



Postępowanie w przypadku hiperprolaktynemii spowodowanej lekami przeciwpsychotycznymi

Management of hyperprolactinaemia due to antipsychotic medication

ZBIGNIEW BARSZCZ¹, MAGDALENA SKAŁ¹, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA²

Z: 1. Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
2. Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Omówienie metod postępowania z hiperprolaktynemią powstałą wskutek przyjmowania leków przeciwpsychotycznych.

Poglądy. Wystąpienie u pacjenta przyjmującego leki przeciwpsychotyczne objawów klinicznych sugerujących hiperprolaktynemię wymaga podjęcia szczegółowej diagnostyki w celu potwierdzenia bądź wykluczenia związku między objawami a stosowanym leczeniem. Kolejnym krokiem jest zmniejszenie dawki leku przeciwpsychotycznego, dołączenie leczenia korygującego agonistami dopaminy lub zamiana leku na inny, niezmienny istotnie wydzielania prolaktyny. Omówiono wątpliwości związane z każdą z ww. metod postępowania.

Wnioski. Hiperprolaktynemia jest często bagatelizowanym objawem ubocznym leczenia przeciwpsychotycznego, co może skutkować pogorszeniem współpracy ze strony pacjenta i poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi. Istnieją dane wskazujące, że w przypadku pacjentów, u których zmiana leczenia wiąże się z ryzykiem pogorszenia stanu psychicznego, próba leczenia agonistami dopaminy może prowadzić do normalizacji stężeń prolaktyny, bez pogorszenia w zakresie objawów psychotycznych.

SUMMARY

Objectives. The aim of the paper was to review management methods in hyperprolactinemia resulting from antipsychotic medication.

Review. The onset of clinical symptoms suggesting prolactinemia in a patient receiving antipsychotic medication requires a detailed diagnostic procedure in order to either confirm or exclude a relationship between these symptoms and antipsychotic treatment. The next step involves a reduction antipsychotic medication dose, introduction of corrective treatment with dopamine agonists, or the antipsychotic drug replacement with another one that would not affect prolactin secretion significantly. Doubts associated with each of these methods are discussed.

Conclusions. Hyperprolactinemia is an often neglected side effect of antipsychotic treatment. It may lead to a severe health impairment as well as to a withdrawal of the patient's co-operation. Some findings indicate that in cases in which the treatment modification involves a risk of aggravation of the patient's condition, an attempt at administration of dopamine agonists may lead to normalization of prolactin concentrations without any aggravation of psychotic symptoms.

Słowa kluczowe: hiperprolaktynemia / leczenie przeciwpsychotyczne / agoniści dopaminy

Key words: hyperprolactinaemia / antipsychotic treatment / dopamine agonists

Zwiększenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi ponad wartości prawidłowe jest bardzo częstym objawem ubocznym stosowania leków przeciwpsychotycznych [1, 2, 3, 4]. Wszystkie klasyczne neuroleptyki, w mniejszym lub większym stopniu, zwiększają wydzielanie prolaktyny przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki mózgowej [2, 3, 5, 6, 7, 8]. Spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji risperidon i amisulpryd najwyraźniej zwiększają wydzielanie prolaktyny [9, 10, 11]. Także olanzapina i ziprasidon powodują wzrost wydzielania prolaktyny, aczkolwiek jest on nieznaczny i zazwyczaj przejściowy [12, 13, 14]. Jedynie klopazyna i kwetiapina wydają się nie wpływać na istotne zwiększenie wydzielania prolaktyny [15, 16, 17], natomiast w trakcie terapii aripiprazolem obserwowano zmniejszenie prolaktynemii w surowicy krwi [18].

OBJAWY KLINICZNE HIPERPROLAKTYNEMII

Hiperprolaktynemia wywoływana przez leki przeciwpsychotyczne może manifestować się wieloma objawami klinicznymi: zaburzeniami miesiączkowania, funkcji

seksualnych (m.in. obniżeniem libido, zaburzeniami erekcji i ejakulacji oraz przeżywania orgazmu), obrzmieniem i bolesnością gruczołów piersiowych i mlekotokiem. Do odległych skutków przewlekłej hiperprolaktynemii, i w konsekwencji wtórnego hipogonadyzmu, należą przede wszystkim: zaburzenia gospodarki kostnej i osteoporoza, wzrost ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, ale także, choć zdecydowanie rzadziej, wzrost ryzyka rozwoju raka sutka i endometrium; prawdopodobnie również przyrost masy ciała i zaburzenia układu immunologicznego [8, 19, 20].

Objawy kliniczne hiperprolaktynemii występujące w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi bardzo często stanowią dla pacjentów poważny problem, bywa, że są trudniejsze do znoszenia niż podstawowe objawy choroby, z powodu których leczenie zostało wdrożone. Może to stać się źródłem problemów we współpracy pacjenta przy przestrzeganiu zaleceń farmakoterapii [21, 22]. W związku z tym niezwykle ważne jest ustalenie bezpiecznych metod postępowania w przypadku hiperprolaktynemii spowodowanej lekami przeciwpsychotycznymi.

Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że podwyższenie stężenia prolaktyny w surowicy krwi, czasem nawet poważne, nie zawsze skutkuje pojawieniem się znacznego zbioru objawów klinicznych. Nie ma prostej korelacji między wartościami prolaktynemii a występowaniem i nasileniem objawów klinicznych hiperprolaktynemii, brakuje też w literaturze wyjaśnienia przyczyn tego stanu [1, 11, 23]. W takiej sytuacji powszechny, choć budzący zastrzeżenia, jest pogląd, że poza obserwacją kliniczną, nie należy wdrażać żadnego konkretnego działania terapeutycznego [24, 25]. Pewne wątpliwości może budzić kwestia wymienionych powyżej odległych skutków utrzymywania się przewlekłej hiperprolaktynemii w organizmie. W tym kontekście powstaje pytanie czy „leczyć” „niemą klinicznie” hiperprolaktynemię, aby nie dopuścić do rozwinięcia się tych odległych konsekwencji. Problem ten z całą pewnością wymaga dalszej szczegółowej analizy i badań.

POSTĘPOWANIE W PRZYPADKU HIPEPROLAKTYNEMII PO LEKACH PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH

Wystąpienie u pacjenta przyjmującego leki przeciwpsychotyczne objawów klinicznych sugerujących hiperprolaktynemię wymaga podjęcia szczegółowej diagnostyki i działań terapeutycznych. Podstawowym zadaniem w takiej sytuacji jest potwierdzenie, bądź wykluczenie związku między występującymi objawami a stosowanym leczeniem. Należy poszukiwać innych potencjalnych przyczyn hiperprolaktynemii, przede wszystkim: zaburzeń czynności przysadki mózgowej (głównie gruczolaki), podwzgórza i siódła tureckiego, pierwotnej niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, marskości wątroby, zespołu policystycznych jajników u kobiet, ektopowego wydzielanie prolaktyny (np. w raku płuc), a także wykluczyć przyjmowanie opiatów, czy stosowanie leków z grupy przeciwwymiotnych (metoklopramid), przeciwnadciśnieniowych (α -metyldopa, rezerpina) oraz niektórych leków przeciwdepresyjnych [19, 24, 25].

Uważa się, że pierwszym krokiem postępowania u osób z objawami klinicznymi hiperprolaktynemii spowodowanej lekami przeciwpsychotycznymi powinno być obniżenie dawki stosowanego leku lub zupełne jego odstawienie, jeżeli to możliwe [24, 26]. Takie działanie spotyka jednak poważne ograniczenia, ponieważ obniżenie dawki leku, tym bardziej zupełne jego odstawienie, może prowadzić do pogorszenia stanu psychicznego, podobnie jak i zmiana na inny nie mający istotnego wpływu na wydzielanie prolaktyny; co więcej niektórzy autorzy uważają, że obniżenie dawki leku przeciwpsychotycznego rzadko przynosi poprawę w zakresie objawów klinicznych hiperprolaktynemii [27, 28, 29]. Dane w piśmiennictwie potwierdzają ścisły związek między dawką stosowanego neuroleptyku klasycznego a poziomem prolaktynemii, natomiast w przypadku atypowych leków przeciwpsychotycznych dane te nie są tak spójne [30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]. Badania, które nie wykazywały istotnego statystycznie związku między dawką leku a stężeniem prolaktyny prowadzone były jednak na niezbyt dużych grupach pacjentów. Nie ma natomiast badań, które oceniałyby w metodologicznie poprawny sposób, czy zmniejszanie dawki leku przeciwpsychotycznego

zarówno eliminuje objawy kliniczne hiperprolaktynemii, jak i zmniejsza prolaktynemię. Można jednak przypuszczać, że zmniejszanie dawki leku, co najczęściej jest przecież możliwe tylko w niewielkim stopniu, nie zawsze przyniesie poprawę w zakresie objawów klinicznych hiperprolaktynemii i spowoduje istotne zmniejszenie stężenia prolaktyny. Niemniej jednak uznaje się, że zmniejszanie dawki leku jest postępowaniem z wyboru w przypadku wystąpienia hiperprolaktynemii poneuroleptycznej.

W literaturze opisywane są przypadki zmiany dotychczasowego leczenia w przypadku hiperprolaktynemii po niektórych lekach przeciwpsychotycznych na olanzapinę [37, 38], kwetiapinę [39, 40, 41] i kłozapinę [42] z dobrym efektem w zakresie eliminowania jej objawów klinicznych. Ta metoda postępowania także budzi pewne zastrzeżenia, ponieważ prawdopodobieństwo wystąpienia hiperprolaktynemii w trakcie stosowania większości leków przeciwpsychotycznych jest jednak duże, a zmiana leczenia, które przyniosło istotną poprawę stanu psychicznego, szczególnie po poprzednich niepowodzeniach kilku terapii, jest bardzo ryzykowne. Ponadto dostępność leków przeciwpsychotycznych „oszczędzających prolaktynę” („PRL sparing antipsychotic agents” [5]) jest ograniczona; natomiast zastosowanie kłozapiny wiąże się z ryzykiem poważnych zaburzeń hematologicznych oraz innych nasilonych objawów niepożądanych (np. sedacji) i powinno być ograniczone do ścisłych wskazań (konkretny obraz kliniczny – wrogość, agresja, utrzymujące się zachowania samobójcze lub nieskuteczność innych terapii).

Jeżeli bezpieczne obniżenie dawki stosowanego leku przeciwpsychotycznego nie eliminuje objawów hiperprolaktynemii, to niektórzy autorzy sugerują wdrożenie leczenia korygującego agonistami dopaminy. Jak wiadomo, leki działające dopaminergicznie są stosowane z powodzeniem w leczeniu hiperprolaktynemii powodowanej guzami przysadki czy hiperprolaktynemii idiopatycznej [43, 44]. Bardzo rzadko stosowano je w leczeniu hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych. Zasadniczym argumentem przeciwko stosowaniu agonistów dopaminy u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, a przede wszystkim psychotycznymi, wydają się być założenia teorii dopaminowej schizofrenii [45, 46]. Zgodnie z nimi, zwiększenie aktywności dopaminergicznej w mózgu przez leki działające agonistycznie w stosunku do receptorów dopaminowych może wyzwać lub nasilać objawy psychotyczne. Udowodniono, że substancje działające dopaminergicznie, takie jak: amfetamina, metylfenidat czy L-dopa wyzwalają lub nasilają objawy psychotyczne zarówno u chorych na schizofrenię, jak i u osób zdrowych [47, 48]. Opisano także przypadki powstawania objawów psychotycznych u pacjentów przyjmujących bromokryptynę z powodu hiperprolaktynemii [49, 50, 51]. Z drugiej strony podnosi się w literaturze pogląd, że stosowanie bromokryptyny – najstarszego i najpowszechniej stosowanego leku z grupy agonistów dopaminy – w odpowiednio niskich dawkach może przynieść poprawę w stanie psychicznym pacjentów chorujących na schizofrenię. Może to wynikać ze stymulowania przez bromokryptynę autoreceptorów w neuronach dopaminergicznych, co w konsekwencji hamowałoby syntezę dopaminy i jej uwalnianie, a w rezultacie zmniejszałoby nasilenie objawów psychotycznych [52, 53]. Te autoreceptory dopaminy

mogą być aktywowane przez tak niskie dawki bromokryptyny, że mają one minimalny wpływ na dopaminowe receptory postsynaptyczne. Bromokryptyna miałaby więc w małych dawkach (0,25–2,5 mg/dobę) działać na autoreceptory dopaminowe, w dużych dawkach natomiast – agonistycznie w stosunku do postsynaptycznych receptorów dopaminy. Istnieje pogląd, że objawy psychotyczne są skutkiem jednoczesnej stymulacji receptorów dopaminowych – D1 i D2. Według tej teorii bromokryptyna będąca selektywnym agonistą receptorów D2 z wewnętrzną słabą aktywnością antagonistyczną wobec receptorów D1 nie powinna wpływać na powstawanie objawów psychotycznych [54]. Te hipotezy nie były jednak weryfikowane i potwierdzane w szczegółowych, poprawnych metodologicznie i przeprowadzonych na dużej grupie pacjentów badaniach [53].

LECZENIE LEKAMI DOPAMINERGICZNYMI HIPERPROLAKTYNEMII PO LEKACH PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH

W piśmiennictwie niewiele jest publikacji na temat zastosowania leków dopaminergicznych w leczeniu hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych. Opublikowane badania dotyczą małych grup pacjentów lub są opisami pojedynczych przypadków. W leczeniu hiperprolaktynemii stosowane są pochodne alkaloidów sporyszu: bromokryptyna, kabergolina, metergolina, mesulergina, dihydroergokryptyna, pergolid i lizuryd, a także chinagolid (który tak jak ww. leki działa agonistycznie w stosunku do receptorów dopaminowych, ale nie jest pochodną alkaloidów sporyszu) oraz amantadyna zwiększająca centralne uwalnianie dopaminy. W literaturze najwięcej publikacji poświęconych leczeniu hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych dotyczy jednak tylko trzech substancji: bromokryptyny, kabergoliny i amantadyny.

Po raz pierwszy leczenie objawów hiperprolaktynemii u pacjentów przyjmujących neuroleptyki klasyczne opisano w 1975 r. Beumont i wsp. [55] opisali dziewięć pacjentek leczonych fenotiazynami, u których wystąpił mlekotok; u siedmiu z nich występowały także zaburzenia miesiączkowania. Badanie trwało 9 tygodni, z czego pierwsze cztery tygodnie były jedynie obserwacją stanu klinicznego, od piątego tygodnia natomiast podawano pacjentkom bromokryptynę w dawce 2,5 mg/dobę. Po 5 tygodniach skojarzonego leczenia bromokryptyną i neuroleptykiem u żadnej z pacjentek mlekotok nie ustąpił całkowicie, jednak u każdej znacząco się zmniejszył; u jednej pacjentki powróciła miesiączka.

W badaniu wykazano także, że leczenie bromokryptyną obniżyło poziom prolaktyny u ośmiu pacjentek, natomiast nie miało żadnego wpływu na poziomy LH (hormonu luteinizującego) i FSH (hormonu folikulotropowego). Niestety, nie analizowano wpływu leczenia bromokryptyną na stan psychiczny pacjentek.

Shenoy i wsp. [56] opisali przypadek leczenia bromokryptyną mlekotoku i zaburzeń miesiączkowania u pacjentki przyjmującej haloperidol z powodu schizofrenii. Pacjentka przyjmowała bromokryptynę (10 mg/dobę) przez pół roku z dobrym skutkiem – nastąpił powrót do prawidłowych wartości prolaktynemii, znaczne zmniejszenie mlekotoku,

pojawiły się nieregularne miesiączki, a nie obserwowano pogorszenia w zakresie objawów schizofrenii.

Cohn i wsp. [57] badali wpływ bromokryptyny na obniżanie stężenia prolaktyny u pacjentów leczonych fenotiazynami. Wykazali, że u sześciu spośród dziewięciu pacjentów, którzy ukończyli 6-tygodniowe badanie bromokryptyną (3–9 mg/dobę) skutecznie obniżyła stężenia prolaktyny. Autorzy nie zajmowali się w badaniu oceną objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Oceniali jednak stan psychiczny pacjentów i stwierdzili, że u żadnego z dziewięciu pacjentów nie doszło do pogorszenia stanu psychicznego, przeciwnie – jeden pacjent wykazał znaczną poprawę w BPRS – *Brief Psychiatric Rating Scale* (brak szczegółowych danych w opublikowanym badaniu).

Matsuoka i wsp. [58] badali grupę pacjentów przewlekłe przyjmujących neuroleptyki klasyczne, u których wystąpiły zaburzenia miesiączki i/lub mlekotok, i/lub zaburzenia potencji. Przez 8 tygodni leczono bromokryptyną (5–7,5 mg/dobę) 10 kobiet i 6 mężczyzn. Uzyskano następujące wyniki: u wszystkich pacjentów obniżyło się istotnie uprzednio podwyższone, stężenie prolaktyny, u siedmiu kobiet powróciła miesiączka, u pięciu spośród sześciu kobiet zmniejszył się mlekotok, w tym u dwóch ustąpił całkowicie, u czterech mężczyzn zmniejszyły się objawy impotencji (powrót libido, możliwość zakończenia stosunku płciowego). W tym badaniu stan psychiczny pacjentów podczas terapii bromokryptyną również oceniano przy pomocy BPRS. Nie stwierdzono pogorszenia stanu psychicznego w zakresie objawów psychotycznych ani u osób ze schizofrenią (7 osób), ani u pacjentów z innymi rozpoznaniemami leczonych neuroleptykami klasycznymi (9 osób). W tej drugiej grupie pacjentów zaobserwowano natomiast znaczną poprawę w zakresie objawów definiowanych w BPRS jako „troska o ciało” (*somatic concern*).

Smith [59] przeprowadził badanie na grupie sześciu pacjentek leczonych klasycznymi neuroleptykami od co najmniej roku z powodu różnych zaburzeń psychicznych. Wszystkie pacjentki miały podwyższone stężenia prolaktyny i objawy kliniczne hiperprolaktynemii. Pacjentki zostały poddane leczeniu bromokryptyną w dawkach 5 do 10 mg/dobę. U czterech pacjentek w ciągu 12 tygodni leczenia doszło do normalizacji stężeń prolaktyny i uregulowania cyklu menstruacyjnego, u dwóch pozostałych nie udało się unormować ani hiperprolaktynemii, ani zaburzeń miesiączkowania, jednak – jak zaznacza autor – u jednej z tych pacjentek na skutek leczenia bromokryptyną doszło do poprawy w zakresie produkcji endogennych estrogenów. U jednej pacjentki wystąpiło pogorszenie stanu psychicznego pod postacią nasilenia objawów lękowych, z tego powodu odstawiono bromokryptynę ok. 10 tygodnia leczenia.

Wolf [60] opisał przypadek stosowania bromokryptyny w celu zatrzymania laktacji poporodowej u pacjentki leczonej z powodu schizofrenii haloperidolem (9 mg/dobę). Leczenie bromokryptyną w dawce 5 mg/dobę było skuteczne i nie spowodowało żadnych niekorzystnych zmian w stanie psychicznym pacjentki.

Varia i wsp. [61] opisali przypadek pacjentki leczonej haloperidolem, u której zarówno hiperprolaktynemię, jak i mlekotok skutecznie zmniejszono, nie powodując jednocześnie pogorszenia stanu psychicznego, po zastosowaniu 5 mg/dobę bromokryptyny.

Popli i wsp. [62] leczyli pacjentkę bromokryptyną (5 mg/dobę) z powodu mlekotoku i braku miesiączki spowodowanych risperidonem. W wyniku leczenia znormalizowało się stężenie prolaktyny i zmniejszyło nasilenie mlekotoku; nadal jednak utrzymywał się brak miesiączki. Również w tym przypadku nie obserwowano pogorszenia stanu psychicznego pacjentki.

Dorevitch i wsp. [63] opisali przypadek gwałtownego nasilenia objawów psychotycznych po podaniu kilkakrotnym bromokryptyny z powodu mlekotoku pacjentce leczonej z powodu schizofrenii tiorydazyną.

Zdecydowanie mniej danych w piśmiennictwie dotyczy stosowania innych niż bromokryptyna leków dopaminergicznych w leczeniu hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych. Pojedyncze przypadki zastosowania kabergoliny u pacjentek przyjmujących te leki opisywali Petelaros [64] i Pertegaz i wsp. [65]. W sumie u czterech opisanych kobiet leczenie kabergoliną okazało się skuteczne i nie pogorszyło stanu psychicznego.

Cohen i Biederman [66] przedstawili wyniki leczenia kabergoliną hiperprolaktynemii w przebiegu przyjmowania risperidonu u czworga dzieci w wieku 6–11 lat. U każdego pacjenta po wdrożonym leczeniu uzyskano normalizację stężeń prolaktyny, bez pogorszenia w stanie psychicznym.

W badaniu opublikowanym w 2004 r. [67] wykazano skuteczność leczenia objawowej hiperprolaktynemii kabergoliną. Dziewiętnastu chorych na schizofrenię, leczonych skutecznie, jeśli chodzi o objawy pozytywne, risperidonem, przyjmowało przez 8 tygodni kabergolinę. U 11 osób uzyskano remisję objawów klinicznych hiperprolaktynemii, a średnie zmniejszenie stężenia prolaktynemii w całej badanej grupie było statystycznie znamienne ($p < 0,05$). Nie zaobserwowano żadnej zmiany w psychopatologii badanych pacjentów. Bardzo interesujące wnioski podał w swojej pracy Tollin [68]. Mimo, że badanie zostało przeprowadzone na bardzo małej grupie pacjentów przyjmujących risperidon, wykazał, że nie zawsze podwyższonemu stężeniu prolaktyny towarzyszą objawy kliniczne. Stwierdził również, że leczenie bromokryptyną lub kabergoliną powoduje zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych hiperprolaktynemii, nawet jeśli nie uzyskuje się obniżenia stężenia prolaktyny do zakresu normy. Ustalił także, że stosując nawet bardzo wysokie dawki bromokryptyny (25 mg/dobę), nie uzyskuje się w niektórych przypadkach ani istotnego obniżenia stężenia prolaktyny, ani poprawy w zakresie objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Podczas tego badania u żadnego badanego nie doszło do pogorszenia stanu psychicznego wskutek leczenia korygującego agonistami dopaminy.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że nie opisano żadnego przypadku wystąpienia psychozy lub pogorszenia już występujących zaburzeń psychotycznych u pacjentów przyjmujących kabergolinę. Może to wynikać z faktu, że lek ten był dotąd stosowany znacznie rzadziej w leczeniu hiperprolaktynemii niż bromokryptyna, ale także przyczyną takiej sytuacji może być jego większe powinowactwo do receptorów dopaminowych w szlakach guzkowo-lejkowym i nigrostriatalnym niż mezolimbicznych, związanych z powstawaniem objawów psychotycznych [65].

Correa i wsp. [69] podjęli próbę leczenia hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych amantadyną. Dzie-

sięciu pacjentom podawano przez 3 tygodnie amantadynę w dawce 200–300 mg i uzyskano poprawę w zakresie: obniżenia stężenia prolaktyny w surowicy (u 9 pacjentów), nasilenia ginekomastii (u 4 na 6 pacjentów), mlekotoku (3/5 pacjentów), poprawę libido (4/10 pacjentów) i zaburzeń miesiączkowania (3/4 pacjentów). U 7 pacjentów uzyskano też poprawę stanu psychicznego, wg oceny w BPRS, u dwóch pacjentów natomiast doszło do pogorszenia.

Niektórzy autorzy uważają, że stosowanie agonistów dopaminy w leczeniu hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych jest niewskazane i zalecają wdrożenie hormonalnej terapii zastępczej [70]. Pogląd ten wymaga jednak z pewnością dalszej weryfikacji.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że problem hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych jest nazbyt często bagatelizowany w codziennej praktyce psychiatrycznej, co może wpływać zarówno na pogorszenie współpracy pacjenta przy leczeniu, jak też skutkować poważnymi odległymi konsekwencjami zdrowotnymi. Dane w literaturze na temat postępowania z tym objawem ubocznym leczenia przeciwpsychotycznego są skąpe i niejednoznaczne. Nie ma dostatecznych dowodów, że leczenie agonistami dopaminy hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych wiąże się z poważnym ryzykiem wystąpienia zaostrzenia lub nawrotu zaburzeń psychotycznych. Istnieją doniesienia, niestety dotyczące niewielkich grup pacjentów, wykazujące, że było ono skuteczne i nie prowadziło do pogorszenia stanu psychicznego. Wydaje się, że warto przeprowadzić dobrze zaplanowane i obejmujące znaczną populację badania tego zagadnienia, celem wypracowania skutecznych i bezpiecznych metod terapii, szczególnie w przypadku pacjentów, u których po wielu wcześniejszych nieskutecznych leczeniach lekami przeciwpsychotycznymi, uzyskano wreszcie istotną i stabilną poprawę stanu psychicznego, lecz niestety również hiperprolaktynemię.

PIŚMIENNICTWO

1. Rzewuska M, Kuczyński W, Luks M, Ziółkowska A. Badanie występowania hiperprolaktynemii podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 1: 86–91.
2. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64 (20): 2291–314.
3. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (supl 2): 69–82.
4. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (2): 109–14.
5. Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL. High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1996; 39 (10): 900–1.
6. Dickson RA, Glazer WM. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res* 1999; 1 (supl 35): 75–86.

7. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (10): 1381–91.
8. Halbreich U, Kahn LS. Hormonal aspects of schizophrenias: an overview. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (supl 2): 1–16.
9. Grunder G, Wetzell H, Schlosser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, Hiemke C, Benkert O. Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (1): 89–97.
10. Claus A, Bollen J, De Cuyper H, Eneman M, Malfroid M, Peuskens J, Heylen S. Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85 (4): 295–305.
11. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (1): 57–61.
12. Kopecek M, Bares M, Mohr P. Ziprasidone-induced galactorrhea: a case report. *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26 (1): 69–70.
13. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124 (1–2): 159–67.
14. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997; 26 (1): 41–54.
15. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136 (12): 1550–5.
16. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (6): 549–57.
17. Smith S. Effects of antipsychotics on sexual and endocrine function in women: implications for clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (3 supl 1): 27–32.
18. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 166 (4): 391–9.
19. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (supl 1): 53–67.
20. Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology* 2003; 64 (2): 116–23.
21. Compton MT, Miller AH. Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35 (3): 89–108.
22. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med* 1990; 20 (4): 843–8.
23. Wyszogrodzka-Kucharska A, Rabe-Jabłońska J. Hyperprolactinemia in patients with diagnosis of schizophrenia treated with second generation antipsychotics, differences between clinical symptoms and laboratory findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (supl 3): S487.
24. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharmacol* 1992; 11 (10): 851–6.
25. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20 (4): 365–74.
26. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (1): 143–64.
27. Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ* 2002; 324 (7332): 250–2.
28. Haddad PM, Hellewell JS, Wieck A. Antipsychotic induced hyperprolactinaemia: a series of illustrative case reports. *J Psychopharmacol* 2001; 15 (4): 293–5.
29. Chang-Su H, Kye-Hyun K. Treatment in risperidone-induced amenorrhoea. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; 9 (1): 29–34.
30. Kaneda Y, Fujii A. Effects of chronic neuroleptic administration on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis of male schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24 (2): 251–8.
31. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51 (4): 317–24.
32. Brunelleschi S, Zeppego P, Risso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res* 2003; 48 (4): 405–9.
33. Fric M, Laux G. Plasma prolactin level and incidence of adverse endocrinologic effects during therapy with atypical neuroleptics. *Psychiatr Prax* 2003; 30 (supl 2): 97–101.
34. Zhang-Wong JH, Seeman MV. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Women Ment Health* 2002; 5 (3): 93–8.
35. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone. *Psychopharmacology* 1999; 143 (3): 270–2.
36. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1085–96.
37. Canuso CM, Hanau M, Jhamb KK, Green AI. Olanzapine use in women with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (10): 1458.
38. Kim KS, Pae CU, Chae JH, Bahk WM, Jun TY, Kim DJ, Dickson RA. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (5): 408–13.
39. Keller R, Mongini F. Switch to quetiapine in antipsychotic agent-related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 2002; 23 (5): 233–5.
40. Kunwar AR, Megna JL. Resolution of risperidone-induced hyperprolactinemia with substitution of quetiapine. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (2): 206–8.
41. Nakajima M, Terao T, Iwata N, Nakamura J. Switching female schizophrenic patients to quetiapine from conventional antipsychotic drugs: effects on hyperprolactinemia. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (1): 17–9.
42. Bunker MT, Marken PA, Schneiderhan ME, Ruehter VL. Attenuation of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with clozapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1997; 7 (1): 65–9.
43. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169 (6): 575–81.
44. Pinzone JJ, Katznelson L, Danila DC, Pauler DK, Miller CS, Klibanski A. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3053–7.
45. Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976; 133 (2): 197–202.
46. Carlsson A. Does dopamine have a role in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 1978; 13 (1): 3–21.
47. Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978; 135 (2): 165–73.
48. Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987; 91 (4): 415–33.
49. Pearson KC. Mental disorders from low-dose bromocriptine. *N Engl J Med* 1981; 16 (3): 173.
50. Goodkin DA. Mechanisms of bromocriptine-induced hallucinations. *N Engl J Med* 1980; 302 (26): 1479.

51. Shukla S, Turner WJ, Newman G. Bromocriptine-related psychosis and treatment. *Biol Psychiatry* 1985; 20 (3): 326–8.
52. Meltzer HY, Kolakowska T, Robertson A, Tricou BJ. Effect of low-dose bromocriptine in treatment of psychosis: the dopamine autoreceptor-stimulation strategy. *Psychopharmacology* 1983; 81 (1): 37–41.
53. Sitland-Marken PA, Wells BG, Froemming JH, Chu CC, Brown CS. Psychiatric applications of bromocriptine therapy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (2): 68–82.
54. Perovich RM, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Alvir J. The behavioral toxicity of bromocriptine in patients with psychiatric illness. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (6): 417–22.
55. Beumont P, Bruwer J, Pimstone B, Vinik A, Utian W. Bromergocryptine in the treatment of phenothiazine-induced galactorrhea. *Br J Psychiatry* 1975; 126: 285–8.
56. Shenoy RS, Ettigi P, Johnson CH. Bromocriptine in the treatment of galactorrhea caused by haloperidol: a case study. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3 (3): 187–8.
57. Cohn JB, Brust J, DiSerio F, Singer J. Effect of bromocriptine mesylate on induced hyperprolactinemia in stabilized psychiatric outpatients undergoing neuroleptic treatment. *Neuropsychobiology* 1985; 13 (4): 173–9.
58. Matsuoka I, Nakai T, Miyake M, Hirai M, Ikawa G. Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence. *J Psychiatry Neurol* 1986; 40 (4): 639–46.
59. Smith S. Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med* 1992; 37 (8): 737–40.
60. Wolf R. Use of bromocriptine to prevent puerperal lactation during neuroleptic treatment of chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25 (5): 240–2.
61. Varia IM, Cavenar JO Jr, Taska RJ, Maltbie AA. Bromocriptine in the treatment of haloperidol-induced galactorrhea. *N C Med J* 1982; 43 (11): 769–70.
62. Popli A, Gupta S, Rangwani SR. Risperidone-induced galactorrhea associated with a prolactin elevation. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10 (1): 31–3.
63. Dorevitch A, Aronzon R, Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70 (4–5): 375–6.
64. Patelaros E. Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. A case report. *Encephalos. Arch Neurol Psychiatry* 2003; 40 (3).
65. Pertegaz IB, Alberdi JMG, Rodon EP. Is cabergoline a better drug to inhibit lactation in patients with psychotic symptoms? *Rev Psychiatrie Neurosci* 2002; 27 (1): 54.
66. Cohen LG, Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11 (4): 435–40.
67. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 187–90.
68. Tollin SR. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (11): 765–70.
69. Correa N, Opler LA, Kay SR, Birmaher B. Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7 (2): 91–5.
70. Miller KK. Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics. *CNS Spectrum* 2004; 9 (supl 7): 28–32.

*Adres: Dr Zbigniew Barszcz, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego,
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź; e-mail: zbarszcz@yahoo.com*