].

В литературе обсуждаются данные о влиянии ПРЛ на сердечно-сосудистую систему. В ряде исследований определялся высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови у беременных. Отмечено, что в дальнейшем у них развилась артериальная гипертензия и преэклампсия [11]. Группа исследователей установила, что экскреция ПРЛ с мочой значительно повышена при развитии преэклампсии, в связи с чем авторы исследования рассматривают ПРЛ как возможный биомаркер данного осложнения течения беременности [12]. L. Zhang и соавт. утверждают, что у пациенток с артериальной гипертензией был повышен уровень ПРЛ, что отразилось на параметрах жесткости стенки артериальных сосудов [13].

Установлено, что ПРЛ синтезируется лимфоцитами и другими клетками иммунной системы. Считается, что в данном случае ПРЛ действует как цитокин, играет важную роль в иммунных реакциях человека. Физиологические значения ПРЛ приводят к активации Т- и В-лимфоцитов, что усиливает чувствительность рецепторов к интерлейкину-2, способствует повышению продукции интерферона. Высокие уровни ПРЛ вызывают изменения иммунного ответа, особенно при разных аутоиммунных процессах [14].

Несмотря на все многообразие эффектов биологического действия ПРЛ, основной его функцией остается регуляция репродуктивной системы.

Под синдромом ГПРЛ понимают повышение содержания ПРЛ в сыворотке крови, приводящее к нарушению репродуктивной функции.

ГПРЛ разделяют на органическую и функциональную. Развитие органической ГПРЛ наиболее часто связывают с новообразованиями гипофиза [15, 16]. Другой причиной органической ГПРЛ может быть повреждение дофаминергических нейронов гипоталамуса или же заболевание ЦНС. К таким причинам относят некоторые опухоли (краниофарингиомы, менингиомы, аденомы, кисты кармана Ратке), воспалительные заболевания (лимфоцитарный гипофизит), оперативное вмешательство, облучение гипотала-

мо-гипофизарной области и другие. [17].

Функциональная ГПРЛ ассоциирована с такими заболеваниями, как гипотиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность, почечная недостаточность, синдром поликистозных яичников, цирроз печени. Кроме того, повышение уровня ПРЛ может вызывать прием некоторых лекарственных препаратов, что часто приводит к развитию синдрома ГПРЛ [18].

В литературе неоднократно обсуждался вопрос о механизмах влияния тех или иных лекарств на процесс развития ГПРЛ. Высказывались разные точки зрения, однако большинство авторов сходятся в том, что решающее значение в этом вопросе имеет объяснение нейроэндокринной регуляции секреции ПРЛ и роль дофамина как основного ингибирующего фактора [19].

Прежде чем говорить о лекарственно-индуцированной ГПРЛ, следует исключить другие перечисленные выше причины у каждого конкретного пациента.

Лекарства, вызывающие ГПРЛ: антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, опиаты и кокаин, антигипертензивные препараты, желудочно-кишечные препараты, эстрогены.

Антипсихотические (нейролептические) средства. Препараты этой группы – блокаторы рецепторов дофамина. Их нейролептические эффекты опосредованы D₂ и D₄ рецепторами в мезолимбической области головного мозга, а также их экстрапирамидальные побочные эффекты опосредованы через D₂ рецептор в стриальной области. Эффект повышения ПРЛ опосредован D₂ рецепторами в гипоталамо-гипофизарной зоне [20, 21]. В последние годы были разработаны многочисленные новые препараты этого класса, которые часто называют атипичными антипсихотическими средствами. Рисперидон – комбинированный антагонист рецептора серотонина-дофамина. Этот препарат приводит к повышению уровня ПРЛ, даже более высокому, чем типичные антипсихотики [22, 23]. Молиндон – еще один из новых препаратов данной группы, вызывающий ГПРЛ. В противоположность рисперидону и молиндону, клозапин, оланзапин, кветиапин, зипразидон редко приводят к повышению уровня ПРЛ. Обычно ГПРЛ, возникающая на фоне приема нейролептиков, сопровождается снижением либидо и эректильной дисфункцией у мужчин, или же синдромом галактореи-аменореи у женщин [24, 25, 26, 27, 28].

Антидепрессанты. Эта группа препаратов вызывает противоречивые мнения у исследователей и остается недостаточно изученной. В публикации Р. Turgone и др. показано, что трициклические антидепрессанты вызывали умеренное развитие ГПРЛ у некоторых пациентов, но полученных данных недостаточно. В исследовании этих авторов и амитриптилин, и дезипрамин приводили к повышению ПРЛ у небольшого числа обследованных, но это не позволяло сделать однозначное заключение [26]. Мельцер

и соавт. сообщили, что ни нортриптилин, ни миансерин не привели к увеличению уровня пролактина, но никаких конкретных данных не было обосновано в этом докладе. Кломипрамин, как сообщается, стал причиной развития ГПРЛ у 60% мужчин и у 87,5% женщин по отношению к другим трициклическим и тетрациклическим антидепрессантам [27, 29].

Опиаты и кокаин. В организме человека морфин и его аналоги увеличивают высвобождение ПРЛ. Установлено, что пациенты, длительно принимающие метадон, имели нормальные базальные уровни ПРЛ, но они временно увеличивались после каждого приема ежедневной дозы в течение 2-4 часов [30]. Большинство изученных литературных источников указывают на то, что опиоидные пептиды не имеют прямого воздействия на гипофиз и стимулируют высвобождение ПРЛ путем ингибирования секреции дофамина. Отмечено также, что употребление кокаина может приводить к ГПРЛ [29, 30].

Антигипертензивные препараты. В литературе описаны случаи ГПРЛ у пациентов, принимающих верапамил длительное время. По наблюдению L. Gluskin, B. Strasberg у пациентов, принимающих верапамил, уровень пролактина был повышен у 8,5% обследуемых, а уровень тестостерона у них был снижен [31]. Верапамил, как полагают, вызывает ГПРЛ, блокируя секрецию дофамина в гипоталамусе, однако другие блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридин и бензотиазепин) не оказывают влияния на секрецию ПРЛ [29, 31]. Далее отмечено, что альфа-метилдофа способствует развитию ГПРЛ, возможно, путем ингибирования фермента декарбоксилазы, или же самостоятельно действует в качестве ложного нейромедиатора дофамина и это, возможно, уменьшает синтез ПРЛ. По мнению многих авторов, резерпин вызывает ГПРЛ примерно у 50% пациентов, скорее всего, за счет депонирования катехоламинов в гипоталамусе. В литературе описаны случаи ГПРЛ на фоне приема эналаприла, но достоверных сведений относительно влияния ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на уровень ПРЛ не получено. Мнения авторов весьма противоречивы [29].

Литература

1. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 273-288. – doi: 10.1210/jc.2010-1692.
2. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion / M. E. Freeman [et al.] // Physiol Rev. – 2000. – Vol. 80, № 4. – P. 1523-1631. – doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
3. Гилязутдинов, И. А. *Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве* : руководство для врачей / И. А. Гилязутдинов, З. Ш. Гилязутдинова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
4. Dopamine receptors: from structure to function / C. Missale [et al.] // Physiol Rev. – 1998. – Vol. 78, № 1. – P. 189-225. – doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.

Желудочно-кишечные препараты. Это лекарства, которые используются во врачебной практике для увеличения моторики и опорожнения желудка. Данные препараты – блокаторы дофаминовых рецепторов. При использовании препаратов этой группы отмечаются симптомы аменореи и галактореи у женщин, импотенции у мужчин. Некоторые авторы утверждают, что применение циметидина и ранитидина у их пациентов вызывало развитие симптомов ГПРЛ [29]. Однако при анализе обзора литературы мы пришли к выводу, что данные по этой теме недостоверны и носят весьма противоречивый характер.

Эстрогены. Известно, что в период беременности высокие уровни эстрогенов вызывают гиперплазию лактоморфных клеток, что приводит к развитию ГПРЛ [5, 15, 18]. В практике врача-интерниста достаточно часто используются препараты эстрогенов (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) и невольно возникает вопрос: «Может ли прием этих лекарств привести к развитию ГПРЛ?». Ряд исследователей утверждают, что прием эстроген-содержащих оральных контрацептивов увеличивал риск развития ГПРЛ до 30% [7, 19, 18, 21].

Выводы

Проведенный анализ научных публикаций показал, что проблема ГПРЛ важна для практикующего врача. Применение лекарственных препаратов для лечения разных заболеваний может приводить к увеличению уровня пролактина и развитию синдрома ГПРЛ, что безусловно, необходимо учитывать в практике врача-интерниста. Важно помнить, что симптомы ГПРЛ, вызванные лекарством, как правило, носят симптоматический характер и могут исчезнуть после отмены данного препарата. Тем более важен углубленный анализ жалоб пациента, лекарственного анамнеза и данных лабораторных и инструментальных исследований, что позволит провести дифференциальную диагностику между функциональной (лекарственно-индуцированной) и органической ГПРЛ, а также выработать правильную тактику своевременного и профессионального лечения.

5. Prolactin signaling mechanisms in ovary / J. Bouilly [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2012. – Vol. 356, № 1-2. – P. 80-7. – doi: 10.1016/j.mce.2011.05.004.
6. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению / А. П. Шепелькевич [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2018. – № 4. – С. 58-65. – edn: RLZCUY.
7. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин : пособие для врачей [Электронный ресурс] / сост.: Е. И. Марова, Л. К. Дзеранова, В. В. Вакс ; под ред. Г. А. Мельниченко. – Москва, 2007. – Режим доступа: <https://clck.ru/34SKQA>. – Дата доступа: 16.05.23.
8. Калинин, С. Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии: избранные лекции / С. Ю. Калинин. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 96 с.

9. Circulating prolactin levels and risk of epithelial ovarian cancer / T. V. Clendenen [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 741-748. – doi: 10.1007/s10552-013-0156-6.
10. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer / S. S. Tworoger [et al.] // *Cancer Research*. – 2004. – Vol. 64, № 18. – P. 6814-6819. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1870.
11. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms / C. Molinari [et al.] // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, № 8. – P. 4080-4090. – doi: 10.1210/en.2006-1577.
12. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes / A. Leañós-Miranda [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2492-2499. – doi: 10.1210/jc.2008-0305.
13. Zhang, L. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women / L. Zhang, G. C. Curhan, J. P. Forman // *J Hypertens*. – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1400-1405. – doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f254.
14. Imrich, R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview) / R. Imrich // *Endocr Regul*. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 95-106.
15. Ignacak, A. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone / A. Ignacak // *J Physiol Pharmacol*. – 2012. – Vol. 63, № 5. – P. 435-443.
16. Molitch, M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review / M. E. Molitch // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, № 5. – P. 516-524. – doi: 10.1001/jama.2016.19699.
17. Аметов, А. С. Клинические случаи: гиперпролактинемия у мужчин и женщин в разные периоды жизни / А. С. Аметов, Е. Ю. Пашкова // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 34-40. – doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-34-40. – edn: LGEXUZ.
18. Адамян, Л. В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике / Л. В. Адамян, М. И. Яролинская, Е. В. Сулова // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 27-33. – doi: 10.17116/repro20202602127. – edn: OCFOSP.
19. Molitch, M. E. Disorders of prolactin secretion / M. E. Molitch // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2001. – Vol. 30, № 3. – P. 585-610. – doi: 10.1016/s0889-8529(05)70203-6.
20. Wieck, A. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs [editorial] / A. Wieck, P. Haddad // *BMJ*. – 2002. – Т. 324. – P. 250-252.
21. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И. И. Дедов [и др.] // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2009. – № 2. – С. 2-8. – edn: RBNRLP.
22. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning / R. Knegtering [et al.] // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 56-61. – doi: 10.1097/01.jcp.0000106220.36344.04.
23. Горобец, Л. Н. Диагностика, коррекция и профилактика нейроэндокринных дисфункций у больных шизофренией в условиях современной антипсихотической фармакотерапии / Л. Н. Горобец // *Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина в клинической практике) / С. Н. Мосолов*. – Москва : Социально-политическая мысль, 2012. – С. 830-862.
24. Бурчинский, С. Г. Проблема безопасности в стратегии фармакотерапии атипичными нейролептиками [Электронный ресурс] / С. Г. Бурчинский // *НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия*. – 2010. – Т. 5, № 24. – Режим доступа: <https://goo.su/NEia>. – Дата доступа: 16.05.23.
25. Иванов, М. В. Новые подходы к коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений у психически больных в процессе антипсихотической терапии : методические рекомендации / М. В. Иванов, А. Н. Чомский. – Санкт-Петербург : СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2012. – 20 с.
26. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol / J. Volavka [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, № 1. – P. 57-61. – doi: 10.4088/jcp.v65n0109.
27. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics / P. Turrone [et al.] // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159, № 1. – P. 133-135. – doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.133.
28. Grunder, G. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism / G. Grunder, A. Carlsson, D. F. Wong // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, № 10. – P. 974-977. – doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974.
29. Ящинский, Л. Б. Особенности лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии / Л. Б. Ящинский, И. Н. Касич, В. В. Старыгина // *Молодой ученый*. – 2016. – № 26-2. – С. 54-61. – edn: XEODGT.
30. Suppressed prolactin response to dynorphin A1-13 in methadone-maintained versus control subjects / G. Bart [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2003. – Vol. 306, № 2. – P. 581-587. – doi: 10.1124/jpet.103.050682.
31. Gluskin, L. E. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea / L. E. Gluskin, B. Strasberg, J. H. Shah // *Ann Intern Med*. – 1981. – Vol. 95, № 1. – P. 66-67. – doi: 10.7326/0003-4819-95-1-66.

References

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523-631. doi: 10.1152/physrev.2000.80.4.1523.
3. Giljazutdinov IA, Giljazutdinova ZSh. *Nejroendokrinnaia patologija v ginekologii i akusherstvtje*. Moskva: MEDpress-inform; 2008. 432 p. (Russian).
4. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev*. 1998;78(1):189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
5. Bouilly J, Sonigo C, Auffret J, Gibori G, Binart N. Prolactin signaling mechanisms in ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;356(1-2):80-7. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.004.
6. Shepelkevich AP, Mantachik MV, Dydyshko YV, Shyshko EI. Hyperprolactinemic syndrome: modern approaches of diagnosis and treatment. *Lechebnoje delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2018;(4):56-59. (Russian).
7. Marova EI, Dzeranova LK, Vaks VV, compilers. *Giperprolaktinemija u zhenshchin i muzhchin* [Internet]. Melnichenko GA, editor. Moskva; 2007. Available from: <https://clck.ru/34SKQA>. (Russian).

8. Kalinchenko SJu. Shag vpered v lechenii giperprolaktinemii: izbrannyje lekci. Moskva: Prakticheskaja medicina; 2010. 96 p. (Russian).
9. Clendenen TV, Arslan AA, Lokshin AE, Liu M, Lundin E, Koenig KL, Berrino F, Hallmans G, Idahl A, Krogh V, Lukanova A, Marrangoni A, Muti P, Nolen BM, Ohlson N, Shore RE, Sieri S, Zeleniuch-Jacquotte A. Circulating prolactin levels and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2013;24(4):741-8. doi: 10.1007/s10552-013-0156-6.
10. Tworoger SS, Eliassen AH, Rosner B, Sluss P, Hankinson SE. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Research*. 2004;64(18):6814-6819. doi: org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1870.
11. Molinari C, Grossini E, Mary DA, Uberti F, Ghigo E, Ribichini F, Surico N, Vacca G. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology*. 2007;148(8):4080-90. doi: 10.1210/en.2006-1577.
12. Leañós-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leaños R, Bermejo-Huerta S, Romero-Arauz JF, Alvarez-Jiménez G, Ramos-León JC, Ulloa-Aguirre A. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2492-9. doi: 10.1210/jc.2008-0305.
13. Zhang L, Curhan GC, Forman JP. Plasma prolactin level and risk of incident hypertension in postmenopausal women. *J Hypertens*. 2010;28(7):1400-5. doi: 10.1097/HJH.0b013e328339f254.
14. Imrich R. The role of neuroendocrine system in the pathogenesis of rheumatic diseases (minireview). *Endocr Regul*. 2002;36(2):95-106.
15. Ignacak A, Kasztelnik M, Sliwa T, Korbut RA, Rajda K, Guzik TJ. Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J Physiol Pharmacol*. 2012;63(5):435-43.
16. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
17. Ametov AS, Pashkova EYu. Clinical cases: hyperprolactinemia in men and women of different age. Whom, how and how long to treat? *Endocrinology. News. Opinions. Training*. 2021;10(1):34-40. doi: 10.33029/2304-9529-2021-10-1-34-40. edn: LGEXUZ. (Russian).
18. Adamyan LV, Yarmolinskaya MI, Suslova EV. Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice. *Reproduction problems*. 2020;26(2):27-33. doi: 10.17116/repro20202602127. edn: OCFOSP. (Russian).
19. Molitch ME. Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30(3):585-610. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70203-6.
20. Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ*. 2002;324(7332):250-2. doi: 10.1136/bmj.324.7332.250.
21. Dedov II, Melnichenko GA, Romancova TI, Rozhinskaja LJa, Dzeranova LK, Ilovajskaja IA, Dalantaeva NS, Barmina II. Giperprolaktinemija. Sovremennye podhody i staryje problemy. *Bulletin of reproductive health*. 2009;(2):2-8. edn: RBNRLP. (Russian).
22. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Linde JVDer, Bruggeman R, Kluiters H, Robert J, Bosch VD. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:56-61. doi: 10.1097/01.jcp.0000106220.36344.04.
23. Gorobec LN. Diagnostika, korekcija i profilaktika neyroendokrinnih disfunkcij u bolnyh shizofrenijej v uslovijah sovremennoj antipsihoticheskoj farmakoterapii. In: Mosolov SN, editor. Biologicheskie metody terapii psihicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina v klinicheskoi praktike). Moskva: Socialno-politicheskaja mysl; 2012. p. 830-862. (Russian).
24. Burchinskij SG. Problema bezopasnosti v strategii farmakoterapii atipichnymi neyroleptikami. *NejroNews: psihonevrologija i nejropsihiatrija* [Internet]. 2010;5(24). Available from: <https://goo.su/NEia>. (Russian).
25. Ivanov MV, Chomskij AN. Novyje podhody k korekcii i profilaktike neyroendokrinnih narushenij u psihicheskii bolnyh v processe antipsihoticheskoj terapii. Sankt-Peterburg: SPb NIPNI im. V.M. Behtereva; 2012. 20 p. (Russian).
26. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(1):57-61. doi: 10.4088/jcp.v65n0109.
27. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):133-5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.133.
28. Grunder G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(10):974-7. doi: 10.1001/archpsyc.60.10.974.
29. Jashchinskij LB, Kasich IN, Starygina VV. Osobennosti lekarstvenno-inducirovannoj giperprolaktinemii. *Molodoj uchenyj*. 2016;(26-2):54-61. edn: XEODGT. (Russian).
30. Bart G, Borg L, Schluger JH, Green M, Ho A, Kreek MJ. Suppressed prolactin response to dynorphin A1-13 in methadone-maintained versus control subjects. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(2):581-7. doi: 10.1124/jpet.103.050682.
31. Gluskin LE, Strasberg B, Shah JH. Verapamil-induced hyperprolactinemia and galactorrhea. *Ann Intern Med*. 1981;95(1):66-7. doi: 10.7326/0003-4819-95-1-66.

DRUG-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA IN THE CLINICAL PRACTICE OF AN INTERNIST

L. V. Nikonova¹, S. V. Tishkovskiy¹, O. N. Martinkevich²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Hyperprolactinemia (HPRL) is one of the most common neuroendocrine syndromes which can be either a manifestation of an independent disease (pituitary tumors) or a syndrome that accompanies a number of other diseases of the hypothalamic-pituitary zone, endocrine diseases, pathology of internal organs, lesions of the central nervous system, and can also be iatrogenic (drug-induced HPRL). HPRL is more common in women but can also occur in men with various reproductive and sexual health disorders. Many drugs can cause HPRL. In order to establish the frequency of occurrence of this problem in the clinical practice of an internist, an analysis of the literature was carried out. Articles related to HPRL induced by specific types of drugs were reviewed. This review presents the current views of domestic and foreign authors on the causes and mechanisms of development of HPRL.

Keywords: prolactin, dopamine, hyperprolactinemia, hormones, drugs.

For citation: Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Martinkevich ON. Drug-induced hyperprolactinemia in the practice of an internist. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(3):310-315. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-3-310-315>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1973-5093

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, e-mail: tishkovsky@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6970-276X

Мартинкевич Ольга Николаевна / Martinkevich Olga, e-mail: omartina@tut.by, ORCID: 0000-0001-9400-1204

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 24.02.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.05.2023