

Leki psychotropowe a hyperprolaktynemia

Psychotropic-induced hyperprolactinemia

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wpływ poszczególnych leków psychotropowych na sekrecję prolaktyny ma ważne znaczenie kliniczne. Niejednokrotnie fakt ten stanowi przeciwwskazanie do podjęcia lub kontynuowania terapii. Z pośród leków psychotropowych najbardziej znany jest efekt leków przeciwpsychotycznych, ale też szereg innych może powodować wzrost poziomu prolaktyny. Właściwa ocena wpływu leków psychotropowych na wydzielanie prolaktyny jest trudna z uwagi na złożoność mechanizmów odpowiedzialnych za kontrolę sekrecji. W pracy omówiono wpływ poszczególnych klas leków psychotropowych na wydzielanie prolaktyny i konsekwencje kliniczne tej zależności. Duże różnice występujące nawet przy lekach tej samej klasy stwarzają możliwość wyboru odpowiedniej opcji terapeutycznej. *Geriatrics 2017; 11: 29-36.*

Słowa kluczowe: hyperprolaktynemia, psychofarmakoterapia, mechanizmy

Abstract

The effects of individual psychotropic medications on prolactin secretion have important clinical consequences, which can determine whether the therapy can be undertaken or continued. The effects of psychotropic medications on prolactin secretion have mostly been studied in relation to psychotic drugs, yet there is some evidence that a number of other medications can result in serum prolactin increase. The assessment this relationship is difficult due to complex control mechanisms that steer prolactin secretion. In this article the effect of individual psychotropic medications on prolactin secretion and its clinical consequences have been discussed. It was concluded that differences in medications within the same class occur, which has important implications for the selection of appropriate therapy. *Geriatrics 2017; 11: 29-36.*

Keywords: hyperprolactinemia, psychopharmacotherapy, mechanisms

Wstęp

Hyperprolaktynemia należy do zaburzeń endokrynologicznych, powodowanych szeregiem czynników. Jednym z nich mogą być leki, z których część powoduje istotne podwyższenie poziomu prolaktyny (PRL), niekiedy z towarzyszącymi objawami klinicznymi. Z pośród leków psychotropowych najbardziej znany jest efekt leków przeciwpsychotycznych, ale też szereg innych może powodować wzrost poziomu PRL. Leki psychotropowe nie są jedyną grupą kliniczną mogącą powodować wzrost poziomu PRL, tego rodzaju działania mogą mieć między innymi metoklopramid, alfa-metylodopa, werapamil, cymetydyna, ranitydyna,

niektóre z opiatów (morfina) i wiele innych. Związek stosowanej farmakoterapii z podwyższeniem poziomu PRL nie zawsze jest oczywisty z uwagi na złożone mechanizmy odpowiedzialne za wydzielanie prolaktyny. Prolaktyna (PRL) nazywana również hormonem laktotropowym jest polipeptydem syntetyzowanym i wydzielanym głównie przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki mózgowej. Komórki laktotropowe stanowią od 20 do 50% wszystkich komórek gruczołu, te z nich, które zlokalizowane są bardziej wewnątrz wykazują powinowactwo do dopaminy, natomiast położone zewnątrz do TRH, który stanowi jeden z wielu innych czynników regulujących

wydzielanie PRL [1]. Nazwa hormon laktotropowy wzięła się z obserwacji pobudzenia jego wydzielania pod wpływem stymulacji gruczołów sutkowych przez młode ssaki, co prowadziło do laktacji. Jednak przyjmuje się, że PRL pełni ponadto ponad trzysta innych biologicznych funkcji. Oprócz udziału w procesach reprodukcyjnych odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stałości środowiska wewnętrznego poprzez wpływ na system immunologiczny, regulację równowagi osmotycznej i procesu angiogenezy [2]. Przynadka mózgowa nie jest jedynym miejscem wydzielania prolaktyny. PRL jest wydzielana również przez hipokamp, łożysko, owodnie, endometrium, gruczoł piersiowy, ale też elementy układu immunologicznego, a zwłaszcza limfocyty [2].

Cały szereg czynników wpływa na wydzielanie PRL, zaliczyć do nich można między innymi wysiłek fizyczny, ekspozycję na czynniki stresogenne, sen, spożywanie posiłków, aktywność seksualną, poziom hormonów płciowych i wiele innych. Dodatkowo należy pamiętać, że wydzielanie PRL podlega kontroli rytmów biologicznych, zarówno dobowych jak i sezonowych [3]. Rytm okołodobowy jest zbliżony do rytmu wydzielania melatoniny i prawdopodobnie również zależy od aktywności jądra nadskrzyżowaniowego podwzgórza, przy czym ta zależność jest bardziej widoczna u kobiet [4]. Peptydy, hormony steroidowe oraz neuroprzekazniki stanowią podstawowe elementy biochemicznej regulacji wydzielania, część z nich wywiera efekt hamujący a pozostałe stymulujący. Wpływ ten może mieć charakter bezpośredni lub pośredni (modulujący) [5]. Wpływ leków na wydzielanie PRL odbywa się poprzez bezpośrednie działanie na układy neuroprzekazników zaangażowane w kontrolę sekrecji PRL. Kluczową rolę odgrywa układ dopaminergiczny i jak się zdaje, w mniejszym stopniu serotoninerdyczny. Dopamina wywiera bezpośrednie działanie hamujące na komórki laktotropowe przedniego płata przynadki. Działanie polega na łączeniu się z receptorem D2 zlokalizowanym w ścianie komórkowej komórki laktotropowej, powoduje to redukcję sekrecji PRL z komórki oraz zahamowanie ekspresji genów kontrolujących jej syntezę. Jednak cały szereg substancji (serotonina, GABA, estrogeny, opioidy) moduluje efekt dopaminowy [6]. Leki o działaniu blokującym receptory D2, w tym zwłaszcza leki przeciwpsychotyczne blokują mechanizmy hamujące wydzielanie PRL, prowadząc do zwiększenia jej poziomu [3]. Oprócz układu dopaminergicznego ważną rolę pełni też wspomniana już

serotonina. Leki, które podnoszą jej poziom lub są agonistami receptorów 5-HT wywołują sekrecję PRL, natomiast antagoniści 5-HT obniżają jej poziom [7]. Oprócz wpływu na regulację wydzielania PRL poprzez szlaki transmisji dopaminergicznej lub serotoninerdycznej leki mogą również działać bezpośrednio na komórki laktotropowe [8].

Hyperprolaktynemia (HPRL) wydaje się być częstym objawem ubocznym towarzyszącym zwłaszcza terapii lekami przeciwpsychotycznymi, jednak dokładna ocena nasilenia zjawiska jest trudna. Wydawać by się mogło, że pomiar poziomu PRL w surowicy powinien w sposób jednoznaczny wskazywać na obecność HPRL lub na jej brak. Tymczasem sprawa wcale nie przedstawia się tak prosto. Przede wszystkim wyłania się znaczna trudność w precyzyjnym określeniu wartości krytycznych dla rozpoznania hyperprolaktynemii (HPRL). Wartości fizjologiczne dla prolaktyny uzależnione są od szeregu czynników, wśród których można wskazać między innymi na płeć, u kobiet za prawidłowe przyjmuje się nieco wyższe wartości [9]. Wpływ rytmu okołodobowego, sezonowego (wyższe wartości w okresie wiosny i lata), fazy cyklu miesięcznego i wiek to kolejne z czynników o doniosłym znaczeniu. Wreszcie nawet przy zachowanej kontroli wszystkich znanych zmiennych (co w praktyce jest trudne) występują znaczne różnice osobnicze [3]. Szereg czynników stresogennych to dodatkowy istotny, a bardzo trudny do kontroli, element regulacji wydzielania PRL [9]. Powyższe czynniki sprawiają, że do powszechnie przyjętych wartości wskazujących na hyperprolaktynemię (HPRL) (ponad 20 ng/ml dla mężczyzn i ponad 25 ng/ml dla kobiet) należy podchodzić z ostrożnością. Zresztą w różnych badaniach dotyczących aspektów bezpieczeństwa prowadzonej farmakoterapii przyjmuje się bardzo szeroki zakres maksymalnych wartości, sięgający od 11 ng/ml (dla mężczyzn) do 50 ng/ml (dla kobiet).

Nie trzeba dodawać, że przy tak zróżnicowanych kryteriach rozpoznania HPRL ocena częstości jej występowania jest trudna do określenia. Dodatkowym problemem o dużej wadze klinicznej jest częste nierozróżnianie w opracowaniach epidemiologicznych HPRL asymptomatycznego z powodującym objawy kliniczne. Jest to jedna z przyczyn częstego pomijania tego zjawiska w terapii psychofarmakologicznej. Tymczasem problem może być poważny, bowiem HPRL może prowadzić do istotnych klinicznych konsekwencji [1]. Przy znacznym wzroście poziomu PRL (wartości powyżej

100 ng/ml) dość powszechnie występują różne formy hipogonadyzmu, mlekotok oraz zanik cyklu miesięcznego; przy średnich wartościach (51-75 ng/ml) skąpe i nieregularne miesiączki, a przy mniejszych stężeniach (31-50 ng/ml) skrócenie fazy lutealnej, obniżenie libido, problemy z płodnością. Dla wystąpienia objawów klinicznych znaczenie ma nie tylko poziom hormonu, ale również czas utrzymywania się podwyższonego jego stężenia. Przy dłuższej utrzymującej się HPRL typowo mogą pojawić się zaburzenia miesiączkowania, zmiany dermatologiczne (trądzik), bezpłodność, mlekotok, ginekomastia [10]. Dość często jednak pomimo podwyższonego poziomu PRL, nawet utrzymującego się przez dłuższy okres czasu nie stwierdza się wyraźnych objawów klinicznych [3].

Ocena efektów klinicznych długotrwałe utrzymującego się wyższego poziomu PRL nie jest jednoznaczna. Niektóre z badań wskazują na możliwy związek podwyższonego poziomu PRL z chorobami naczyń wieńcowych [11]. Najczęściej jednak wskazuje się na związek pomiędzy przewlekłe utrzymującym się HPRL a zaburzeniami seksualnymi, osteoporozą i nowotworami. Wpływ na regulację wydzielania hormonów płciowych poprzez hamowanie gonadoliberyny może prowadzić do hipogonadyzmu i zaburzenia cyklu miesięcznego. Obecność zaburzeń seksualnych jest szczególnie trudna do oceny u osób w wieku podeszłym, u których szereg z objawów, o których mowa może być traktowana jako uzasadniona procesem starzenia się. Niektóre z badań wskazują, że nawet relatywnie krótkotrwałe podwyższenie poziomu PRL może mieć wpływ na przyspieszenie procesu osteoporozy [12]. Osobne zagadnienie stanowi możliwy związek z chorobami nowotworowymi. Podnoszono związek z rakiem piersi, jednak jednoznaczna interpretacja tego faktu nie jest łatwa z uwagi na wysoką częstość schorzenia oraz częste jego występowanie w przebiegu schizofrenii [13]. Bardziej oczywisty wydaje się związek z guzami przysadki [14]. Z pośród leków przeciwpsychotycznych tzw. II generacji największą częstość występowania guzów przysadki obserwowano u osób leczonych risperidonem, który w najbardziej znaczący sposób podnosi poziom PRL. Ponadto istnieją pojedyncze doniesienia mówiące o zmniejszeniu się lub nawet zaniku guza prolaktynowego po zmianie neurotyku na taki, który nie powoduje podwyższenia poziomu PRL [15]. W sumie jednak związek poziomu PRL ze zwiększeniem występowania procesów nowotworowych jak dotąd nie został

potwierdzony przekonującymi dowodami [1].

Jak już wspomniano, zasadniczo wszystkie leki, szczególnie te o wyraźnym działaniu antagonistycznym w stosunku do receptora D2, mogą wpływać na wzrost poziomu PRL. Jednak wpływ ten jest bardzo zróżnicowany, co powinno być uwzględniane przy planowaniu i prowadzeniu terapii.

Leki przeciwpsychotyczne klasyczne (nazywane również lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji) (LPP)

Przy stosowaniu tej klasy leków regularnie obserwuje się wzrost poziomu PRL [9]. W praktyce wartości te rzadko przekraczają 100 ng/ml, a dwukrotne przekroczenie normy notuje się u ok. 1/3 leczonych. Ciekawą obserwacją jest postulowana u części osób poddanych długotrwałemu leczeniu swoista „tolerancja” na efekt neuroleptyczny w stosunku do sekrecji PRL, co może prowadzić w trakcie leczenia do normalizacji poziomu prolaktyny [16]. Wśród neuroleptyków „klasycznych” w zależności od struktury chemicznej cząsteczki notuje się dość wyraźne różnice w stosunku do wpływu na wydzielanie PRL.

Pochodne butylofenonu

Endokrynologiczne objawy uboczne związane z tą grupą leków to głównie zaburzenia cyklu miesięcznego, z zanikiem menstruacji włącznie, mlekotok, ginekomastia, zaburzenia seksualne i bolesność piersi, chociaż ich częstość występowania jest trudna do oceny, z uwagi na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych. Wzrost poziomu PRL występuje wkrótce po podaniu leku, szczególnie w formie iniekcji, u niektórych osób osiąga nawet dziesięciokrotny wzrost w stosunku do poziomu wyjściowego. Wzrost ten utrzymuje się jeszcze przez kilka tygodni po podaniu pojedynczej dawki leku [17].

Pochodne fenotiazyny

Podanie tak domięśniowe jak i doustne pojedynczej dawki leku z grupy fenotiazyn prowadzi do podwyższenia poziomu PRL w zakresie od dwóch do nawet dziesięciu razy. W trakcie dalszej terapii poziom PRL może nadal rosnąć [17]. Przyjmuje się, że zależny od dawki wzrost poziomu PRL dotyczy od 40 do 90% leczonych, przy czym w większym stopniu dotyczy to kobiet [18]. Wzrost poziomu PRL następuje już po kilku godzinach od przyjęcia pierwszej dawki leku i utrzy-

muje się w trakcie terapii. Nie ma przekonywujących danych świadczących o stopniowym obniżaniu się stężenia PRL w miarę stosowania leczenia fenotiazynami [8].

Pochodne tioksantenu

W przeciwieństwie do fenotiazyn przy kuracji flupentyksolem, lekiem z grupy tioksantenu, po dwu lub trzykrotnym zwiększeniu stężenia PRL w ciągu pierwszego miesiąca terapii, w kolejnych obserwuje się stopniową redukcję, a nawet uzyskanie normalizacji po okresie ponad 6 miesięcy leczenia [19].

Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji (LPPII)

Wprowadzenie leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPPII), nazywanych też neuroleptykami atypowymi, które odznaczają się większą swoistością wiązania z niektórymi podtypami receptorów dopaminowych, wiązało się z nadzieją na uniknięcie szeregu uciążliwych, a często groźnych objawów towarzyszących lekom starszym. Prawdą jest, że terapia tą grupą leków jest znacznie mniej uciążliwa dla pacjenta, jednak bynajmniej nie jest wolna od szeregu objawów ubocznych. Jednym z takich działań jest wpływ na poziom PRL. Ogólnie przyjmuje się, że ten wpływ jest jednak mniejszy w porównaniu z lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji („klasycznymi”) [20]. Nie dotyczy to naturalnie każdego z LPPII. W porównaniu z LPP pomiędzy poszczególnymi lekami zaliczonymi do grupy LPPII występują jeszcze bardziej zaznaczone różnice w stosunku do wpływu na wydzielanie PRL, które należy uwzględnić przy prowadzeniu terapii. Spośród nich niektóre mają wyraźnie mniejszy wpływ na PRL (aripirazol i kłozapina), a inne zdecydowanie stymulują jej wydzielanie (risperidon).

Risperidon

Risperidon powoduje najbardziej znaczące podwyższenie poziomu PRL z pośród wszystkich LPPII. Przewyższa tym efektem również niemal wszystkie (może za wyjątkiem sulpirydu) LPP [3]. Ponadto podwyższenie poziomu PRL w następstwie stosowania risperidonu można nazwać powszechnym, badania bowiem dowodzą, że dotyczy 72-100% leczonych, przy stosowaniu form o przedłużonym działaniu ten odsetek wydaje się być mniejszy (53-85%) [21]. W przypadku wpływu risperidonu na poziom PRL istotne znaczenie ma dawka leku, jednak w tym zakresie

występują znaczne różnice indywidualne. Możliwe jest wybitne podwyższenie poziomu PRL przy relatywnie niskich dawkach. Warto odnotowania jest i to, że wzrost poziomu PRL nie wiąże się z kliniczną poprawą stanu leczonych [22].

Paliperidon

Paliperidon jest głównym, aktywnym metabolitem risperidonu i dlatego nie powinno dziwić, że jego stosowanie zarówno krótkotrwałe jak i przewlekłe prowadzi do wzrostu poziomu PRL [23]. Efekt ten jednak wydaje się być nieco mniejszy w porównaniu z risperidonem i dlatego też zamiana leczenia z risperidonu na paliperidon może przynieść redukcję objawów niepożądanych. W badaniu Montalvo i wsp. (2013) po zamianie na paliperidon uzyskano znaczącą redukcję zaburzeń seksualnych, co było związane z redukcją poziomu PRL [24]. Zbliżone wyniki po zamianie leczenia z risperidonu na paliperidon uzyskano również w niektórych innych badaniach [25].

Amisulpryd

Stosowanie amisulprydu związane jest z wyraźnym wzrostem poziomu PRL. Interesujące jest, że wzrost ten jest w znacznym stopniu niezależny od stosowanej dawki i długości leczenia [26]. Jednak po odstawieniu leku obserwuje się relatywnie szybką stabilizację poziomu PRL [27].

Olanzapina

W następstwie stosowania olanzapiny można oczekiwać umiarkowanego wzrostu poziomu PRL, chociaż częstość zjawiska jest trudna do oszacowania i w zależności od badania waha się w granicach od zaledwie 6 do 60% [28]. Od wpływu na wydzielanie PRL nie są też wolne formy leku o przedłużonym działaniu. Z drugiej strony zamiana leczenia z LPPII podwyższającego poziom PRL (risperidon lub amisulpryd) na olanzapinę u około połowy badanych może prowadzić do wydatnego zmniejszenia a nawet normalizacji wartości [3].

Ziprasidon

Z kolei w większości badań dotyczących ziprasidonu wykazano niewielki odsetek osób z HPRL, a niektóre z nich sugerują możliwość stopniowej redukcji poziomu prolaktyny [3].

Sertindol

Inny przedstawiciel LPPII – sertindol nie wykazuje znaczącego wpływu na wydzielanie PRL.

Arypiprazol

Arypiprazol nie tylko nie zwiększa poziomu PRL, ale nawet, co wykazano w części badań, wykazuje tendencję do pewnej redukcji jej wydzielania. Najczęściej jednak obserwuje się brak wpływu niezależnie od stosowanej dawki leku [3]. Warto odnotowania jest to, że aripiprazol dodany do risperidonu lub olanzapiny może powodować obniżenie poziomu PRL, czasami nawet do wartości prawidłowych [29]. Według danych opublikowanych przez Li X i wsp. (1983) dodanie aripiprazolu do prowadzonej kuracji LPPII prowadzi do normalizacji poziomu PRL u blisko 80%, zalecaną dawką w tym wypadku jest 5 mg/dobę [30]. Interesujące jest to, że dodany do terapii aripiprazol jest znacznie bardziej efektywny w przypadku HPRL wywołanej stosowaniem risperidonu lub olanzapiny niż w odniesieniu do neuroleptyków benzaminowych (amisulprydu (LPPII) i sulpirydu (LPP) [31]. Nie zawsze jednak stosowanie aripiprazolu pozostaje bez wpływu na wydzielanie PRL. Również w grupie leczonej tym środkiem notuje się występowanie HPRL, jednak jedynie u kilku procent badanych [3].

Klozapina

Podobnie do aripiprazolu zachowuje się klozapina. Stosowanie jej zazwyczaj nie prowadzi do wyraźnych zmian poziomu PRL, co nie oznacza, że nie mogą wystąpić pojedyncze przypadki HPRL. Po zamianie leku podwyższającego poziom PRL na klozapinę można oczekiwać normalizację poziomu hormonu [32].

Kwetiapina

Kwetiapina w stosunku do PRL zachowuje się podobnie jak klozapina. Ponadto zamiana leczenia na kwetiapinę może prowadzić do obniżenia lub nawet stabilizacji PRL na poziomie w granicach normy [3]. Podobnie jak i przy innych LPPII możliwe jest też pojawienie się HPRL.

Ten krótki przegląd nasuwa pytanie dlaczego leki o w sumie zbliżonym mechanizmie działania (inhibicja transmisji dopaminergicznej) powodują tak zróżnicowany efekt w odniesieniu do wpływu na wydzielanie PRL. Przy próbach wyjaśnienia odmiennego wpływu poszczególnych leków przeciwpsychotycznych na

wydzielanie prolaktyny zwykle wskazuje się na dwie alternatywne hipotezy.

Pierwsza odwołuje się do różnic w wiązaniu z receptorem D2 pomiędzy poszczególnymi lekami. Cząsteczki o szybszej dysocjacji wywołują krótkotrwały efekt stymulujący na wydzielanie prolaktyny. Natomiast te o powolnej dysocjacji, do których należy risperidon, wywołują długotrwałą blokadę receptora D2 i przez to ich efekt na uwalnianie PRL będzie o wiele bardziej widoczny [33]. Dla weryfikacji tej hipotezy znaczące okazały się wyniki badań neurobiologicznych. Przy zastosowaniu PET Arakawa i wsp. (2010) wykazali wyraźną zależność pomiędzy stężeniem PRL a wiązaniem cząsteczki (leku) z receptorem D2 (ściślej D2R) w przysadce. Ponadto dowiedziono, że dla znaczącego wzrostu poziomu prolaktyny, spełniającego kryterium HPRL wymagane jest zajęcie 50% receptorów D2R w przysadce [34]. Jak wykazały jednak dalsze badania wielkość zajętych miejsc receptorowych konieczna do wywołania HPRL jest zróżnicowana w zależności od rodzaju leku przeciwpsychotycznego, przykładowo 68-70% dla risperidonu, 77% dla olanzapiny i 55% dla ziprasidonu [35]. Ponadto nie wydaje się, aby blokada receptorów dopaminowych była jedynym mechanizmem odpowiedzialnym za HPRL. Wprawdzie wydzielanie prolaktyny jest bezpośrednio kontrolowane przez włókna dopaminergiczne, ale niewątpliwym udział, przynajmniej neuromodulacyjny, mają też inne neuroprzekazniki.

Druga, alternatywna próba wytłumaczenia zróżnicowanego efektu leków przeciwpsychotycznych opiera się na różnicach w przenikalności poszczególnych cząsteczek przez barierę krew-mózg. Należy bowiem zauważyć, że przysadka mózgowa znajduje się poza tą barierą. Oznaczać to może, że te z pośród neuroleptyków, które wolniej przenikają przez barierę mogą bardziej intensywnie łączyć się z receptorami zlokalizowanymi w obszarze przysadki. Pośrednio na korzyść tej hipotezy przemawiają badania na zwierzętach, w których wykazano, że te z atypowych neuroleptyków, które powodują bardziej wyraźny wzrost PRL (risperidon i aminosulpryd) w większym stopniu łączą się z receptorami (D2) przysadki niż z receptorami struktur mózgowia (znajdującymi się wewnątrz bariery krew-mózg) [36].

Leki przeciwpsychotyczne nie są jedynymi środkami psychotropowymi mającymi wpływ na PRL. Kolejną szeroko stosowaną w leczeniu zaburzeń psychicznych grupą leków wywierających działanie na stopień wydzielania prolaktyny są leki przeciwdepresyjne.

Fakt, że HPRL wywołać mogą też środki o odmiennym od neuroleptyków mechanizmie działania dowodzi złożoności mechanizmów odpowiedzialnych za sekrecję PRL.

Szereg leków przeciwdepresyjnych o dominującej serotonergicznym aktywności, w tym inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), inhibitory monoaminooksydazy (MAO) i część leków przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych powoduje niewielkie podwyższenie poziomu PRL, zwykle niedające objawów klinicznych [37]. Znacznie większy wpływ leków przeciwdepresyjnych na sekrecję PRL ujawnia się wówczas, kiedy stosowane są one w łączonej terapii z neuroleptykami. Nawet wówczas, kiedy terapia neuroleptyczna nie powodowała HPRL, dodanie leku przeciwdepresyjnego niejednokrotnie prowadzi do wyraźnej zwwyżki poziomu, często powodującego już objawy kliniczne [38].

Z pośród leków przeciwdepresyjnych najczęściej wzrost poziomu PRL notowano w trakcie terapii SSRI, chociaż podwyższenie jej poziomu było zwykle niewielkie. Pomiędzy poszczególnymi związkami tej klasy leków występują różnice. Jednak nie ma pełnej zgodności, co do tego który lek ma najbardziej widoczne działanie. W niektórych badaniach wskazuje się na paroksetynę jako na lek, którego pojedyncza dawka znacząco stymulowała sekrecję PRL, podczas gdy efekt fluoksetyny oraz sertraliny nie różnił się statycznie od efektu placebo [39]. Jednak w innych badaniach wskazuje się na sertralinę jako SSRI o największym wpływie na wydzielanie PRL [40]. Rodzaj stosowanej terapii SSRI charakteryzuje się pewną swoistością w zakresie możliwych objawów ubocznych, których mediatorem jest PRL. I tak obniżenie libido, anorgazmia, bolesne miesiączki najczęściej towarzyszą stosowaniu paroksetyny. Z kolei fluoksetyna może powodować, oprócz obniżonego libido, zaburzenia ejakulacji oraz impotencję. Objawy te, podobnie jak i podwyższony poziom PRL ustępują wkrótce po odstawieniu leczenia i dotyczą zwykle nie więcej niż kilku procent leczonych [41]. Nie wszystkie leki przeciwdepresyjne wykazują wpływ na poziom PRL. Przykładem mogą być mirtazapina i bupropion, które nie zmieniają istotnie poziomu prolaktyny [42]. Trzeba jednak mieć świadomość, że dane dotyczące wpływu leków przeciwdepresyjnych na sekrecję PRL są często sprzeczne, a przede wszystkim nie ma zbyt wielu badań poświęconych temu problemowi. Dodatkowo dostępne doniesienia opierają się zwykle na niewielkich grupach badanych. Jedyne, co

wydać się nie wzbudzać większych wątpliwości, to stwierdzenie, że HPRL, szczególnie z towarzyszącą manifestacją kliniczną związana jest najczęściej z lekami trójpierścieniowymi oraz sertralina, paroksetyną i fluoksetyną [8].

Z innych leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych mających wpływ na sekrecję PRL można wymienić między innymi zalecane w stabilizacji nastroju lit, kwas walproinowy oraz karbamazepinę. Jednak raczej rzadko prowadzą one do HPRL, natomiast według niektórych autorów stosowanie kwasu walproinowego może nawet nieco obniżyć poziom prolaktyny. Wyniki badania litu nie są jednoznaczne, ale niektóre dane mogą wskazywać, że jego wpływ jest związany z czasem prowadzenia terapii. Przy terapii krótszej niż sześć miesięcy obserwowano wzrost PRL, natomiast przy stosowaniu długotrwałym spadek [8].

Interesująco przedstawia się zachowanie niektórych z leków przeciwlękowych. I tak dwaj przedstawiciele benzodiazepin klonazepam i diazepam mogą powodować pewne obniżenie poziomu PRL, zupełnie odmienna reakcja pojawia się po przyjęciu alprazolamu, którego pojedyncza dawka prowadzi do dwukrotnego wzrostu stężenia. W tym przypadku postuluje się zaangażowanie systemu GABA [43].

Wpływ poszczególnych leków psychotropowych na sekrecję PRL ma ważne znaczenie kliniczne. Niejednokrotnie fakt ten stanowi przeciwwskazanie do podjęcia lub kontynuowania terapii. Jak jednak przedstawiono, w tym z konieczności ograniczonym przeglądzie, nawet w ramach poszczególnych klas leków notuje się odmienny efekt na przysadkę mózgową. Stwarza to możliwości wyboru odpowiedniej opcji terapeutycznej. Ciekawą opcją zdaje się wykorzystanie właściwości niektórych z przedstawionych leków do redukcji HPRL wywołanej przez inne środki, przy jednocześnie zachowanym kierunku terapii.

Istotną przeszkodą dla rzetelnej oceny wpływu środków farmakologicznych na poziom prolaktyny jest złożoność mechanizmu regulacji tej ostatniej. Powyżej wskazano na trudności, jakie napotyka samo ustalenie wartości krytycznych dla HPRL. Bardzo wiele czynników, które w praktyce najczęściej nie są brane pod uwagę mogą znacząco modulować wpływ leków psychotropowych na wydzielanie PRL. Jako przykład można przytoczyć doniesienia, w których wskazuje się, że zarówno osoby aktualnie palące jak i byli palacze przyjmujący leki przeciwpsychotyczne wykazują podczas kuracji wyraźnie niższy poziom prolaktyny

niż osoby niepalące [3]. Odwołanie się w tym przypadku do redukcji poziomu neuroleptyku poprzez wpływ palenia na enzymy mitochondrialne (P450 1A2) stanowi tylko częściowe wytłumaczenie. Nie do końca rozstrzygniętym problemem jest ewentualna obecność HPRL u osób z zaburzeniami psychicznymi (głównie chodzi o zaburzenia psychotyczne) w okresie poprzedzającym początek leczenia farmakologicznego. Wprawdzie większość badań wskazuje, że pomiędzy osobami z zaburzeniami psychotycznymi przed podjęciem leczenia a grupą kontrolą nie notowano różnic [44], jednak pojawiły się również doniesienia wskazujące na nadreprezentację w tej grupie osób z podwyższonym poziomem prolaktyny jeszcze w okresie przed podjęciem terapii [45]. Fakt podwyższonego poziomu prolaktyny w tej grupie osób tłumaczy się dużą ekspozycją na czynniki stresogenne, które są uznawane za przyczyną stymulującą sekrecję PRL. Powyższe przykłady powinny powstrzymać od zbyt pochop-

nego, automatycznego wiązania HPRL ze stosowanym lekiem psychotropowym. Z kolei jak wskazano powyżej istnieją relatywnie duże możliwości doboru takiego sposobu leczenia, aby zminimalizować niekorzystny wpływ farmakoterapii na wydzielanie PRL.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń
Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Srebrniki 1; 80-282 Gdańsk
☎ (+ 48 58) 344 60 85
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: are there implications for clinical biochemistry? *Ann Clin Biochem.* 2010;47:292-300.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion: *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631.
3. Peuskens J, Pani L, Detraux J, et al. the effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs.* 2014;28:421-53.
4. Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN, et al. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL level – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1483-7.
5. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80:1523-631.
6. Fitzgerald P, Dinan TG. Prolactin and dopamine: what is the connection? A review article. *J Psychopharmacol.* 2008;22:12-19.
7. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Oakes M. 5-HT_{2a/2c} receptor blockade by amesergide fully attenuates prolactin response to d-fenfluramine challenge in physically healthy human subjects. *Psychopharmacol. (Berl)* 1996;126:24-30.
8. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:929-51.
9. Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol.* 2008;22:90-7.
10. Holt RI. Medical causes and consequences of hyperprolactinaemia. A context for psychiatrists. *J Psychopharmacol.* 2008;22:28-37.
11. Reuwer AQ, Twickler MT, Hutten BA. Prolactin levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:389-95.
12. O'Keane V, Meaney AM. Antipsychotic drugs. A new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:26-31.
13. Bushe CJ, Bradley AJ, Wildgust HJ, et al. Schizophrenia and breast cancer incidence. A systematic review of clinical studies. *Schizophr Res.* 2009;114:6-16.
14. Szarfman A, Toning J, Levine J, et al. Atypical antipsychotics and pituitary tumours: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 2006;26:748-58.
15. Arcari GT, Mendes AK, Sothorn RB. A risperidone-induced prolactinoma resolved when a woman with schizoaffective disorder switched to ziprasidone: a case report. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9:21-4.
16. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm.* 1992;11:851-6.
17. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O. Antipsychotics: impact on prolactin levels. *Expert Opin Pharmacother.* 2002;3:1381-91.

18. Meltzer HY, Busch DA, Fang VS. Serum neuroleptic and prolactin levels in schizophrenic patients and clinical response. *Psychiatry Res.* 1983;9:271-83.
19. Schlosser R, Grunder G, Anghelescu I. Long term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiol.* 2002;46:33-40.
20. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treated on monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophr Res.* 2013;145:116-9.
21. Doknic M, Maric NP, Britvic D. Bone remodeling, bone mass and weight gain in patients with stabilized schizophrenia in real-life conditions treated with long-acting injectable risperidone. *Neuroendocrinol.* 2011;94:246-54.
22. Lee BH, Kim YK. The relationship between prolactin response and clinical efficacy of risperidone in acute psychotic inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:658-62.
23. Bellantuono C, Santone G. Efficacy, tolerability and safety of paliperidone extended-release in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder. *Riv Psichiatr.* 2012;47:5-20.
24. Montalvo I, Ortega L, López X, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28:46-9.
25. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, Matsumoto H, Mikami K. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67:76-82.
26. Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Safety and tolerability of antipsychotics: focus on amisulpride. *Drug Health Patient Saf.* 2010;2:205-11.
27. Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, et al. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:92-6.
28. Conley RR, Kelly DL. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2005;42:51-60.
29. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:596-9.
30. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2013;8:e70179.
31. Paulzen M, Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10:149-51.
32. Breier AF, Malhotra AK, Su TP. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999;156:294-8.
33. Seeman P, Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanisms of action. *Can J Psych.* 2002;47:27-38.
34. Arakawa R, Okumura M, Ito H. Positron emission tomography measurement of dopamine D2 receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:1131-7.
35. Tsuboi T, Bies RR, Suzuki T. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:178-82.
36. Kapur S, Langlois X, Vinken P, et al. The differential effects of atypical antipsychotics on prolactin elevation are explained by their differential blood-brain disposition: a pharmacological analysis in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:1129-34.
37. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1050-7.
38. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic induced hyperprolactinemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs.* 2004;64:2291-314.
39. Cowen PJ, Sargent PA. Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5HT neurotransmission. *J Psychopharmacol.* 1997;11:345-8.
40. Petit A, Piednoir D, Germain ML. Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database. *Therapie.* 2003;58:159-63.
41. Emiliano ABF, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia. Rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacol.* 2004;29:833-46.
42. Foley KF, Kast RE. Review of evidence that posttransplantation psychiatric treatment commonly affects prolactin levels and thereby influences graft fate. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006;28:230-3.
43. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiol.* 1990;23:124-8.
44. Segal M, Avital A, Rojas M. Serum prolactin levels in unmedicated first-episode and recurrent schizophrenia patients: a possible marker for the disease's subtypes. *Psychiatry Res.* 2004;127:227-35.
45. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, et al. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:1342-4.