

## Praca oryginalna

### Original paper

JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>1</sup>, JOLANTA FORMANOWICZ<sup>1</sup>, MARCIN OLAJOSSY<sup>2</sup>, MAREK JAREMA<sup>3</sup>

## Stężenie prolaktyny u polskich pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii uczestniczących w badaniu EUFEST

### *Prolactin concentration in Polish patients with the first episode of schizophrenia participating in the EUFEST*

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Lublinie

<sup>3</sup>III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

#### STRESZCZENIE

**Założenia.** Celem pracy była analiza stężenia prolaktyny przed rozpoczęciem leczenia neuroleptycznego oraz w przebiegu rocznego leczenia u polskich pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii, uczestniczących w badaniu EUFEST.

**Metody.** Badaniem objęto 78 chorych (41 mężczyźni, 37 kobiet) z pierwszym epizodem schizofrenii, przydzielonych w sposób randomizowany do terapii haloperidolem w małych dawkach (n=23), amisulpridem (n=21), kwetiapiną (n=11), olanzapiną (n=22) lub ziprasidonem (n=1), stosowanych przez okres 12 miesięcy. Stężenie prolaktyny oceniano przed rozpoczęciem leczenia, po 6 miesiącach oraz po roku leczenia.

**Wyniki.** Przed rozpoczęciem leczenia średnie stężenie prolaktyny w całej grupie wynosiło 56,5 ng/ml, a hiperprolaktynemię (hPRL) stwierdzono u 86% badanych pacjentów, nieco więcej niż w całej grupie EUFEST (71%). Stężenie prolaktyny było podobne w grupie chorych dotychczas otrzymujących lub nieotrzymujących leki przeciwpsychotyczne i nie wykazywało korelacji z nasileniem objawów psychopatologicznych w skalach PANSS i CDSS. Po 6 miesiącach hPRL występowała u 67% pacjentów, najmniej u leczonych haloperidolem (29%), najczęściej u leczonych amisulpridem (93%). Po 12 miesiącach leczenia hPRL stwierdzono u 56% pacjentów, najmniej u leczonych kwetiapiną (36%), a najczęściej u leczonych amisulpridem (80%). W grupie kobiet stwierdzono istotną zależność między stężeniem prolaktyny a objawami ubocznymi, mierzonymi w skali UKU po 6 i 12 miesiącach leczenia.

**Wnioski:** Stwierdzenie hPRL u większości chorych z pierwszym epizodem schizofrenii przed rozpoczęciem leczenia, w tym u pacjentów nigdy nie leczonych, może świadczyć, że nie jest ona związana z podawaniem leków neuroleptycznych i może mieć związek z patogenezą choroby. W przebiegu rocznego leczenia, tylko u chorych leczonych amisulpridem stwierdzono podobny poziom hPRL, podczas gdy w pozostałych grupach mamy do czynienia z redukcją o ok. 50% liczby pacjentów, u których stwierdzano hPRL na początku badania.

#### SUMMARY

**Objective.** The aim of the study was an analysis of prolactin concentration before, and in the course of one-year antipsychotic treatment in Polish patients participating in EUFEST study.

**Methods.** The study included 78 patients (41 male, 37 female) with the first episode of schizophrenia allocated in a randomized fashion to the treatment with low dose haloperidol (n=23), amisulpride (n=21), olanzapine (n=22), quetiapine (n=11) or ziprasidone (n=1), for the period of 12 months. Prolactin concentration was assessed at baseline and after 6 and 12 months of treatment.

**Results.** At baseline, the mean prolactin concentration in the whole group was 56,5 ng/ml and hyperprolactinemia (hPRL) was observed in 86% of patients studied, slightly more than in the whole EUFEST group (71%). Prolactin concentration was similar in drug-naïve patients as in those who had previously received short-term antipsychotic treatment.

There was no correlation between prolactin concentration and PANSS and CDSS scores. After 6 month of treatment, the percentage of hyperprolactinemia was 67%, lowest in haloperidol (29%) and highest in amisulpride group (93%). After 12 months of treatment the percentage of hyperprolactinemia was 56%, lowest in quetiapine (36%) and highest in amisulpride group (80%). In female patients there was a significant correlation between prolactin concentration and side-effect measured with UKU scale after 6 and 12 months of treatment.

**Conclusions:** The finding of hPRL in the majority of patients with the first episode of schizophrenia at the baseline, including patients which were drug-naïve may suggest that hPRL is not due to neuroleptic drugs and may be connected with a pathogenesis of the illness. In the course of one-year antipsychotic treatment, only in patients receiving amisulpride the hyperprolactinemia has been maintained at the initial high level while in remaining groups, there was a reduction by about 50% of the number of patients having hyperprolactinemia at baseline.

---

**Słowa kluczowe:** EUFEST, schizofrenia, pierwszy epizod, prolaktyna, hiperprolaktynemia, leki przeciwpsychotyczne

**Key words:** EUFEST, schizophrenia, first episode, prolactin, hyperprolactinemia, antipsychotic drugs

---

## WSTĘP

Prolaktyna (PRL) jest hormonem produkowanym i wydzielanym przez komórki laktotropowe, znajdujące się w przedniej części przysadki mózgowej. Sekrecja prolaktyny jest regulowana przez neurony neuroendokrynne podwzgórza, wydzielające dopaminę. Działanie dopaminy na receptory dopaminergiczne D2 komórek laktotropowych powoduje hamowanie jej wydzielania, natomiast blokada receptorów D2 związana jest z hiperprolaktynemią (hPRL) (Mancini i wsp., 2008). Większość dotychczasowych badań dotyczących poziomu prolaktyny u chorych na schizofrenię dotyczy hPRL, powstałej w wyniku stosowania leków przeciwpsychotycznych, których podstawowy mechanizm działania polega na blokowaniu receptorów dopaminergicznych typu D2 (Montejo, 2008).

Niewiele jest danych dotyczących poziomu prolaktyny u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, zwłaszcza dotychczas nie leczonych. W dwóch pracach pochodzących z tej samej grupy badawczej wykazano, że poziom prolaktyny był istotnie wyższy w grupie chorych na schizofrenię z przewagą objawów deficytowych, w porównaniu ze schizofrenią paranoidalną, natomiast ogólnie u badanych chorych nie stwierdzano dużej częstości hPRL (Segal i wsp., 2004, 2007).

Interesujące wyniki przyniosło natomiast badanie European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST), przeprowadzone w 13 krajach Europy i Izraelu, do którego włączono 498 pacjentów w wieku 18-40 lat. Pacjenci ci spełniali kryteria rozpoznania schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych lub zaburzeń schizofrenopodobnych wg DSM-IV. Łączny czas trwania psychozy nie był u nich dłuższy niż 2 lata, zaś dotychczasowy czas leczenia przeciwpsychotycznego w ciągu roku, przed włączeniem do badania, nie przekraczał 2 tygodni. Przy przyjęciu kryteriów dla hPRL

stężenia prolaktyny >18 ng/ml u mężczyzn i >25 ng/ml u kobiet okazało się, że spośród 422 pacjentów, u których wykonano oznaczenia prolaktyny przed rozpoczęciem leczenia, u 301 (71%) występowała hiperprolaktynemia (Kahn i wsp., 2008).

W ramach badania EUFEST w czterech ośrodkach w Polsce włączono 94 pacjentów, co stanowi 19,3% ogółu pacjentów biorących udział w badaniu. Badania stężenia prolaktyny wykonano u 78 pacjentów, czyli u 18,5% pacjentów EUFEST, u których oznaczano ten hormon. Celem niniejszego opracowania jest ocena stężenia prolaktyny u polskich pacjentów uczestniczących w programie EUFEST, u których poziom prolaktyny badano przed rozpoczęciem leczenia oraz oceniano dynamikę zmian poziomu tego hormonu w okresie 12 miesięcy w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych.

## METODY

Badanie wykonano u 78 pacjentów (41 mężczyzn i 37 kobiet) z Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu, III Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oraz Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Lublinie.

Nasilenie objawów oceniane skalą PANSS na początku badania wynosiło w badanej grupie średnio 92,4 punkty, w tym z w skali objawów pozytywnych 23,2 punkty, negatywnych 21,5 punktów. Średnie nasilenie objawów w skali depresji Calgary (CDSS) wynosiło 5,4 punktów.

W badaniu EUFEST pacjenci w sposób losowy byli przydzielani do jednej z 5 grup otrzymujących: haloperidol, w dawkach 1-4 mg/dobę, amisulprid, w dawkach 200-800 mg/dobę, olanzapinę, w dawkach 5-20 mg/dobę, kwetiapinę, w dawkach 200-750 mg/dobę i ziprasidon, w dawkach 40-160 mg/dobę.

Po randomizacji wybrany schemat leczenia był znany pacjentowi i lekarzowi prowadzącemu leczenie, które kontynuowano przez okres 12 miesięcy. Dozwolone było stosowanie leków dodatkowych (benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych, leków normotymicznych, leków cholinolitycznych). W grupie 78 polskich pacjentów, u których oznaczano prolaktynę, po dokonaniu randomizacji, 21 chorych zostało przydzielonych do leczenia amisulpridem, 23 – haloperidolem, 22 – olanzapiną, 11 – kwetiapiną i 1 ziprasidonem. Ze względu na małą liczebność, grupa otrzymująca ziprasidon nie została włączona do analizy porównawczej poszczególnych leków.

Stężenie prolaktyny oznaczano metodą radioimmunologiczną, przyjmując jako kryteria dla hiperprolaktynemii stężenie prolaktyny > 18 ng/ml u mężczyzn i >25 ng/ml u kobiet.

Badanie objawów ubocznych, związanych z hiperprolaktynemią, wykonano za pomocą skali UKU Side Effect Rating Scale (Lingjaerde i wsp., 1987). U mężczyzn są to takie objawy jak zaburzenia libido, erekcji i ejakulacji oraz ginekomastia, natomiast u kobiet zaburzenia libido i orgazmu, suchość pochwy, zaburzenia miesiączkowania i mlekotok.

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując pakiet STATISTICA 7.0.

## WYNIKI

### 1. Stężenie prolaktyny przed rozpoczęciem leczenia neuroleptycznego

Stężenie prolaktyny i odsetek hiperprolaktynemii w całej grupie chorych i w grupach przydzielonych

do poszczególnych leków przed rozpoczęciem leczenia podano w tabeli 1.

Średnie stężenie prolaktyny w badanej grupie wynosiło 56,5 ng/ml, a hPRL występowała u 86% pacjentów. Średnie stężenie prolaktyny było istotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn, a u każdej płci przekraczało średnio 2,5-krotnie normy dla nich przewidziane. Nie stwierdzono różnic w stężeniu prolaktyny u pacjentów dotychczas nie leczonych i otrzymujących przez krótki czas leki neuroleptyczne. W grupach przydzielonych do poszczególnych leków odsetek hPRL był zróżnicowany, największy w grupie haloperidolu (96%), najmniejszy w grupie kwetiapiny (55%). Nie stwierdzono korelacji między stężeniem prolaktyny a wynikami w skalach psychometrycznych PANSS (całkowity, objawy pozytywne i negatywne) oraz skali depresji Calgary.

### 2. Stężenie prolaktyny w trakcie leczenia neuroleptycznego

Stężenie prolaktyny i % hPRL w grupach otrzymujących poszczególne leki po 6 i po 12 miesiącach leczenia przedstawiono w tabeli 2.

Po 6 miesiącach leczenia odsetek hPRL w całej grupie wynosił 67%, a w poszczególnych grupach lekowych był najwyższy w grupie amisulpridu (93%), a najniższy w grupie haloperidolu (23%). Po 12 miesiącach leczenia hPRL występowała u 56% badanych, najwięcej w grupie amisulpridu (80%), najmniej w grupie kwetiapiny (36%). Można zauważyć, że we wszystkich grupach pacjentów, z wyjątkiem amisulpridu, w trakcie 12 miesięcy leczenia, odsetek osób z hPRL uległ redukcji o około 50% w porównaniu ze stanem wyjściowym, podczas gdy w grupie otrzymującej amisulprid pozostał na tym samym poziomie.

**Tabela 1.** Stężenie prolaktyny (ng/ml) na początku badania

Grupa	N	Stężenie prolaktyny			% osób z hiperprolaktynemią
		Średnia	Mediana	Odchylenie standardowe	
Całość	78	56,5	43,7	39,2	86%
Mężczyźni	41	42,3	38,4	24,4	83%
Kobiety	38	72,2	57,6	46,3	89%
Nie leczeni	38	57,2	48,6	39,1	84%
Leczeni	40	55,9	40,1	39,8	88%
Amisulprid	21	76,5	65,1	49,2	90%
Haloperidol	23	42,6	38,8	17,5	96%
Kwetiapina	11	55,6	39,1	54,8	55%
Olanzapina	22	50,0	42,0	28,1	86%

**Tabela 2.** Przebieg stężenia prolaktyny (ng/ml) w trakcie terapii przeciwpsychotycznej

Badany lek		Amisulprid	Haloperidol	Kwetiapina	Olanzapina
Przed leczeniem	N	21	23	11	22
	X+SD	77+49	43+17	56+55	50+28
	% hPRL	90%	96%	55%	86%
Po 6 miesiącach	N	15	14	11	17
	X+SD	98+64	25+18	44+45	50+48
	% hPRL.	93%	29%	63%	76%
Po 12 miesiącach	N	15	17	9	14
	X+SD	92+88	24+16	35+39	35+39
	% hPRL.	80%	57%	36%	41%

### 3. Związek hiperprolaktynemi z objawami klinicznymi

Objawy kliniczne w skali UKU wystąpiły na początku leczenia u 16 pacjentów (5 kobiet, 11 mężczyzn), po 6 miesiącach u 8 pacjentów (6 kobiet, 2 mężczyzn), a po 12 miesiącach u 3 pacjentów (2 kobiety, 1 mężczyzna). Zależność między objawami klinicznymi a stężeniem prolaktyny wykazano tylko w grupie kobiet. W grupie tej stężenie prolaktyny przed leczeniem było wyższe u osób mających objawy kliniczne w porównaniu z pozostałymi ( $97 \pm 59$  vs  $68 \pm 44$  nm/ml), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Statystycznie istotną różnicę wykazano po 6 miesiącach ( $121 \pm 84$  vs  $54 \pm 50$ ,  $p=0,017$ ) oraz po 12 miesiącach ( $201 \pm 231$  vs  $41 \pm 37$ ,  $p<0,001$ ). Wśród mężczyzn nie stwierdzono zależności między stężeniem prolaktyny a objawami mierzonymi w skali UKU.

## OMÓWIENIE

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że u większości pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii występuje hiperprolaktynemia i dotyczy to również osób, które nigdy dotychczas nie otrzymywały leków neuroleptycznych. Odsetek osób z hPRL był w naszym badaniu nieco wyższy (86%) niż w całej grupie EUFEST (71%) (Kahn i wsp., 2008). Pozwala to na wyciągnięcie wniosku, że zwiększone stężenie prolaktyny u chorych w początkowym okresie schizofrenii nie ma związku z terapią lekami neuroleptycznymi.

Wpływ leków neuroleptycznych na sekrecję prolaktyny w pierwszym epizodzie schizofrenii należy rozpatrywać w kontekście wyjściowej hiperprolaktynemii. W tym względzie można uznać, że naszym badaniu potwierdzono, że spośród badanych leków, amisulprid wywierał najsilniejsze działanie stymulujące na wydzielanie prolaktyny, powodujące utrzymywanie

się wyjściowej hPRL. Pozostałe leki (w tym również haloperidol stosowany w niskich dawkach) powodowały w przebiegu rocznej terapii redukcję liczby pacjentów (średnio o 50%), u których przed rozpoczęciem leczenia występowała hPRL.

Mimo wysokich stężeń prolaktyny w badanej grupie, kliniczne objawy, mogące być związane z hPRL, badane skalą UKU występowały tylko u niewielkiego odsetka badanych. Odsetek ten wynosił ok. 20% na początku badania i ulegał systematycznemu spadkowi do ok. 5% na końcu leczenia. Badanie zależności między stężeniem prolaktyny a objawami klinicznymi związanymi z hiperprolaktynemią wykazano tylko w grupie kobiet, u których objawy te rejestrowano zwykle przy stężeniach w granicy 100 ng/ml lub większych. Co ciekawe, u mężczyzn, u których stężenia prolaktyny kilkakrotnie przekraczały normy, nie stwierdzano ich zależności z objawami klinicznymi.

Uzyskane wyniki mogą wskazywać, że związek schizofrenii z wydzielaniem prolaktyny nie dotyczy wyłącznie działania leków neuroleptycznych, a zaburzenia sekrecji tego hormonu prawdopodobnie odgrywają rolę w mechanizmach patogenetycznych choroby. W ostatnich badaniach stwierdzono zwiększoną objętość przysadki mózgowej, gruczołu wydzielającego prolaktynę, u chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, w tym również u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali leków neuroleptycznych (Pariante i wsp., 2005). Zjawisko to obserwowano też u krewnych chorych na schizofrenię, zwłaszcza takich u których w rodzinie występowały częste przypadki schizofrenii, czyli w tzw. schizofrenii rodzinnej (Mondelli i wsp., 2008). Podsumowując wyniki badań w tym zakresie Pariante (2008) stwierdza, że gruczoł przysadki wykazuje zwiększoną objętość w kilkumiesięcznym okresie poprzedzającym pierwszy epizod psychotyczny i w pierwszych miesiącach jego trwania, a następnie ulega zmniejszeniu. Zjawisko to wiąże autor z aktywnością osi stresu, którego częścią jest podwzgórze

i przysadka mózgowa, w początkowym okresie schizofrenii. Wyniki naszego badania mogłyby wskazywać, że aktywacja ta dotyczy prawdopodobnie komórek produkujących prolaktynę. Być może odgrywają tu również rolę inne źródła produkcji prolaktyny. Jak wykazują badania, oprócz przysadki mózgowej, prolaktyna produkowana jest m.in. przez komórki układu odpornościowego (limfocyty), a nadmierna produkcja ma miejsce w chorobach autoimmunologicznych (Freeman i wsp., 2000).

Gen prolaktyny znajduje się na chromosomie 6p21, w pobliżu genów kompleksu HLA, w miejscu, które wg większości badań genetyczno-molekularnych stanowi „susceptibility locus” predyspozycji do zachorowania na schizofrenię (Owerbach i wsp, 1981; Evans i wsp, 1989). Dotychczas badania polimorfizmu tego genu prowadzono głównie w chorobach autoimmunologicznych (Stevens i wsp, 2001). Badania w schizofrenii dotyczyły głównie polimorfizmu genów układu dopaminergicznego w kontekście tendencji do nadmiernego wydzielania prolaktyny pod wpływem leków neuroleptycznych. Wyniki w tym zakresie są zróżnicowane. Young i wsp (2004) wykazali związek między polimorfizmem genu receptora dopaminergicznego D2 (DRD2) a wydzielaniem prolaktyny po stosowaniu różnych leków neuroleptycznych: u pacjentów z allelem A1 receptora sekrecja prolaktyny była o 40% wyższa niż u pozostałych. Ostatnio badacze japońscy nie stwierdzili natomiast zależności między polimorfizmem genów receptorów dopaminergicznych D2, D3 i D4, a wielkością stężenia prolaktyny w przebiegu leczenia risperidonem (Yasui-Furukori i wsp., 2008).

## WNIOSKI:

1. Hiperprolaktynemię stwierdzono u większości chorych z pierwszym epizodem schizofrenii, w tym u osób nigdy nie leczonych lekami neuroleptycznymi. Dowodzi to, że zaburzenia sekrecji prolaktyny mogą wiązać się z mechanizmami patogenetycznymi choroby.

2. Podawanie przez okres roku amisulpridu wiązało się z utrzymaniem pierwotnej hPRL na podobnym poziomie, podczas gdy w przypadku pozostałych

leków (olanzapina, kwetiapina, haloperidol w niskich dawkach) następowało zmniejszenie liczby pacjentów początkowo wykazujących hPRL, średnio o 50%.

## PIŚMIENNICTWO

1. Evans AM, Petersen JW, Sekhon GS, DeMars R. Mapping of prolactin and tumor necrosis factor-beta genes on human chromosome 6p using lymphoblastoid cell deletion mutants. *Somat Cell Mol Genet* 1989; 15: 203-213.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Pharmacol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
3. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 334: 1-100.
4. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37: 67-99.
5. Mondelli V, Dazzan P, Gabilondo A i wsp. Pituitary volume in unaffected relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 1004-1012.
6. Montejo AL. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 108-114.
7. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. *Science* 1981; 212: 15-816.
8. Pariante CM, Dazzan P, Danese A, Morgan KD, Brudaglio F, Morgan C i wsp. Increased pituitary volume in antipsychotic-free and antipsychotic-treated patients of the Aesop first onset psychosis study. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30: 1923-1931.
9. Pariante CM. Pituitary volume in psychosis: the first review of the evidence. *J Psychopharmacol* 2008; 22 (suppl 2): 76-81.
10. Segal M, Avital A, Rojas M i wsp. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease subtypes. *Psychiatry Res* 2004; 127: 227-235.
11. Segal M, Avital A, Berstein S, Derevenski A, Sandbank S, Weizman A. Prolactin and estradiol serum levels in unmedicated male paranoid schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 378-382.
12. Stevens A, Ray D, Alansari A i wsp. Characterization of a prolactin gene polymorphism and its associations with systemic lupus erythematosus. *Arthr Reumat* 2001; 44: 2358-2366.
13. Yasui-Furukori N, Saito M, Tsuchimine S i wsp. Association between dopamine-related polymorphisms and plasma concentrations of prolactin during risperidone treatment in schizophrenic patients. 2008; 32: 1491-1495.
14. Young RM, Lawford BR, Barnes M i wsp. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2\*A1 allele. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 147-51.

*Adres korespondencyjny:*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych*

*Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*telefon 61-8475087, fax 61-8480392, e-mail: rybakows@ulkp.top.pl*