



Hiperprolaktynemia u chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi

Hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with antipsychotics

ANNA WYSZOGRODZKA-KUCHARSKA, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Chorób Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE. *Cel.* Omówienie roli prolaktyny w organizmie oraz regulacji jej wydzielania. *Poglądy.* Omówiono przyczyny, objawy kliniczne i odległe następstwa hiperprolaktynemii, ze szczególnym uwzględnieniem działania leków psychotropowych. *Leki psychotropowe:* neuroleptyki klasyczne i niektóre leki przeciwpsychotyczne II generacji mogą w istotny sposób zaburzać wydzielanie prolaktyny. *Wnioski.* Przy stosowaniu leków przeciwpsychotycznych konieczna jest znajomość ich wpływu na sekrecję prolaktyny i pozostałe hormony osi podwzgórze–przysadka–gonady.

SUMMARY. *Aim.* This review article deals with the current opinions on the role of prolactin and its secretion mechanism. *Review.* We discuss the pathogenesis, clinical findings and long-term consequences of hyperprolactinemia and emphasize the mechanism of antipsychotics action. Both typical and some new atypical antipsychotics may influence the secretion of prolactin. *Conclusions.* Using antipsychotics, it is necessary to recognize their influence on the prolactin secretion and hormones produced by the hypothalamus-pituitary-gonads axis.

Słowa kluczowe: hiperprolaktynemia / leczenie przeciwpsychotyczne / schizofrenia

Key words: hyperprolactinemia / antipsychotic therapy / schizophrenia

Prolaktyna jest to polipeptydowy hormon składający się z łańcucha 198 aminokwasów, produkowany przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki oraz w niewielkich ilościach przez błonę śluzową macicy. Rola prolaktyny w organizmie jest złożona: wpływa ona na procesy rozrodcze (nadmiar hormonu powoduje niewydolność ciała żółtego), zachowania seksualne człowieka oraz reguluje proces laktacji (powoduje zwiększenie masy gruczołu sutkowego, inicjację i podtrzymywanie laktacji). Receptory prolaktyny znajdują się również w sercu, wątrobie, nerkach, korze nadnerczy, ale rola prolaktyny w tych narządach nie została jeszcze dokładnie poznana.

Prawidłowe stężenie prolaktyny w surowicy krwi wynosi 2–23,5 ng/ml u kobiet

i 1,75–16,5 ng/ml u mężczyzn. W warunkach fizjologicznych do zwiększonego wyrzutu prolaktyny dochodzi we wczesnych godzinach porannych, podczas wysiłku, po stosunku płciowym, w stanie stresu, w stanach hipoglikemii oraz w odpowiedzi na drażnienie brodawek sutkowych. Poziom hormonu jest także wyraźnie podwyższony w II i III trymestrze ciąży, w okresie porodu i położu oraz podczas laktacji. Wysokie stężenie prolaktyny obserwuje się w okresie płodowym i noworodkowym. Stężenie prolaktyny ulega wahaniom w ciągu doby i jest najwyższe 1–2 godz. przed przebudzeniem. Wczesne budzenie się zaburza prawidłowy rytm wydzielania prolaktyny. Należy również pamiętać, że stężenie prolaktyny u kobiet podlega wahaniom

w trakcie cyklu menstruacyjnego. Niektórzy badacze sugerują, że jest ono najwyższe w okresie przedowulacyjnym.

Do czynników stymulujących sekrecję prolaktyny należą: tyreoliberyna (TRH), wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), neurotensyna, wazopresyna, angiotensyna II, β -endorfiny, enkefaliny (czynniki podwzgórzowe) oraz prostagladyny, estrogeny, parathormon (PTH), morfina [1, 2].

Głównym czynnikiem hamującym wydzielanie prolaktyny jest dopamina, produkowana przez neurony jądra łukowatego (zwane też jądrem lejka) w podwzgórzku, dające początek drodze guzowo-lejkowej, która kończy się w przysadkowym układzie wrotnym. W komórkach laktotropowych przedniego płata przysadki znajdują się receptory dopaminergiczne – D₂, których aktywacja pod wpływem dopaminy powoduje spadek cAMP, co prowadzi do zmniejszenia uwolnienia prolaktyny. Istnieją dowody, że działanie dopaminy może odbywać się poprzez zahamowanie kompleksu Ca²⁺/kinaza białkowa C. Wzrost stężenia prolaktyny we krwi krążenia zwrotnego przysadki powoduje spóźnienie działania dopaminy (sprzężenie o typie pętli). Stężenie prolaktyny regulują również estrogeny, zarówno poprzez działanie receptorowe w o.u.n., jak i poprzez bezpośredni wpływ na komórki laktotropowe części gruczołowej przysadki. Estrogeny podnoszą poziom RNA w laktotropach, wpływają na transkrypcje genu prolaktyny, modulują hamujący efekt dopaminy.

ZASADY ROZPOZNAWANIA HIPERPROLAKTYNEMII I JEJ KONSEKWENCJE

Hiperprolaktynemią nazywamy stan, gdy stężenie prolaktyny w surowicy krwi jest podwyższone w dwóch kolejnych oznaczeniach. Częstość występowania hiperprolaktynemii w populacji ludzi zdrowych szacuje się na 0,4%, natomiast 9–17% w grupie kobiet z zaburzeniami funkcji układu rozrodczego [3].

Nadmiar prolaktyny u kobiet powoduje zaburzenia funkcjonowania jajników, dojrzewania pęcherzyków jajowych, luteinizacji. Objawia się to wtórnym brakiem miesiączki, występowaniem nieregularnych cykli miesięczkowych oraz brakiem owulacji. Częstym powikłaniem jest mlekotok, utrata libido, rzadziej występuje hirsutyzm. Wtórnie do hiperprolaktynemii powstaje hipoestrogenizm, wynikający z zaburzonego funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–gonady (stężenia estradiolu porównywalne są z tymi stwierdzanymi u kobiet w okresie pomenopauzalnym) [4, 5, 6, 7]. Niedobór estrogenów może prowadzić do osteoporozy u kobiet [8]. U pacjentek z gruczołakami przysadki i hiperprolaktynemią stwierdza się ubytek kości, dotyczący części korowej – w 17% oraz części beleczkowej – w 15–30% [9]. Hprolaktyny doprowadza do zaniku tkanki kostnej [10, 11, 12]. Kiedy w przebiegu nadmiernego wydzielania prolaktyny dochodzi do zatrzymania miesiączki, ryzyko utraty masy kostnej jest większe niż u kobiet z hiperprolaktynemią, miesiączkujących regularnie [13]. Obniżenie gęstości kości pozytywnie koreluje z czasem trwania wtórnego braku miesiączki. Do utraty kości dochodzi wskutek powstawania niedoboru estrogenów w przebiegu hiperprolaktynemii. Bardzo prawdopodobne jest, że nadmiar prolaktyny wywiera bezpośredni hamujący wpływ na osteoblasty [14].

U mężczyzny hiperprolaktynemia prowadzi do zmniejszenia objętości jąder, prostaty, ilości płynu nasiennego, spadku liczby plemników w 1 ml nasienia. Prowadzi to do utraty libido, całkowitej impotencji i bezpłodności. Innym jej powikłaniem u mężczyzny jest ginekomastia, rzadko mlekotok. Przewlekłe podwyższone stężenie prolaktyny zmniejsza częstotliwość i amplitudę pulsów wydzielniczych hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), zaburzając wydzielanie luteotropiny (LH), co zaburza funkcjonowanie gonady męskiej, w wyniku czego zmniejsza się produkcja testosteronu. Ważnym objawem są też zaburzenia funkcji seksualnych [15, 16, 17, 18, 19].

U mężczyzn z hiperprolaktynemią dochodzi do utraty gęstości mineralnej kości (*bone mineral density*, BMD), np. w kości przedramienia i kręgach kręgosłupa [20]. Uważa się też, że obniżone stężenie testosteronu może korelować z niskim BMD, ale doniesienia na ten temat są sprzeczne [21].

Uważa się, że obniżony poziom estrogenów może być przyczyną niedoboru odpowiedniej ilości substratów do syntezy witaminy D, co z kolei przyczynia się do zmniejszonego wchłaniania zwrotnego wapnia w jelicie cienkim i powstawania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, powodujących obniżenie BMD [22, 23].

Nadmiar prolaktyny i powstający w efekcie niedobór estrogenów uruchamiają aktywność interleukiny-1 (IL1), interleukiny-6 (IL6), powodując wzrost ich stężenia oraz zwiększenie stężenia czynnika nekrotyzującego guzy – TNF α . Zjawiska te wtórnie powodują zwiększoną resorpcję kości, zmniejszenie kościotworzenia i obniżenie BMD, szczególnie w obrębie kręgow w kręgosłupie krzyżowo-lędźwiowym.

Hiperprolaktynemia po lekach przeciwpsychotycznych

Częstą przyczyną hiperprolaktynemii jest farmakoterapia. Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych powoduje zaburzenia syntezy oraz obrotu dopaminy, która jest głównym czynnikiem hamującym wydzielanie prolaktyny. Stężenie prolaktyny u osób chorujących na schizofrenię, ale nieleczonych pozostaje nadal sprawą dyskusyjną. Zdaniem niektórych autorów pacjenci ci mają stężenia prolaktyny niższe niż osoby zdrowe [24], wg innych – zbliżone do osób zdrowych [25].

Zainteresowanie problemem występowania hiperprolaktynemii podczas leczenia przeciwpsychotycznego sięga lat siedemdziesiątych; jako pierwsze przebadano pod tym kątem neuroleptyki klasyczne – chlorpromazynę i tiorydazynę [26]. W badaniu 27 pacjentów po rozpoczęciu kuracji fenotiazynami podwyższenie stężenia prolaktyny odnotowano u 100% osób (3,2 razy powyżej normy u męż-

czyn i 3,8 razy powyżej normy u kobiet) [26]. Stwierdzono, że tiorydazyna i inne fenotiazyny mogą powodować supresję produkcji testosteronu zależną od dawki leku [27]. Okazało się, że wszystkie klasyczne neuroleptyki, podawane doustnie lub domięśniowo oraz w postaci depot powodują wzrost stężenia prolaktyny, a nasilenie zależy od rodzaju przyjmowanego leku. Stężenie prolaktyny może wzrastać dwukrotnie powyżej normy w przypadku stosowania flufenazyny, ponad dziesięciokrotnie, kiedy pacjentowi podajemy tiorydazynę. Pojedyncza dawka haloperidolu, poniżej dawki terapeutycznej (0,5–1,5 mg), może spowodować wzrost prolaktyny osiagający szczyt w ciągu godziny od podania leku i wracający do normy w ciągu 6 godzin. Haloperidol powoduje znaczny wzrost stężenia prolaktyny w porównaniu z placebo (72% vs 8%) [28]. Zależności dotyczące neuroleptyków klasycznych i stężeń prolaktyny opisywali m.in.: Brown i wsp., Apter i wsp., Peabody i wsp., Beasley i wsp., Crawford i wsp., David, Goodnick [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Wydaje się, że hiperprolaktynemia po lekach przeciwpsychotycznych związana jest z blokadą ponad 50% receptorów dopaminergicznych – D2 w szlaku guzkowo-lejkowym w o.u.n. Podwyższone stężenie prolaktyny utrzymuje się do 2 tygodni po zaprzestaniu podawania leku w formie doustnej i do ok. 6 miesięcy po odstawieniu formy depot [35]. Stwierdzono, że następstwami hiperprolaktynemii u kobiet są zaburzenia miesiączkowania, mlekotok, niepłodność [36, 37, 38, 39, 40, 41, 42]. Zaburzenia miesiączkowania występowały u 15–91% kobiet leczonych klasycznymi neuroleptykami [43]. Wiadomo, że hiperprolaktynemia powoduje zmniejszenie ilości estrogenów. Zachodzi związek pomiędzy hiperprolaktynemią a zaburzeniami funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–gonady (PPG). U większości pacjentek występowała niedomoga lutealna i towarzyszące zaburzenia cykli menstruacyjnych [44]. Mlekotok obserwowano (wg różnych doniesień) u 14–57% leczonych pacjentek [45, 46]. U mężczyzn jest to zjawisko niezmiernie rzadkie [47].

U części pacjentów przyjmujących długotrwale neuroleptyki klasyczne rozwija się tolerancja na podwyższone stężenie prolaktyny [48]. Autorzy tego doniesienia sugerują, że układ dopaminergiczny w obszarze drogi guzkowo-lejkowej może przechodzić szereg zmian adaptacyjnych podczas długotrwałego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi. Nie potwierdziły tej hipotezy wyniki badania Chouinarda i wsp. oraz Zelaschego i wsp. [49, 50].

Stopniowo wprowadzono leki przeciwpsychotyczne o bardziej zróżnicowanym powinowactwie do receptorów dopaminergicznych i w mniejszym stopniu blokujące te receptory w szlakach dopaminergicznych drogi guzkowo-lejkowej. Pierwszym takim lekiem była klozapina. Meltzer i wsp. oznaczali stężenie prolaktyny u 13 pacjentów leczonych długotrwale klozapiną. Stężenia nie były podwyższone pomimo długotrwałego stosowania leku i jego wyraźnych efektów terapeutycznych. Jednocześnie obserwowano krótkotrwałe, przejściowy wzrost wydzielania prolaktyny po dawce 400 mg klozapiny u 4 pacjentów [51].

Spośród leków przeciwpsychotycznych II generacji risperidon powoduje bardzo wysoki wzrost wydzielania prolaktyny, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [18, 34, 52, 53, 54], silnie blokuje receptory dopaminergiczne, a w dawce 4 mg powoduje zablokowanie 95% receptorów serotoninergicznych 5HT_{2A}.

W badaniu Kinona i wsp. hiperprolaktynemię stwierdzono u 88% pacjentek leczonych risperidonem w porównaniu do 47,6% pacjentek leczonych neuroleptykami klasycznymi (grupę badaną stanowiło 147 pacjentek) [55]. W przypadku tego leku wzrost stężenia prolaktyny zależy od dawki, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Dane pochodzą z dwóch randomizowanych badań, z użyciem podwójnie ślepej próby u pacjentów z diagnozą schizofrenii (RIS-INT2 i RIS-INT3). W pierwszym badaniu pacjenci otrzymywali placebo lub risperidon w dawce 2, 6, 10, 16 mg, albo haloperidol w dawce 20 mg na dobę przez okres 8 tygodni, w drugim risperidon w daw-

ce 1, 4, 8, 12, 16 mg lub haloperidol w dawce 10 mg na dobę przez 8 tygodni. Rezultaty obu badań poddano retrospektywnej analizie [56]. Po rozpoczęciu leczenia, wyjściowe stężenie prolaktyny ustalono w przypadku 841 pacjentów (259 kobiet i 582 mężczyzn), podwyższone wartości stwierdzano u 40% kobiet i 20% mężczyzn. Oba leki, risperidon i haloperidol, powodowały wzrost stężenia prolaktyny zależny od dawki, większy dla risperidonu w dawkach 4–6 mg/dobę i 8–10 mg/dobę niż dla haloperidolu w dawce 10 mg/dobę. Podobna analiza dotyczyła dwóch innych badań klinicznych, z użyciem podwójnie ślepej próby. Pierwsze 54 tyg. badanie obejmowało pacjentów leczonych risperidonem w dawce 4–10 mg/dobę lub olanzapiną w dawce 5–20 mg/dobę lub haloperidolem w dawce 5–20 mg/dobę. w drugim badaniu porównywano efekty leczenia olanzapiną w dawce 10–20 mg/dobę lub risperidonem w dawce 4–12 mg/dobę przez okres 28 tygodni. Rezultaty obu badań sugerowały najwyższy wzrost stężenia prolaktyny podczas leczenia risperidonem (średni wzrost o 45–80 ng/ml). Wzrost stężenia prolaktyny nie był zależny od dawki leku [28]. W badaniu Trana pacjenci byli leczeni risperidonem w dawce 4–12 mg/dobę lub olanzapiną w dawce 10–20 mg/dobę, stężenie prolaktyny oznaczano wyjściowo i w 8 tygodniu leczenia. Badanie potwierdziło gwałtowny wzrost stężenia prolaktyny w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia risperidonem [57]. Niezależny od dawki leku wzrost stężenia prolaktyny stwierdzano w przypadku leczenia risperidonem w dawce 4–8 mg [58]. Ustalono, że spowodowany risperidonem wzrost wydzielania prolaktyny nie prowadzi w efekcie do zaburzeń w funkcjonowaniu osi PPG u pacjentów ze schizofrenią [59].

Olanzapina, kolejny lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji, nie powoduje znaczącego wzrostu wydzielania prolaktyny. W badaniach klinicznych lek ten powodował przejściowy wzrost stężenia prolaktyny, porównywany z podwyższeniem obserwowanym przy zastosowaniu placebo [32]. W ba-

daniu obejmującym 335 pacjentów ze schizofrenią, podawano olanzapinę w dawce 5, 10 lub 15 mg/dobę, placebo, lub haloperidol w dawce 15 mg/dobę. Oznaczone stężenia prolaktyny były podwyższone w 2 tyg. leczenia olanzapiną, przy stosowaniu dawek 10 i 15 mg, ale po okresie 6 tyg. leczenia nie przekraczały wartości obserwowanych przy stosowaniu placebo [33]. W kolejnym badaniu porównywano stężenia prolaktyny w grupie 1336 pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym, którzy otrzymywali olanzapinę w dawce 5–20 mg/dobę lub haloperidol w dawce 5–20 mg/dobę. Stężenie prolaktyny oceniano wyjściowo i w 6 tygodniu leczenia. Odnotowano wyższy wzrost stężenia prolaktyny u kobiet i mężczyzn leczonych haloperidolem [60]. We wcześniej przytaczanych badaniach, porównujących wydzielanie prolaktyny w przypadku leczenia olanzapiną i risperidonem, ustalono, że risperidon powodował znacznie większy wzrost stężenia prolaktyny [28]. Oznaczano także stężenia prolaktyny podczas zmiany leczenia risperidonem na olanzapinę. Stężenie prolaktyny oznaczano dwukrotnie: wyjściowo i po 3 tyg. przyjmowania olanzapiny (176 pacjentów). Okazało się, że po zmianie leku przeciwpsychotycznego stężenie prolaktyny obniżyło się z 76% do 22% [61]. Podobne efekty uzyskano w innym badaniu z użyciem olanzapiny w porównaniu z haloperidolem; znacznie większy wzrost stężenia prolaktyny występował po leczeniu haloperidolem [32].

W dwóch badaniach klinicznych oceniano wpływ leczenia olanzapiną na wydzielanie prolaktyny u pacjentów w różnych grupach wiekowych. Badanie pierwsze porównywało efekty leczenia olanzapiną vs risperidonem vs haloperidolem u pacjentów z wczesnym początkiem schizofrenii [62]. W badaniu drugim, trwającym 8 tygodni, pacjenci powyżej 60 roku życia z objawami psychotycznymi, początkowo albo nie byli leczeni, albo otrzymywali risperidon lub neuroleptyki klasyczne. Następnie mieli włączoną do leczenia olanzapinę lub zmieniany pierwotnie stoso-

wany lek przeciwpsychotyczny na olanzapinę [61]. Rezultat pierwszego badania wskazywał na znaczny wzrost stężenia prolaktyny u pacjentów leczonych risperidonem (wyjściowy stężenie prolaktyny = 27,24 ng/ml, w 4 tyg. leczenia = 107,44 ng/ml, w 10 tyg. leczenia = 116,18 ng/ml) i był wyższy od wzrostu prolaktyny u pacjentów leczonych olanzapiną lub haloperidolem. W badaniu drugim pacjenci, którzy otrzymywali risperidon mieli podwyższone stężenia prolaktyny. Po zmianie risperidonu na olanzapinę, podwyższone stężenie hormonu normalizowało się, nie obserwowano takich zmian w przypadku zamiany neuroleptyku klasycznego na olanzapinę. Ustalono, że olanzapina powoduje niewielki, przejściowy wzrost wydzielania prolaktyny, a przypadku zmiany wcześniejszej terapii na ten lek może nastąpić redukcja podwyższonych wcześniej stężeń prolaktyny.

Niewielki i przejściowy wzrost wydzielania prolaktyny obserwowano podczas leczenia kwetiapiną, ziprasidonem, sertindolem, natomiast terapia aripiprazolem powodowała obniżenie stężenia prolaktyny o 57% [34, 43, 63].

Dotychczasowe badania dotyczące LPPIIG mają pewne ograniczenia wynikające z faktu, że stężenie prolaktyny było zazwyczaj określone w 12–24 godzin po przyjęciu leku. Tylko w jednym badaniu dotyczącym 18 pacjentów określano wyjściowe stężenie prolaktyny, a następnie chorzy otrzymywali lek. Stężenie prolaktyny oznaczano co godzinę, przez 8 godzin. Pacjenci otrzymywali kłozapinę w dawce 300 mg/dobę, risperidon w dawce 1–6 mg/dobę, olanzapinę w dawce 10–20 mg/dobę. Wyniki monitorowania pokazały, że po przyjęciu leków stężenie hormonu podnosiło się, a po 12–24 godzinach wracało do wartości wyjściowych [64].

Leczenie LPPIIG ma zróżnicowany wpływ na stężenie prolaktyny w surowicy; w przypadku risperidonu jest to stałe zwiększenie stężenia hormonu powyżej normy, w odniesieniu do kłozapiny i olanzapiny wzrost jest przemijający i w kilkanaście godzin po przyjęciu leku wraca do normy.

PODSUMOWANIE

Leki przeciwpsychotyczne: większość neuroleptyków klasycznych i niektóre leki drugiej generacji (risperidon) powodują u większości chorych na schizofrenię wystąpienie hiperprolaktynemia o różnym nasileniu i poważne ryzyko rozwoju konsekwencji tego stanu (zaburzenia funkcji rozrodczych, seksualnych, osteoporoza). W tej sytuacji konieczne wydaje się monitorowanie objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Nie jest to postępowanie wystarczające, ponieważ poziomy prolaktyny mogą być istotnie podwyższone, mimo niewystępowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Tak więc potrzebna jest okresowa kontrola stężeń prolaktyny.

PIŚMIENNICTWO

1. Krzeska D, Skórka B, Bartoszewicz Z. Hiperprolaktynemia. *Endokrynol Pol* 1997; 48: 135–50.
2. Wyszogrodzka-Kucharska A, Rabe-Jabłońska J. Czynniki ryzyka rozwoju osteoporozy u pacjentów ze schizofrenią – wskazania do profilaktyki i leczenia osteoporozy. *Post Psychiatr Neurol* 2002; 11: 37–41.
3. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365–373.
4. Biller BM. Hyperprolactinemia. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44 (2): 74–7.
5. Blackwell RE. Hyperprolactinemia. Evaluation and management. *Reprod Endocrinol* 1992; 21 (1): 105–18.
6. Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1999; 44 (12): 1085–90.
7. Jacobs HS, Franks S, Murray MAF, i wsp. Clinical and endocrine features of hyperprolactinemic amenorrhea. *Clin Endocrinol* 1976; 5: 439–54.
8. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, i wsp. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 173 (26): 1511–4.
9. Klibanski A, Biller BMK, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, i wsp. Effect of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 118–7.
10. Beverly M, Biller K, Baum H, Rosenthal DI, i wsp. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 692–7.
11. Miller KK, Klibanski A. Amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1775–83.
12. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 698–703.
13. Schlechte JA, Sherman B, Martin R. Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1120–3.
14. Coss D, Yang L, Kuo CB, Xu X, i wsp. Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase on bone formation in the developing rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279 (6): 1216–25.
15. Arato M, Erdos A, Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmacopsychiatry* 1979; 12: 426–31.
16. Baldwin D, Mayers A. Sexual side-effects on antidepressant and antipsychotic drugs. *Adv Psychiatr Treatment* 2003; 9: 202–10.
17. Buvat J, Lemaire A. Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Hormone Res* 1985; 22: 196–203.
18. Compton MT, Miller AH. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36 (1): 143–64.
19. Rogoza A, Mierzejewski W. Wykrywanie i leczenie hiperprolaktynemii w czynniku męskim. *Gin Pol* 1994; 65: 75–9.
20. Greenspan SL, Neer RM, Ridgway EC, i wsp. Osteoporosis in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Int Med* 1986; 104: 777–82.
21. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, i wsp. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2206–74.
22. Higuchi T, Komoda T, Sugishita M, Yamazaki J, i wsp. Certain neuroleptics reduce bone mineralization in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1987; 18: 185–8.

23. Feldman D. Vitamin D, parathyroid hormone, and calcium: a complex regulatory network. *Am J Med* 1999; 107: 637–9.
24. Keks NA, Copolov DL, Kulkarni J, Mackie B, i wsp. Basal and haloperidol-stimulated prolactin in neuroleptic-free men with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1203–15.
25. Rubin RT. Prolactin and schizophrenia. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1987: 803–8.
26. Meltzer HY, Fang VS. The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 279–86.
27. Beaumont PJ, Corker CS, Sriesen HG. The effects of phenothiazines on endocrine function. II. Effects in men and postmenopausal women. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 420–30.
28. David SR, Taylor CC, Kinon B, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1085–96.
29. Brown WA, Laughren TP, Williams B. Differential effects of neuroleptic agents on the pituitary-gonadal axis in men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1270–2.
30. Apter A, Dickerman Z, Gonen N. Effect of chlorpromazine on hypothalamic-pituitary-gonadal function in 10 adolescent schizophrenic boys. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1588–94.
31. Peabody CA, Warner MD, Griffin M, Boutross NN, i wsp. Prolactin bioassay in schizophrenia before and after neuroleptics. *Psychiatry Res* 1992; 41 (17): 189–255.
32. Beasley CM Jr, Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, i wsp. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7 (2): 125–37.
33. Crawford AM, Beasley ChM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res* 1997; 26: 41–54.
34. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Anti-psychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opinion Pharmacother* 2002; 3 (10): 1381–6.
35. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medication: mechanism of action. *Schizophr Res* 1991; 1 (supl 35): 67–73.
36. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, i wsp. Antipsychotic medication, prolactin elevation and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111: 11–20.
37. Dickson RA, Dalby JT, Williams R, i wsp. Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1102–3.
38. Magharious W, Goff DC, Amico E. Relationship of gender and menstrual status to symptoms and medication side effects in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 77: 159–66.
39. Prentice DS, Deakin JFW. Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the etiology of menstrual irregularities in schizophrenic women. *Schizophr Res* 1992; 6: 114.
40. Wieck A, Haddad P. Hyperprolactinemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ* 2002; 324: 250–2.
41. Wirshing DA, Pierre JM, Erhart SM, Boyd JA. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. *Psychiatry Clin N Am* 2003; 26: 165–90.
42. Zhang-Wong JH, Seeman MV. Antipsychotic drugs, menstrual regularity and osteoporosis risk. *Arch Womens Ment Health* 2002; 5: 93–8.
43. Hamner M. The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14 (3): 163–73.
44. Smith S, Wheeler MJ, Murray R. The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Pharmacol* 2002; 22 (2): 109–14.
45. Wesselman U, Windgassen K. Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 152–5.
46. Windgassen K, Wesselman U. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 1996; 33: 142–6.
47. Kaneda Y, Fuji A, Yamaoka T, Morimoto T. Neither gynecomastia nor galactorrhea is a common side effect of neuroleptics in male patients. *Neuroendocrinology Letters* 2000; 21: 447–51.
48. Brown WA, Laughren TP. Tolerance to prolactin-elevating effect of neuroleptics. *Psychiatry Res* 1981; 5: 317–22.
49. Chouinard G, Annable J, Jones BD, Collu R. Lack of tolerance to long-term neuroleptic treatment in dopamine tuberoinfundibular system. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64: 353–62.

50. Zelaschi NM, Delucchi GA, Rodriguez JL. High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 900–1.
51. Meltzer HY, Goode DJ, Schyve PM, Young M, Fang VS. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1550–5.
52. Hamner MB, Arvantis LA, Miller BG, Link CG, i wsp. Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with Seroquel. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32 (1): 107–10.
53. Cohen LG, Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 2001; 11 (4): 435–40.
54. Brunelleschi S, Zeppigno P, Riso F, Cattaneo CI, Torre E. Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients. *Pharmacol Res* 2003; 48: 405–9.
55. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbriech U. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications and risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55–68.
56. Kleinberg D, Davis JD, Coster R, Brecher M, i wsp. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (1): 57–61.
57. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Tollefson G, i wsp. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407–18.
58. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. Risperidone associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract* 2000; 6: 425–9.
59. Kaneda Y. Effects of risperidone on gonadal axis hormones in schizophrenia. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35: 1523–7.
60. Tollefson G, Beasley C Jr, Tran PV, i wsp. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457–65.
61. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbriech U. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 8: 69–82.
62. Purdon SE, Jones BDW, Stip E, Labelle A, i wsp. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 249–58.
63. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, i wsp. Quetiapine is not associated with increase in prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Arch Med Res* 2002; 33: 562–5.
64. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 133–5.

*Adres: Dr Anna Wyszogrodzka-Kucharska, Klinika Chorób Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej
Uniwersytetu Medycznego,
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: anakuch@poczta.onet.pl*