

Agnieszka Ziolkowska, Małgorzata Rzewuska

Hiperprolaktynemia poneuroleptyczna – przegląd piśmiennictwa

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego występowania hiperprolaktynemii po lekach przeciwpsychotycznych, implikacji klinicznych i postępowania leczniczego.

Summary

The paper presents current views and research findings concerning the neuroleptic-induced hyperprolactinemia. Causes, clinical effects, short- and long-term consequences and treatment of neuroleptic-induced hyperprolactinemia are outlined.

Rola prolaktyny w ustroju

Prolaktyna (PRL) jest syntetyzowana i wydzielana przez przedni płat przysadki mózgowej. Wykryto ją po raz pierwszy w organizmie człowieka w 1970 roku. U większości ssaków prolaktyna jest pojedynczym łańcuchem polipeptydowym zbudowanym ze 199 aminokwasów. Białko prolaktyny jest kodowane przez gen zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6. Wydzielanie prolaktyny podlega stałej regulacji podwzgórza poprzez hormony: hamujący – PIF (prolactin inhibiting hormon) – obecnie utożsamiany z dopaminą, oraz uwalniający – PRF (prolactin releasing hormon). Są one wydzielane do przysadkowego krążenia wrotnego. Głównymi tkankami docelowymi dla prolaktyny są sutki i gonady. Oddziaływanie na te narządy odbywa się dzięki specjalnym receptorom prolaktynowym. Istnieją także specyficzne białka transportujące hormon do różnych tkanek (mleka, łożyska, płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu łożyskowego i in.).

Wydzielanie prolaktyny zależy od płci, fazy cyklu miesięcznego u kobiet, wieku, aktywności neurohormonalnej podwzgórza i od rytmu dobowego. Zmienia się także pod wpływem czynników psychicznych i fizycznych oraz leków. Zmienność osobnicza poziomu prolaktyny we krwi jest duża.

Najwyższe stężenie prolaktyny obserwuje się u kobiet karmiących i ciężarnych. Poziom prolaktyny jest również nieco wyższy u kobiet w okresie rozrodczym (zwłaszcza w fazie owulacji – może sięgać do 25 ng/ml) niż u mężczyzn i kobiet w wieku pomenopauzalnym (do 17 ng/ml)

Największe wydzielanie prolaktyny ma miejsce w nocy w około 4 godziny po zaśnięciu i sięga nawet do 160% średniej wartości dobowej. Wydzielanie jest najmniejsze na około 10 godzin przed zaśnięciem i wynosi w przybliżeniu 40% średniej dobowej. Toteż pomiary dokonane u tej samej osoby w różnych godzinach mogą wykazać nawet czterokrotne różnice stężenia prolaktyny. Te cykliczne zmiany są wynikiem wpływu regulacji neurohormonalnej podwzgórza i zgodne z tzw. zegarem biologicznym.

Wpływ pór roku na poziom prolaktyny jest znikomy (znacznie mniejszy niż wahania dobowe) chociaż w okresie wiosny i lata wydzielanie prolaktyny jest nieco większe niż w innych porach roku.

Czynniki wpływające na sekrecję prolaktyny

Neurony dopaminergiczne szlaku guzkowo-lejkowego łączą podwzgórze z wyniosłością pośrodkową. Wywierają one stały efekt hamujący, toteż każde zmniejszenie aktywności dopaminergicznej powoduje wzrost wydzielania prolaktyny. Pośredniczą w tym receptory związane z cyklazą adenylową i cAMP, ograniczając transkrypcję genową, syntezę i sekrecję prolaktyny. Oprócz wpływu na ekspresję genu dopamina poprzez receptory D2 w przednim płacie przysadki bezpośrednio ogranicza wzrost i rozwój komórek obszaru laktotropowego.

Wydzielanie prolaktyny stymulują:

noradrenalina

serotonina

hormon uwalniający tyreotropinę (TRH)

hormon uwalniający gonadotropiny (GnRH)

prostaglandyny

cholecystokinina

histamina

opioidy.

Wzrost uwalniania prolaktyny powodują także: mechaniczne drażnienie brodawek sutkowych (karmienie piersią, aktywność seksualna), znaczny wysiłek fizyczny i stres psychiczny.

Zaburzenia wydzielania prolaktyny

Stany niedoboru prolaktyny, poza okresem ciąży i laktacji zwykle nie bywają wykryte, ponieważ są nieme klinicznie.

Znacznie częściej natomiast mamy do czynienia z objawami hiperprolaktynemii.

Przyczyny podwyższonego poziomu prolaktyny:

1. Nowotwory wydzielające prolaktynę:

a) hormonalnie czynne guzy przysadki (gruczolaki),

b) guzy ektopowo wydzielające prolaktynę (nowotwory płuc, nerek, macicy).

2. Zaburzenia neurohormonalne i hormonalne

- a) uszkodzenie lub zniszczenie podwzgórza albo dróg łączących podwzgórze z przysadką (krwotok, nowotwór, uszkodzenie mechaniczne),
- b) ograniczenie wydzielania PIF (czynnika hamującego wydzielanie prolaktyny):
 - długotrwała laktacja,
 - szeroko pojęty stres (ciężkie urazy psychiczne i fizyczne, zabiegi chirurgiczne, narkoza),
- c) niedoczynność tarczycy (nasilone uwalnianie TRH),
- d) nadmiar estrogenów (np. doustna antykoncepcja).

3. Wpływ leków na układ dopaminergiczny

- a) związki blokujące receptory DA
neuroleptyki,
niektóre klasyczne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne,
- b) związki wpływające na syntezę i obrót dopaminy:
 - inhibitory syntezy DA – alfa-metylo-DOPA (Aldomet) i jej hydrazynowy analog karbidopa, powodują powstanie fałszywych neuroprzekazników wywierających około 100-krotnie słabsze działanie od neuroprzekazników naturalnych,
 - substancje przyspieszające obrót dopaminy – rezerpina (wyplukuje dopaminę z pęcherzyków magazynujących).

Następstwa hiperprolaktynemii

Zaburzenia miesiączkowania, wtórny brak miesiączek, niepłodność

Podwzgórze wydziela pulsacyjnie hormon uwalniający gonadotropinę (GnRH). Stymuluje on sekrecję LH (hormonu luteinizującego) i FSH (hormonu folikulotropowego) z przedniego płata przysadki mózgowej.

Warunkuje to wystąpienie fizjologicznego cyklu miesiączkowego u kobiet, wraz ze wszystkimi czterema jego fazami: krwawieniem, fazą follikularną, owulacyjną i lutealną. Jest to wynikiem prawidłowo funkcjonującej osi podwzgórze – przysadka – gonady.

Hiperprolaktynemia hamuje pulsacyjne wydzielanie GnRH przez podwzgórze i w konsekwencji powoduje zmniejszone uwalnianie LH i FSH. Przy niewielkim niedoborze hormonów gonadotropowych dochodzi do zaburzeń cyklu miesiączkowego (nieregularne występowanie, skąpe krwawienia, bolesne miesiączki). Szacuje się, że wtórny brak miesiączek spowodowany hiperprolaktynemią występuje u 13–23% kobiet.

Jeśli uwalnianie GnRH jest bardziej ograniczone powoduje sekrecję LH i FSH zbyt niską, by wywołała odpowiedź ze strony gonad. Ograniczone wydzielanie estrogenów niesie ze sobą cykle bezowulacyjne, wtórny brak krwawień miesięcznych i tym samym niekorzystny wpływ na płodność (Vance, 1997).

Hypoestrogenizm

Niskie stężenie estrogenów spowodowane hiperprolaktynemią wywołuje następstwa porównywalne z obserwowanymi podczas menopauzy.

1. Niekorzystny wpływ na układ moczowo-płciowy (zcieńczenie śluzówki narządów rodnych, świąd sromu, większa podatność na infekcje)

2. Wzrost ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia

Obecnie uważa się, że estrogeny wywierają ochronny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Hiperprolaktynemia poneuroleptyczna obniżając stężenie endogennych estrogenów może przyczyniać się do ryzyka wcześniejszego wystąpienia chorób serca u kobiet przewlekłe przyjmujących środki przeciwpysychotyczne. Te spostrzeżenia wymagają dalszych badań klinicznych.

Badania przeprowadzone u pacjentek ze stwierdzoną hiperprolaktynemią, mlekotokiem i wtórnym brakiem miesiączek ujawniły u nich niski poziom tlenu azotu w surowicy skojarzony z nadciśnieniem tętniczym (Shaaraway i wsp., 1997).

3. Zwiększone ryzyko osteoporozy

Zmniejszenie gęstości tkanki kostnej, nie zależy bezpośrednio od podwyższonego poziomu prolaktyny. Jest spowodowane obniżonym na skutek hiperprolaktynemii poziomem hormonów płciowych (estrogenów i testosteronu) (Billar i wsp., 1992, Schlecte i wsp., 1992). U kobiet miesiączkujących prawidłowo pomimo wysokiego stężenia prolaktyny nie stwierdzono utraty mineralnych składników kości (Nystrom i wsp., 1988).

Greespan i wsp. (1989) oceniali wpływ aktywności gruczołów płciowych na gęstość tkanki kostnej u 20 mężczyzn z podwyższonym poziomem prolaktyny i prawidłową, bądź zredukowaną funkcją gonad. Po obniżeniu w obu grupach stężenia prolaktyny, jedynie w grupie z prawidłową funkcją gonad stwierdzono stopniowy wzrost gęstości tkanki kostnej.

W badaniu Baastrupa i wsp., (1980) oceniano gęstość tkanki kostnej u hospitalizowanych chorych na schizofrenię (26 mężczyzn i 24 kobiet). Średnia zawartość składników mineralnych mierzona w kości przedramienia wynosiła 86% wartości uzyskanej w grupie kontrolnej dobranej wg płci i wieku.

Suplementacyjna kuracja estrogenowa powoduje zahamowanie rozwoju osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym (Lindsay i wsp., 1976). Estrogeny przyczyniają się zarówno do odnawiania się tkanki kostnej (pobudzają osteoblasty do wytwarzania kolagenu), jak i hamują aktywność osteoklastów, czyli zapobiegają nadmiernej resorpcji tkanki kostnej (Steele, 1995).

Osteoporoza niesie ze sobą ryzyko złamań patologicznych.

4. Wpływ na stan psychiczny i funkcje poznawcze

Estradiol może bezpośrednio ograniczać syntezę dopaminy w neuronach szlaku guzkowo-lejkowego (Arita i Kimura, 1986, 1987) i wywierać tym samym wpływ na aktywność dopaminergiczną w prążkowiu (Ramos i wsp.,

1987). Wykazano związek pomiędzy stężeniem estrogenów i nasileniem objawów wytwórczych w schizofrenii (Riechler-Rossler i wsp., 1994; Seeman i Lang, 1990; Kulkarini i wsp., 1996). Niski poziom estrogenów towarzyszył pogorszeniu stanu psychicznego, a wysoki poprawie (Seeman, 1996). Podejmowano także próby wspomagania leczenia przeciwpsychotycznego hormonalną kuracją estrogenową z dobrymi efektami (Lindamer i wsp., 1997).

Sherwin (1997) badał wpływ estrogenów na funkcje poznawcze kobiet i stwierdził, że estrogeny oddziałują korzystnie zwłaszcza na pamięć werbalną i zdolność przyswajania nowych pojęć.

Mlekotok

Objaw ten nie jest bezpośrednio zależny od poziomu prolaktyny w surowicy. Zdarza się, że pomimo braku odchyień od normy obserwujemy u pacjentek mlekotok, u innych pomimo wysokiego stężenia prolaktyny objaw ten nie występuje. Zjawisko to jest związane z osobniczo zmienną wrażliwością receptorów prolaktynowych w tkankach docelowych. Według Wasselmann i Windgassena (1995) objaw ten zgłasza od 10–50% kobiet leczonych neuroleptykami. Podwyższone ryzyko wystąpienia mlekotoku obserwujemy u kobiet w wieku rozrodczym, zwłaszcza u tych, które wcześniej były w ciąży (Vance, 1997).

Mlekotok u mężczyzn występuje wielokrotnie rzadziej niż u kobiet (u 3% wg Crenshaw'a i Goldberg'a, 1996). Szczególną postacią wpływu prolaktyny na sutki u mężczyzn jest pojawienie się ginekomastii.

Zaburzenia sfery seksualnej, wpływ na gonady

Badania przeprowadzone przez Gharidiana i wsp. (1982) nie wykazały obecności dysfunkcji seksualnych wiążących się z podwyższonym poziomem prolaktyny u kobiet. U mężczyzn podstawowym objawem jest zaburzenie popędu płciowego (spadek zainteresowania seksem, obniżenie libido) oraz zaburzenia potencji – utrudnienie erekcji i ejakulacji (Aizenberg, 1995).

Długotrwała hiperprolaktynemia hamuje pulsacyjne wydzielanie GnRH i poprzez zaburzenie steroidogenezy i spermatogenezy prowadzi do osłabienia funkcji gonad i zaburzeń płodności u mężczyzn (Winters i Troen, 1984). Niski poziom testosteronu przyczynia się również do wzrostu ryzyka przyspieszonej utraty masy kostnej.

Wpływ na występowanie i nasilenie późnych dyskinez

Hiperprolaktynemia poneuroleptyczna jest przez niektórych autorów wiązana z powstawaniem późnych dyskinez. Glazer i wsp. (1981) wykazali zależność pomiędzy stopniem nasilenia późnych dyskinez, a podwyższonym poziomem prolaktyny w surowicy kobiet w wieku pomenopauzalnym. Przy wyższym stężeniu prolaktyny obserwowano większe nasilenie późnych dyskinez.

Hormonalna terapia estrogenowa przyniosła poprawę zmniejszając nasilenie późnych dyskinez zarówno u kobiet w wieku pomenopauzalnym (Glazer i wsp., 1985) jak i u mężczyzn (Villeneuve i wsp., 1980).

Polidypsja

Polidypsja jest definiowana jako wypijanie nadmiernych ilości płynów. Już w latach dwudziestych naszego stulecia opisano to zjawisko u przewlekle psychotycznych pacjentów. Sądzi się, że występuje ona u około 17–25% chorych na schizofrenię przewlekle hospitalizowanych. Polidypsja przebiegać może w trzech etapach. Początkowy okres trwający od 5 do 15 lat to polidypsja prosta z towarzyszącym wtórnym wielomoczem. Pacjenci wypijają dziennie nawet do 15 l płynów. W tym okresie wyniki badań dodatkowych często mieszczą się w granicach normy, tak więc wiele przypadków polidypsji prostej pozostaje niezdiagnozowanych i nieleczonych. U około 50% pacjentów w ciągu 1–10 następnych lat dochodzi do rozwoju zatrucia wodnego. Nerki nie potrafią wydaląć z ustroju nadmiaru płynów, co powoduje gwałtowny spadek stężenia sodu w surowicy poniżej 120 mEq/l oraz niską osmolalność osocza. Objawami zatrucia wodnego mogą być: bóle głowy, zaburzenia widzenia, nudności, wymioty, biegunka, ślinotok, drżenie mięśniowe, ataksja, pobudzenie, drgawki, zaburzenia świadomości, śpiączka. Zatrucie wodne może stanowić potencjalne zagrożenie dla życia (Vieweg’a i wsp., 1985, stwierdzili, że zatrucie wodne było przyczyną 18% zgonów hospitalizowanych chorych na schizofrenię w wieku poniżej 53 roku życia). W około 5 lat po wystąpieniu zatrucia wodnego dochodzi zwykle do rozwoju trzeciej fazy – powikłań somatycznych, takich jak dysfunkcja pęcherza i dróg moczowych, wodonercze, poszerzenie jelit, niewydolność krążenia, wyniszczenie, osteopenia, złamania patologiczne.

Delva i wsp. (1989) oceniali zwiększone wydalanie wapnia z moczem, osteopenię i złamania patologiczne u 10 chorych na schizofrenię z polidypsją. U części pacjentów, którym ograniczono możliwość wypijania nadmiernej ilości płynów obserwowano powrót do wartości prawidłowych w zakresie dobowego wydalania wapnia i sodu z moczem. W pozostałej grupie chorych utrzymywało się zwiększone wydalanie wapnia związane z polidypsją i wtórną poliurią. Polidypsja może stanowić samodzielny czynnik ryzyka osteoporozy u chorych na schizofrenię, może być także związana z hiperprolaktynemią.

Przyczyny występowania polidypsji wciąż nie są jasne. Za prawdopodobne uważa się obecnie kilka teorii. Jedna z nich poszukuje związku pomiędzy występowaniem polidypsji, a strukturalnymi i funkcjonalnymi zaburzeniami podwzgórza. Dopamina odgrywa znaczącą rolę w regulowaniu pragnienia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że nadczynność dopaminergiczna wiąże się z nadmiernym spożywaniem płynów, stąd przypuszczenie, że polidypsja może być następstwem nadwrażliwości dopaminergicznej podwzgórza. Inni autorzy uważają polidypsję za jedno ze stereotypowych zachowań chorych na schizofrenię (podobnie jak zbieractwo, spożywanie niejadalnych rzeczy, manieryzmy) i wiążą ją z zaburzeniami funkcji hipokampa. Występowanie polidypsji u osób przewlekle chorych psychicznie opisywano znacznie wcześniej niż zastosowano pierwsze neuroleptyki. Mimo to niektórzy autorzy uważają, że antycholinergiczne działanie leków psychotropowych powodując wysychanie śluzówek jamy ustnej może przyczyniać się do nadmiernego

pragnienia. Inną przyczyną występowania polidypsji może być nieprawidłowe wydzielanie wazopresyny.

Wydaje się, że prolaktyna może bezpośrednio nasilać pragnienie i zwiększać ilość przyjmowanych płynów (Varghese i Simpson, 1992, Lee i wsp. 1992), wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.

Wpływ na ryzyko wystąpienia raka sutka

Badania przeprowadzone przy użyciu zwierząt sugerują, że neuroleptyki podnoszące poziom prolaktyny zwiększają ryzyko wystąpienia raka sutka.

Bernstein i Ross (1993) w przekrojowych badaniach oceniali poziom prolaktyny w dużej grupie populacji i nie stwierdzili, by wyższe stężenie prolaktyny w surowicy wiązało się ze zwiększoną zapadalnością na raka sutka.

Wcześniejsze badania nie potwierdzały ewentualnego związku pomiędzy leczeniem klasycznymi neuroleptykami, a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka sutka (Wagner i Mantal, 1978; Katz i wsp., 1967; Mortensen, 1989; Mortensen, 1994; Overall, 1978).

Jedynie w badaniu Halbreich'a i wsp. (1996) można znaleźć dane wskazujące na częstsze występowanie raka sutka u pacjentek leczonych neuroleptykami. Badanie to było jednak krytykowane za brak poprawności metodologicznej (Goodwin, 1997; Torrey, 1997; Mortensen, 1997). Wpływ podwyższonego poziomu prolaktyny na częstość występowania raka sutka wymaga dalszych badań klinicznych.

Poziom prolaktyny u chorych na schizofrenię nieleczonych farmakologicznie

Działanie większości stosowanych neuroleptyków powodujące wzrost wydzielania prolaktyny jest powszechnie znane. Dlatego przeprowadzono badania mające między innymi na celu wykluczenie pierwotnie podwyższonego poziomu prolaktyny u chorych na schizofrenię. Rao i wsp. (1994) oceniali dobowy rytm wydzielania prolaktyny u 114 hospitalizowanych pacjentów. Dotychczas nieleczonych było 21 chorych, 68 nie przyjmowało leków przez przynajmniej 3 dni, a 25 przyjmowało leki systematycznie. W grupie dotychczas nieleczonych poziom prolaktyny był podobny jak w grupie kontrolnej. Autorzy stwierdzili, że naturalny dobowy rytm wydzielania prolaktyny u chorych na schizofrenię nieleczonych wcześniej neuroleptykami ulega przyspieszeniu o około 1–1,5 godziny, w porównaniu z rytmem osób zdrowych z grupy kontrolnej. U chorych na schizofrenię przyjmujących neuroleptyki stwierdzono wyższy poziom prolaktyny w surowicy, oraz przesunięcie rytmu wydzielania podobnie jak w grupie pacjentów nieleczonych, co przemawia za brakiem wpływu neuroleptyków na dobowy rytm wydzielania prolaktyny u chorych na schizofrenię.

Melzer i wsp. (1974) porównali poziom prolaktyny u 22 chorych przyjętych do szpitala z powodu schizofrenii i u osób zdrowych, w grupach dobranych pod względem płci i wieku.

Stężenie prolaktyny u chorych na schizofrenię nie różniło się istotnie od stężenia stwierdzanego w grupach kontrolnych.

Wyniki powyższych badań wykazują, że średni poziom prolaktyny w surowicy chorych na schizofrenię nieleczonych neuroleptykami jest porównywalny z poziomem stwierdzanym u osób zdrowych.

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na poziom prolaktyny

Klasyczne neuroleptyki

Neuroleptyki powodują u większości leczonych hiperprolaktynemię. W pracy Markena i wsp. (1992) wykazano, że u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne stężenie prolaktyny jest kilkakrotnie (5–10 razy) wyższe niż u zdrowych ochotników w grupie kontrolnej.

W badaniu przeprowadzonym przez Rao i wsp. (1994), głównym celem była ocena wpływu rytmu okołodobowego na wydzielanie niektórych substancji (prolaktyny, serotoniny, tryptofanu, melatoniny i innych hormonów) u pacjentów nieleczonych, przyjmujących neuroleptyki i osób zdrowych. Wyniki potwierdziły przypuszczenie, że neuroleptyki wpływają na podwyższenie poziomu prolaktyny w surowicy osób leczonych (średnio – dwukrotny wzrost u kobiet i trzykrotny u mężczyzn). W opisie badania nie ma jednak informacji, które neuroleptyki stosowano.

Turkington (1972) oceniał poziom prolaktyny u 70 chorych przyjmujących różne leki psychotropowe. Wykazał znaczny wzrost stężenia prolaktyny u osób przyjmujących kolejno: najwyższe porównywalne ze sobą wartości – perfenazynę i flufenazynę, następnie (wartości stopniowo malejące) – chlorpromazynę, promazynę, imipraminę i amitryptylinę.

Także sulpiryd (Haernvyd i wsp. Torronese i Lincoln 1995) powoduje wydajny wzrost wydzielania prolaktyny.

Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Klozapina

Klozapina powoduje krótkotrwały wzrost uwalniania prolaktyny. Melzer i wsp. (1979) oceniali wpływ klozapiny na stężenie prolaktyny u 13 chorych na schizofrenię leczonych klozapiną przez 4 tyg. (maksymalna dawka dobową nie przekraczała 400 mg). Poziom prolaktyny po leczeniu, z próbki krwi pobranej 11 godzin po ostatniej dawce nie różnił się od tego w pierwszym badaniu (przed rozpoczęciem kuracji). W drugiej fazie tego badania dokonano pomiarów stężenia prolaktyny wkrótce po podanej dawce klozapiny i obserwowano przemijający nieznaczny wzrost poziomu prolaktyny w surowicy trwający około 4 godzin.

Risperidon

Wyniki wielu badań klinicznych wskazują, że risperidon powoduje długotrwałe i porównywalne z haloperidolem podwyższenie poziomu prolaktyny (Claus i wsp., 1992, Kleinberg i wsp. 1998, Chouinard i wsp. 1993, Marder i wsp. 1994).

Olanzapina

Wyniki wielu badań wykazały, że olanzapina w niewielkim stopniu i w sposób przemijający podnosi poziom prolaktyny w surowicy. Wzrost ten zależy od stosowanej dawki i jest czterokrotnie mniejszy niż u osób leczonych haloperidolem – Crawford i wsp. 1997, Beasley'a i wsp. 1996, Tollefson i wsp. 1997. Stężenie prolaktyny było największe w drugim tygodniu kuracji, w kolejnych tygodniach najczęściej normalizowało się.

Kwetiapina

Wiele badań klinicznych – Hamner i wsp. 1996, Arvanitis i wsp. 1997, Peuskens i wsp. 1997, Borison i wsp. 1996, wskazuje na to, że kwetiapina niezależnie od stosowanych dawek nie powoduje wzrostu stężenia prolaktyny w surowicy.

Wyniki badań własnych potwierdziły istotne różnice wpływu na prolaktynemię kwetiapiny i klozapiny w porównaniu do klasycznych neuroleptyków. Porównanie poziomów prolaktyny u chorych przyjmujących klasyczne neuroleptyki i atypowe leki przeciwpsychotyczne przedstawiamy w oddzielnym opracowaniu (p. niżej).

Postępowanie w hiperprolaktynemii poneuroleptycznej

1. Redukcja dawki stosowanego neuroleptyku

Jeżeli stan psychiczny pacjenta na to pozwala, obniżenie dawki stosowanego neuroleptyku jest postępowaniem z wyboru.

2. Jeśli pomimo redukcji dawki neuroleptyku utrzymują się objawy kliniczne związane z hiperprolaktynemią a wynik leczenia przemawia za celowością utrzymania dotychczas stosowanego leku można próbować dołączyć lek redukujący prolaktynemię.

Leki dopaminergiczne

Stosowanie leków zwiększających przebieżność dopaminergiczną może spowodować nasilenie objawów psychotycznych, toteż wymaga ostrożności. Leków tych nie należy stosować zbyt długo. Do najczęściej stosowanych leków dopaminergicznych należą:

a) leki wywierające agonistyczne działanie na receptory dopaminergiczne, półsyntetyczne pochodne alkaloidów sporyszu (ergotaminy):

Bromokryptyna – (Bromergon, Parlodel, Bromocorn, Bromocriptin-Richter, Ergolactyna, Pravidel, Serocriptin) tbl a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Po doustnym podaniu wchłania się szybko i po około 1 h osiąga maksymalne stężenie we krwi. W 90% wiąże się z białkami osocza, ma około

30 aktywnych metabolitów. Przenika do żółci i jest głównie wydalana z kałem, a jedynie w 6% w postaci niezmienionej z moczem. U około 10% pacjentów występuje nietolerancja bromokryptyny. Działania niepożądane to: nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, osłabienie, bóle brzucha, zaparcia, zaostrzenie objawów wytwórczych.

Stosowane dawki: należy rozpoczynać podawanie bromokryptyny stopniowo, by zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Dawka początkowa to 2,5 mg przyjmowana przez pierwszy tydzień wieczorem. W przypadku złej tolerancji należy zmniejszyć ją o połowę. W drugim tygodniu zaleca się przyjmowanie rano lub w południe następnej tbl a 2,5 mg. Stosowane dawki mieszczą się w przedziale 5–10 mg/d.

Obecnie dostępny jest dopochwowy preparat bromokryptyny, który dzięki drodze podania jest znacznie lepiej tolerowany i może być stosowany 1 raz na dobę (przed snem).

Pergolid – (Celance, Parkolit, Permax), tbl a 0,05 mg, 0,25 mg, 1 mg

Posiada 10–1000 razy silniejsze działanie w stosunku do receptorów D-1 i D-2 niż bromokryptyna. W 90% wiąże się z białkami osocza. Jest stosowany u pacjentów opornych na leczenie bromokryptyną, jest też lepiej tolerowany.

Dawka początkowa podawana przez pierwsze 2 dni wynosi 0,05 mg wieczorem. Przez następne 12 dni stopniowo jest podnoszona – co 3 dni zwiększa się podawanie pergolidu o kolejne 0,1–0,15 mg, przy dobrej tolerancji można przyspieszyć tempo wzrostu dawek. Dawka lecznicza wynosi 3 mg/d (3×1 mg).

Kabergolina – (Dostinex, tbl a 0,5 mg)

Wywiera silne działanie na receptory D-2. Ze względu na długi okres półtrwania może być stosowana jeden raz w tygodniu i w związku z tym zaczyna być stosowana jako lek pierwszego rzutu w miejsce bromokryptyny. Dawka lecznicza wynosi od 0,5 do 3 mg 1 raz na tydzień.

Metergolina – (Liserdol) tbl a 4 mg

Stosowane dawki lecznicze wynoszą od 12 do 24 mg/d (w dawce podzielonej $3 \times$ dziennie). Początkowo zaleca się 2 mg/d na noc przez pierwsze 3 dni, następnie rano i wieczorem po 2 mg przez kolejne 3 dni i przy dobrej tolerancji dalszy wzrost dawek do poziomu terapeutycznego.

Lizuryd – (Cuvalid, Dopergin), tbl a 0,05 mg, 1 mg

Dawka terapeutyczna od 2–4 mg/d. Początkowo 0,05 mg $2 \times$ dziennie, przy dobrej tolerancji stopniowo co kilka dni wzrost do dawki leczniczej.

Chinagolid – (Norprolac) tbl a 25 ug, 50 ug, 75 ug, 150 ug

Nie jest pochodną alkaloidów sporyszu. Charakteryzuje się długim okresem półtrwania i może być stosowany w jednej dawce dobowej, zwykle wieczorem. Podawanie należy rozpoczynać od 25 ug/d przez pierwszy tydzień

leczenia i przy dobrej tolerancji stopniowo zwiększać dawkę do leczniczej, która wynosi 75 µg/d.

Ze względu na wysokie powinowactwo do receptorów dopaminergicznych chinagolid jest stosowany w terapii gruczolaka przysadki. Stosowane wówczas dawki są znacznie wyższe, nawet do 300 µg/d.

- b) leki zwiększające przeżywalność dopaminergiczną poprzez uwalnianie endogennej dopaminy.

Amantadyna – (Amantadin, Viregyt K, Amantan, Atarin, Midantan, PK-Metrz) tbl a 100 mg i 200 mg

Posiada także działanie przeciwwirusowe. Szybko wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie po 1–4 h. Okres półtrwania wynosi ok. 15 h. W około 92% wydala się z moczem w stanie nie zmienionym. Kwaśny odczyn moczu zwiększa szybkość wydalania leku.

Dawka terapeutyczna wynosi średnio 200 mg podawana 2 razy dziennie.

- c) Leki działające antagonistycznie w stosunku do presynaptycznego receptora 5-HT-1A Pindolol (Visken) tbl a 5 mg.

W badaniach pilotażowych stwierdzono wpływ pindololu na podwyższony poziom prolaktyny (Tome i wsp., 1997; Smith i wsp., 1991; Melzer i Maes, 1995;). Stosowane dawki pindololu wynosiły do 30 mg/d.

3. Zmiana kuracji na neuroleptyk atypowy nie wywołujący wzrostu poziomu prolaktyny

W chwili obecnej dostępne są trzy neuroleptyki, które wywierają niewielki wpływ na poziom prolaktyny lub nie wywierają go wcale. Są to kwetiapina, kłozapina i olanzapina.

Planując zmianę kuracji należy rozważyć przede wszystkim możliwość zastosowania kwetiapiny lub olanzapiny. Podczas leczenia tymi neuroleptykami rzadko występują poważne objawy niepożądane, leki te są zwykle dobrze tolerowane przez pacjentów. Natomiast czynnikiem ograniczającym ich zastosowanie może być stosunkowo wysoki koszt kuracji.

Decyzja o zmianie dotychczas stosowanego neuroleptyku na kłozapinę musi być zawsze poważnie rozważona, ze względu na ryzyko wystąpienia powikłań ze strony układu białokrwinkowego. Dlatego też kłozapina może być stosowana jedynie u pacjentów niewrażliwych na inne neuroleptyki lub w przypadku wystąpienia poważnych i uporczywych objawów niepożądanych.

Zastosowanie kłozapiny w przypadku hiperprolaktynemii jest uzasadnione jeśli nie powiodła się kuracja kwetiapiną u chorych z gruczolakiem przysadki lub u pacjentek z hormonalnie zależnym nowotworem sutka. Współwystępowanie hiperprolaktynemii oraz polidypsji jest także wskazaniem do stosowania kłozapiny.

Piśmiennictwo

1. Abraham G., Friedman R.H., Verghese C., De Leon J.: Osteoporosis and schizophrenia: can we limit known risk factors? *Biol Psychiatry* 1995; 38: 131–132
2. Aizenberg D. i wsp.: Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 137–141
3. American Psychiatric Association, 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 154 (Suppl. 4), 1–63
4. Arvanitis L.A., Miller B.G., and the Seroquel Trial Study Grup. Multiple fixed doses of “Seroquel” (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233–246
5. Baastrup P.C., Christiansen C., Transbol I.: Calcium metabolism in schizophrenic patients on long-term neuroleptic therapy. *Neuropsychobiology* 1980; 6: 56–59
6. Beasley C.M. Jr., Sanger T., Satterlee W. i wsp.: Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124 (1–2): 159–167
7. Beasley C., 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. 159–167
8. Beasley C., Tollefson G., Tran P., Satterlee W., Sanger T., Hamilton S.: Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996, 14, 111–123
9. Bernstein L., Ross R.K.: Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev.*, 1993; 15: 48–65
10. Biller B.M.K., Baum H.B.A., Rosenthal D.I., i wsp.: Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 692–697
11. Choinard G., Arnott W.: Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry* 1993; 38 (3): 89–95
12. Chojnowska A.: Schizofrenia i zespół psychoza-hiponatremia-polydipsja (PIP syndrome), opis przypadku, *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 1997; 3: 49–61
13. Claus A., Bollen J, De Cuyper H. i wsp.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 295–305
14. Claus A., Bollen J., De Cuyper H. i wsp.: Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic inpatients: a multicentre double-blind comparative study. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 295–305
15. Crawford A.M., Beasley C.M. Jr, Tollefson G.D.: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentration. American Psychiatric Association Annual Meeting, New York, 1996
16. Crawford A.M. i wsp.: The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophrenia Res*, 1997; 26: 41–54
17. Crenshaw T.L, Goldberg J.P, editors. *Sexual Pharmacology. Drugs that affect sexual functioning*. London: Norton, 1996
18. Dickson R.A. i wsp.: Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(3): 10–15
19. Dickson R.A., Glazer W.: Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophrenia Res* 1999; 35: 75–86
20. English K.M.: Testosterone and coronary artery disease: is there a link? *Q J Med.*, 1997; 90: 787–791
21. Ghardian A.M., Choinard G., Annable L.: Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 463–467
22. Glazer W.M. i wsp.: Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoneuroendocrinology*, 1985; 10: 345–350

23. Goff D.C. i wsp.: An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1998; 4: 296–304
24. Greenspan S.L., Oppenheim D.S., Klibanski A.: Importance of gonadal steroids to bone mass in men with hyperprolactinemic hypogonadism. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 526–531
25. Halbreich U., Rojansky N., Palter S., i wsp.: Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med*. 1995; 57: 485–491
26. Halbreich U., Shen J., Panaro V.: Are chronic psychiatric patients at increased risk for developing breast cancer? *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 559–560
27. Halbreich U., Palter S.: Accelerated osteoporosis in psychiatric patients: possible pathophysiological processes. *Schizophrenia Bull* 1996; 22(3): 447–454
28. Hamner M.B., Arvanitis L.A. i wsp.: Plasma prolactin in schizophrenia subjects treated with seroquel (ICI 204, 636). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32(1): 107–110
29. Kapur S., Zipursky R. i wsp.: Relationship between dopamine D-2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514–520
30. Keks N.A., Copolov D.L., Singh B.S.: Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 1987; 144: 1335–1337
31. Kleinberg D.L. i wsp.: Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 1: 57–62
32. Kulkarni J. i wsp.: A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia Res*, 1996; 20: 247–252
33. Lader M.: Some adverse effects of antipsychotics: prevention and treatment. *J Clin Psychiatry*, 1999; 60 (suppl 12): 18–20
34. Lindamer L.A., Lohr J.B. i wsp.: Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 1997; 33: 221–228
35. Marder S.R., Meibach R.C.: Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: (6): 802–835
36. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N.: Management of psychotropic-induced hyperprolactinaemia. *Clin Pharm* 1992; 11: 851–856
37. Meltzer H.Y., Goode D.J., Schyve P.M., i wsp.: Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1550–1555
38. Meltzer H.Y., Sachar E.J., Frantz A.G.: Serum prolactin levels in unmedicated schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1974; 31: 564–569
39. Newberry D., Wickham C., Hodgkinson H.M.: Relationships of height and weight to age in women in Norway and Great Britain and their relevance to osteoporosis. *J Clin Exp Gerontol* 1990; 12(4): 247–252
40. Nystrom E., Leman J., Lindquist O. i wsp.: Bone mineral content in normally menstruating women with hyperprolactinemia. *Hormone Res* 1988; 29: 214–217
41. Petty R.G.: Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophrenia Res* 1999; 35: 67–73
42. Peuskens J., Link C.G.C.: A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 265–273
43. Peuskens J.: Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-nation, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 712–716
44. Rao M.L., Gross G., Strelbel B., i wsp.: Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1994; 35: 151–163
45. Ribot C., Tremollieres F., Pouilles J.M.: The effect of obesity on postmenopausal bone loss and the risk of osteoporosis. *Adv Nutr Res* 1994; 9: 257–271
46. Riecher-Rössler A. i wsp.: Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophrenia Bull*, 1994; 20: 203–214

47. Rzewuska M.: Podstawy leczenia schizofrenii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1997; 2: 27–91
48. Schlechte J. i wsp.: A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 698–703
49. Seeman M.V.: The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 1996; 21: 123–127
50. Smith S.: Neuroleptic-associated hyperprolactinemia: can it be treated with bromocriptine? *J Reprod Med.*, 1992; 37: 737–740
51. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G.: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Magee R.D.
52. Tamminga C.A., Mack R.J., Granneman G.R. i wsp.: Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12 (Suppl 1): S29–S35
53. Tran P.V., Hamilton S.H. i wsp.: Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 5: 407–418
54. Turkington R.W.: Prolactin secretion in patients treated with various drugs. Phenothiazines, tricyclic antidepressants, reserpine and methyl dopa. *Arch. Intern. Med.* 1972; 130: 349–354
55. Van Kammen D., McEvoy J.P., Targum S.D., Kardatzke D., Sebree T.B.: Sertindole Study Group. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 124: 168–175
56. Vance M.L.: New directions in the treatment of hyperprolactinemia. *The Endocrinologist*, 1997; 7: 153–159
57. Verghese C., de Leon J., Josiassen R.C.: Problems and progress in the diagnosis and treatment of polydipsja and hyponatremia. *Schizophrenia Bull* 1996; 22: 455–464
58. Villeneuve A. i wsp.: Estrogens in tardive dyskinesia in male psychiatric patients. *Neuropsychobiology*, 1980; 6: 145–151
59. Wassermann U., Windgassen K.: Galactorrhea: subjective response by schizophrenic patients. *Acta Psych Scand* 1995; 91: 152–155
60. Zelaschi N.M., Delucchi G.A., Rodriguez J.L.: High plasma prolactin levels after long-term neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 900–901