

# Hiperprolaktinemija pri antipsihotični terapiji

## Hyperprolactinemia in antipsychotic therapy

Matej Kravos, Ivan Malešič

**Povzetek:** Hiperprolaktinemija je pogosta posledica zdravljenja z antipsihotičnimi zdravili oseb z duševnimi motnjami. V raziskavi smo vključili 128 oseb (90 moških in 38 žensk) s psihotično motnjo, ki so vsaj mesec dni prejeli isto(a) antipsihotično(a) zdravilo(a). Koncentracijo prolaktina smo določali z enkratnim odvzemom krvi ob 8 uri zjutraj z reagentnim kompletom firme Abbott Laboratories. Preiskovanci so izpolnili vprašalnik o spolnosti, zdravstveno stanje pa je bilo ocenjeno s pomočjo lestvic. Večina preiskovancev (80,5%) je prejela eno antipsihotično zdravilo, največ olanzapin in risperidon. Povprečna vrednost prolaktina moških je bila 37,45mg/L in žensk 87,92mg/L. 71,09% preiskovancev je imelo zvišane vrednosti prolaktina, 30,47% celo nad 60 mg/L. Kot najmanj neugodna izbira glede hiperprolaktinemije so bili klopazapin, kvetiapin in olanzapin. Vrnjenih je bilo le 28,1% vprašalnikov preiskovancev in ocenjevalcev. Zaradi preskromnega odziva bolj podrobne analize ni bilo mogoče izvesti. Hiperprolaktinemija je pogost zaplet zdravljenja z antipsihotičnimi zdravili, vendar novejša atipična antipsihotična zdravila že omogočajo njen boljši nadzor. Predlagamo redne kontrole koncentracije prolaktina v serumu ob pojavu kliničnih znakov v fazi akutnega zdravljenja in zaradi ugotovljene pogostnosti vsaj 2 krat letno kontrolo pri tistih na vzdrževalni terapiji. Potrebne so še nadaljnje, bolj poglobljene raziskave na tem področju.

**Ključne besede:** hiperprolaktinemija, prolaktin, antipsihotično zdravilo, psihoza.

**Abstract:** Antipsychotic drugs in persons with mental illness frequently cause hyperprolactinemia. Our research has been done on 128 psychotic subjects (90 male and 38 female) who were on the same antipsychotic drug(s) for at least one month. On the Abbott Laboratories' reagent kit we have determined the prolactin concentration in serum from one blood draw at 8 o'clock in the morning. Subjects have filled the questionnaire about sexuality. For the evaluation of an overall functioning we have used psychiatric evaluation scales. The majority of subjects (80.5%) were medicated with one antipsychotic drug only, mostly on olanzapine and risperidone. The mean prolactin value was 37.45mg/L and 87.92mg/L in men and women, respectively. We have found increased prolactin levels in 71.09% of subjects, what is more, there were 30.47% of them with levels over 60 mg/L. Clozapine, olanzapine and quetiapine were the least problematic alternatives regarding hyperprolactinemia. Only 28.1% of questionnaires and scales were returned. We were unable to do a more precise analysis, because of a too moderate response. The newer atypical antipsychotic drugs give us a better control over hyperprolactinemia, one of most frequent side effects. We suggest regular serum prolactin level control in patients in the acute treatment phase and at least twice a year in those on maintenance antipsychotic therapy because of found out frequency. The further and more in-depth research is needed on the subject.

**Key words:** hyperprolactinemia, prolactin, antipsychotic drug, psychosis.

## 1 Uvod

### 1.1 Shizofrenija in ostale psihotične motnje

S pojmom shizofrenija danes pod isto streho opisujemo več kliničnih slik za katere se bo mogoče v prihodnosti izkazalo, da ne sodijo skupaj. Sedanja Mednarodna klasifikacija bolezni pozna naslednje tipe shizofrenije: paranoidno, hebefrensko, katatonično, nediferencirano, rezidualno, enostavno shizofrenijo in postshizofrensko depresijo (1). Prizadene od 0,5 – 1 % prebivalstva (2). Zdravljenje je dolgotrajno in se izvaja z antipsihotičnimi zdravili, izobraževanjem in psihoterapevtskimi ukrepi.

Nekateri psihotični simptomi se lahko pojavljajo izražajo samostojno ali v sklopu drugih duševnih motenj (npr. paranoidne blodnje, motnje razpoloženja s psihotičnimi simptomi in organske blodnjave motnje) (1).

Antipsihotična zdravila shizofrenije ne zdravijo, ker na simptome vplivajo supresivno (1).

Delimo jih na tipična in atipična, čeprav jasne ločitve v definiciji ni (2). Zaradi različnih mehanizmov delovanja se antipsihotična zdravila razlikujejo po svoji učinkovitosti in neželenih učinkih. Tako bolnik kot zdravnik pogosto spregledata težave povezane s hiperprolaktinemijo predvsem zaradi občutkov nelagodja pri pogovoru o spolnosti,

vendar zvišane koncentracije prolaktina v serumu lahko privedejo do resnih kratko in dolgoročnih posledic (4).

## 1.2 Prolaktin

### 1.2.1. Vloga prolaktina

Prolaktin je polipeptid sestavljen iz 198 aminokislin. Molekulska masa je približno 21500. Kljub svoji velikosti lahko prehaja hematoencefalno bariero. Strukturno je podoben rastnemu hormonu. Na sproščanje prolaktina vplivajo serotonin, tireolibelin (TRH), gonadoliberin (GnRH), histamin, nevrotenzin in endogeni opiat (5). Glavni zaviralni mehanizem je tonično zaviralno delovanje dopamina (6).

Izločanje se uravnava s hipotalamično kratko povratno zvezo (6). Sproža izločanje mleka iz mlečnih žlez, vpliva na delovanje spolnih žlez in, v živalskem svetu, na vedenje samic. Pri moških je odgovoren za nadzor spolnega nagona (5).

Referenčna koncentracija prolaktina v serumu je do približno 20 µg/L, ki je pri ženskah višja zaradi neposrednega vpliva estrogena na prolaktinske celice (6) in je odvisna od uporabljene metode določanja.

### 1.2.2. Hiperprolaktinemija

Vzroki za hiperprolaktinemijo so lahko telesni ali duševni stres, hipoglikemija, zmanjšana funkcija ščitnice, kirurški poseg, ciroza jeter, odpoved ledvic, epileptični napad, uživanje opiatov, draženje prsnih bradavic in čas nosečnosti ter dojenja (5).

Hiperprolaktinemija je najpogostejša endokrina motnja hipofizno – hipotalamične osi. Je funkcionalna motnja in lahko nastane kot posledica adenoma hipofize, primarne odpovedi ledvic ali uživanja antagonistov dopaminskih receptorjev (7). Čeprav akutno stresno stanje zviša raven prolaktina, pa se po dalj časa trajajočem stresu raven ponovno zniža (8). Posledice hiperprolaktinemije so opisane v razpredelnici.

#### Učinki hiperprolaktinemije:

Kronična hiperprolaktinemija lahko povzroča:

1. spolne motnje: zmanjšan libido, slabša spolna vzdražnost, motnje doživljanja orgazma, motnje erekcije
2. motnje reprodukcije: neredni menstrualni ciklusi, amenoreja, neplodnost, nižji nivo estrogena, nižji nivo testosterona, izostanek ovulacije, slabša gibljivost semenčic
3. prsi: galaktoreja, povečanje dojk, rak dojk
4. hipogonadizem: poškodbe srčnožilnega endotela
5. duševne motnje: sovražnost, depresija, motnje spomina, poslabšanje psihoz
6. zmanjšana kostna gostota in pojav osteoporoze (2, 9, 10, 11).

### 1.2.3. Hiperprolaktinemija in shizofrenija:

Pred uvedbo terapije z antipsihotičnimi zdravili so koncentracije prolaktina v serumu obolelih za shizofrenijo praviloma v fizioloških mejah in shizofrenija kot bolezen ne vpliva na izločanje prolaktina. Zviša jo šele delovanje antipsihotičnih zdravil. (4).

### 1.2.4. Hiperprolaktinemija in antipsihotična zdravila

Povezavo med hiperprolaktinemijo in antipsihotičnimi zdravili je leta 1974 prvi odkril Clemens (12). Odvisna je od odmerka in trajanja terapije z antipsihotičnimi zdravili zaradi različnih vezavnih sposobnosti antipsihotičnih zdravil na dopaminske D<sub>2</sub> receptorje hipofize (13).

Antipsihotična zdravila lahko sprožijo hiperprolaktinemijo samo z blokado D<sub>2</sub> receptorjev (14). Pojavi se šele, ko je zasedenih 55-79% D<sub>2</sub> receptorjev striatnega korpusa, medtem ko zasedenosti receptorjev v tuberoinfundibularnem traktu ni mogoče določati (15). Spodnja meja zasedenosti D<sub>2</sub> receptorjev za zdravljenje psihoz je še zmeraj 65% tako za tipična kot za atipična antipsihotična zdravila, ne glede ali so 5HT<sub>2A</sub> receptorji blokirani ali ne (16).

Tipična antipsihotična zdravila (npr. haloperidol, flufenazin, flupentiksol...) imajo nižjo disociacijsko konstanto od dopamina in se trdno vežejo na dopaminske D<sub>2</sub> receptorje (16). Ziprasidon, kvetiapin in klopazin ne povzročajo hiperprolaktinemije (17), medtem ko olanzapin manj kakor haloperidol in risperidon (18). Pomembno višje vrednosti so ugotovili pri ženskah (19).

Po enkratnem podterapevtskem odmerku haloperidola (0,5–1,5mg) se koncentracija prolaktina v serumu lahko zviša že v roku 1–2 ur in se povrne na normalo v 6 urah (15). Pri rednem uživanju pa ostane raven prolaktina zvišana. Stopnja je premo sorazmerna zasedenosti dopaminskih receptorjev nad 50% (20). Klopazin verjetno ne viša prolaktina, ker se šibko veže na D<sub>2</sub> receptorje (20-49% zasedenost) (21, 22).

Sulpirid je slabo topen v lipidih in težko prehaja hematoencefalno pregrado. Za doseganje zadovoljivega učinka in primerne blokade D<sub>2</sub> receptorjev je potrebno doseči relativno visoko koncentracijo le-tega v krvi. Ker se tudi hipofizni dopaminergični receptorji nahajajo izven hematoencefalne bariere so izpostavljeni višjim koncentracijam sulpirida. Podobno velja tudi za risperidon, ki ima visoko koncentracijsko razmerje plazma – možgani. Zato risperidon hitreje povzroči hiperprolaktinemijo kot npr. haloperidol, ki ima sicer večjo afiniteto do D<sub>2</sub> receptorjev, a lažje prehaja hematoencefalno pregrado (22).

Po prekinutvi zdravljenja z antipsihotičnimi zdravili ostane relativna hiposenzitivnost dopaminski receptorjev (23). Po ukinitvi dolgotrajnega zdravljenja se koncentracija prolaktina zniža na normalne vrednosti v 48 do 96 urah (6).

### 1.2.5. Hiperprolaktinemija in ostala zdravila

Nekateri triciklični antidepressivi in nekateri zaviralci ponovnega privzema serotonina s spodbujanjem serotoninskega učinka povzročajo hiperprolaktinemijo. Enak učinek s spodbujanjem dopaminergičnega sistema dosežejo opiodi, kokain in beta endorfini (2), vendar izločanje prolaktina lahko zvišajo tudi opiat, fenfluramin, estrogeni, amoksapin, metildopa in metoklopramid (24).

## 1.2.6. Hiperprolaktinemija in spolnost

Spolne motnje so pogosta tegoba v splošni populaciji, še posebno pri ljudeh z duševnimi motnjami. Raziskave o spolnih navadah in motnjah so, z izjemo o motnjah potence, pičle (25). Zdravljeni in nezdravljeni oboleli za shizofrenijo imajo manjšo željo po spolnosti in spolnem življenju v primerjavi z zdravimi (26). Oceno dodatno otežuje ločevanje med bolezenskimi znaki in neželenimi učinki zdravil.

Kljub temu pa je najpogostejši vzrok motenj spolnosti oseb s psihozo hiperprolaktinemija po antipsihotični terapiji (27). Motnje se pojavijo pri 80% zdravljenih z risperidonom (5,53mg/dan), olanzapinom (9,44mg/dan), klopazinom (115mg/dan) in haloperidolom (5,8mg/dan) (2) oziroma pri 50% zdravljenih s tipičnimi antipsihotičnimi zdravili, 67% z risperidonom in 27% z olanzapinom (28), 38% s haloperidolom in 18% s kvetiapiinom. Izrazitost spolnih motenj je odvisna od odmerkov (haloperidol, olanzapin, risperidon), vendar manj pri atipičnih antipsihotičnih zdravilih. Podatki se med seboj razlikujejo predvsem zaradi prevelikih metodoloških razlik (25).

## 1.2.7. Hiperprolaktinemija in spolni hormoni

Devetdeset odstotkov žensk z antipsihotično terapijo ima moten menstrualni ciklus, od teh jih je 50% amenoroičnih (15), vendar menstruacijske in ovulacijske težave bolnic s shizofrenijo niso posledica izključno hiperprolaktinemije zaradi terapije z antipsihotičnimi zdravili (29). Amenoreja in anovulacija se načeloma razvijeta pri koncentracijah prolaktina v serumu nad 60 µg/L (24) zaradi zavrtega sproščanja estrogena (2). Rizični faktorji za nastanek galaktoreje so terapija z antipsihotičnimi zdravili, predhodna nosečnost in zdravila proti zanositvi (24), vendar se ta ne razvije pri vseh bolnicah s hiperprolaktinemijo in obratno (2).

## 2. Namen raziskave

Namen raziskave je bil ugotoviti in opozoriti na problem razširjenosti pojava hiperprolaktinemije pri bolnikih zdravljenih z antipsihotičnimi zdravili, ki so v uporabi pri nas in s pomočjo vprašalnikov oceniti težo, opredeliti posledice, primerjati pojavnost po posameznih zdravilih in predlagati možne rešitve.

## 3. Materiali in metode

### 3.1. Vključitveni kriteriji

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije. V raziskavo so bili vključeni bolniki s shizofrenijo, paranoidnimi blodnjami, depresijo s psihotičnimi simptomi in organske blodnjave motnje na zdravljenju v bolnišnici in ambulantno vodeni bolniki. Vključili smo bolnike, ki so vsaj mesec dni prejeli isto(a) antipsihotično(a) zdravilo(a). V raziskavo niso bili vključeni bolniki po kirurških posegih, s cirozo jeter, odpovedjo ledvic, po epileptičnih napadih in uživalci opiatov. Privoljenje so podali ustno, ker so bile preiskave izvedene v okviru rednih kontrol.

### 3.2. Metode dela

Bolniki so izpolnjevali vprašalnik o spolnosti (Arizona Sexual Experiences Scale; od 1 – 6). Pri tistih, ki so vprašalnik vrnil, je bilo

zdravstveno stanje ocenjeno še po lestvicah Clinical Global Impressions (CGI; razpon od ni bolan = 1 do zelo hudo bolan = 7), Global Assessment Scale (GAS; razpon od bolnik potrebuje stalni nadzor = 1 do dobro funkcioniranje = 100) in prilagojeni obliki The Positive and Negative Syndrome Scale (PANNS) po vodilnih simptomih: pozitivni, negativni, afektivni in kognitivni (vsak v razponu od 1 – 7).

Odvzem krvi, za določitev koncentracije prolaktina v serumu, je bil enkrat v sklopu rednih klinično-biokemičnih pregledov. Odvzem krvi je bil po dogovoru izveden ob 8h zjutraj, praviloma je enako veljalo pri ambulantnih pregledih. Vzorce smo vzeli z vacutainer – sistemom Beckton – Dickinson. Pri centrifugiranju smo v krvnem serumu določili koncentracijo prolaktina takoj ali pa smo jih shranjevali do preiskave pri temperaturi -20°C največ 14 dni.

Koncentracijo prolaktina v serumu smo določili v našem laboratoriju z reagentnim kompletom IM<sub>x</sub> Prolactin na aparatu IM<sub>x</sub> firme Abbott Laboratories. Princip uporabljenega kompleta je encimskoimunski test na mikropelcih (Microparticle Enzyme Immunoassay – MEIA). Deklarirane referenčne vrednosti z navedeno metodo so: za moške 1,6 – 17,7 µg/L in za ženske 1,4 – 24,2 µg/L.

Ker se amenoreja in anovulacija ter večina kliničnih simptomov načeloma razvije pri vrednostih prolaktina v serumu nad 60 µg/L (24), smo dogovorno to mejo postavili kot kritično.

Podatki so bili analizirani in grafično predstavljeni s pomočjo programskega sistema, ki se nahaja v programu Microsoft Office Excel 2003. Izračunani so bili osnovni statistični podatki: frekvenca, srednja vrednost, mediana, standardni odklon, najnižja in najvišja vrednost ter izračunane pogostnost, specifičnost in občutljivost. Uporabljena sta bila parametrični Studentov t-test in  $\chi^2$ -test.

## 4. Rezultati

V raziskavo je bilo vključenih 128 preiskovancev, od tega 90 moških in 38 žensk, starih 19 do 77 let. Povprečna starost je bila 39,3 leta, in sicer 39,2 za moške in 39,6 za ženske.

Večina preiskovancev (80,5%) je prejela eno antipsihotično zdravilo, večina atipično, največ olanzapin oz. risperidon. Kombinacije antipsihotičnih zdravil so bile v večini primerov sestavljene iz tipičnega in atipičnega antipsihotičnega zdravila. Trije preiskovanci so prejeli 3 antipsihotična zdravila sočasno. Preiskovancev s kombinacijami je bilo premalo, da bi jih lahko delili v podskupine.

Povprečni odmerki antipsihotičnih zdravil so bili v sicer običajnih višinah predvidenih za zdravljenje psihoz, razen sulpirida, katerega povprečni odmerek je bil bistveno nižji, zadosten le za protitesnoben učinek. Odmerke smo primerjali tudi s preračunom na ekvivalent klorpromazina, da bi ovrednotili odmerke kombinacij antipsihotičnih zdravil. Odstopata nižji ekvivalent sulpirida ter risperidona in visok ekvivalent haloperidola. Uporabili smo lestvico, ki jo priporoča American Psychiatric Association (APA). V primerih kjer še ni

**Tabela 1: Razporeditev preiskovancev po terapiji in povprečni odmerki antipsihotičnih zdravil**

**Table 1: The patients disposition regarding antipsychotic drugs and mean doses**

| Odmerki (v mg)     | povprečni | SD    | najnižji | najvišji | ekvivalent klorpromazina* |
|--------------------|-----------|-------|----------|----------|---------------------------|
| Sulpirid (n=7)     | 171,4     | 75,6  | 50       | 300      | 285,7                     |
| Haloperidol (n=2)  | 37,5      | 31,8  | 15       | 60       | 1875,0                    |
| Klozapin (n=9)     | 338,9     | 143,1 | 150      | 600      | 677,8                     |
| Flufenazin (n=5)   | 13,9      | 15,4  | 2        | 40       | 695,0                     |
| Risperidon (n=27)  | 4,1       | 1,6   | 0,5      | 8        | 164,0                     |
| Kvetiapin (n=16)   | 415,6     | 148   | 200      | 600      | 554,1                     |
| Olanzapin (n=37)   | 11,7      | 6     | 5        | 30       | 468,0                     |
| Kombinacija (n=25) |           |       |          |          | 743,2                     |

\* preračunano po smernicah American Psychiatric Association (30)

**Tabela 2: Povprečne vrednosti prolaktina glede na terapijo in spol**

**Table 2: The mean prolactin values according to therapy and sex between different treatment groups**

|             | n- ž | P (SD) - ž   | n- m | P (SD) - m   | n - sk | P (SD) - sk |
|-------------|------|--------------|------|--------------|--------|-------------|
| sulpirid    | 3    | 149,2 (91,6) | 4    | 52,3 (33)    | 7      | 92,2 (75,4) |
| haloperidol | 1    | 50,5         | 1    | 95,1         | 2      | 72,8 (31,5) |
| klozapin    | 2    | 8,3 (0,5)    | 7    | 27,8 (12,7)  | 9      | 23,4 (13,9) |
| flufenazin  | 1    | 200          | 4    | 33,75 (10,6) | 5      | 67,0 (74,9) |
| risperidon  | 13   | 138,5 (47,8) | 14   | 48,5 (25,7)  | 27     | 88,5 (58,3) |
| ketiapin    | 7    | 33,3 (41,6)  | 9    | 20,9 (18,5)  | 16     | 26,3 (30,2) |
| olanzapin   | 8    | 48,3 (55,1)  | 29   | 24,3 (20,7)  | 37     | 29,6 (32)   |
| kombinacija | 4    | 90,1 (67,3)  | 21   | 52,1 (39,5)  | 25     | 59,0 (45,3) |

n = število preiskovancev v posamezni skupini, P = povprečna vrednost prolaktina v µg/L, SD = standardni odklon,

ž = ženske, m = moški, sk = skupaj

**Tabela 3: Razlike v serumskih vrednostih prolaktina med skupinami bolnikov zdravljenih z različnimi antipsihotičnimi zdravili**

**Table 3: The differences in prolactin serum values**

| t-test      | sulpirid | klozapin | risperidon | ketiapin | olanzapin | kombinacija |
|-------------|----------|----------|------------|----------|-----------|-------------|
| sulpirid    | /        | p<0,05   | NS         | p<0,05   | p<0,05    | NS          |
| klozapin    | p<0,05   | /        | p<0,001    | p<0,05   | NS        | p<0,001     |
| risperidon  | NS       | p<0,001  | /          | p<0,001  | p<0,001   | p<0,05      |
| ketiapin    | p<0,05   | p<0,05   | p<0,001    | /        | NS        | p<0,001     |
| olanzapin   | p<0,05   | NS       | p<0,001    | NS       | /         | p<0,01      |
| kombinacija | NS       | p<0,001  | p<0,05     | p<0,001  | p<0,01    | /           |

NS = ni statistično značilne razlike

**Tabela 4: Deleži zvišanih vrednosti prolaktina po posameznih antipsihotičnih zdravilih**

**Table 4: Percentage of increased prolactin values according to antipsychotic drug**

|             | N   | Z  | Z (%) | Z>60mg/L | Z>60mg/L ( %) |
|-------------|-----|----|-------|----------|---------------|
| sulpirid    | 7   | 6  | 85,71 | 4        | 57,14         |
| haloperidol | 2   | 2  | 100   | 1        | 50,00         |
| klozapin    | 9   | 4  | 44,44 | 0        | 0             |
| flufenazin  | 5   | 5  | 100   | 1        | 20,00         |
| risperidon  | 27  | 26 | 96,30 | 17       | 62,96         |
| ketiapin    | 16  | 7  | 43,75 | 3        | 18,75         |
| olanzapin   | 37  | 21 | 56,76 | 4        | 10,81         |
| kombinacija | 25  | 20 | 80,00 | 9        | 36,00         |
| vsi         | 128 | 91 | 71,09 | 39       | 30,47         |

N = število bolnikov zdravljenih s posameznim antipsihotičnim zdravilom, Z = število bolnikov z zvišano vrednostjo prolaktina, Z(%) = delež bolnikov z zvišano vrednostjo prolaktina, Z>60µg/L = število bolnikov z zvišano vrednostjo prolaktina nad 60µg/L, Z>60µg/L ( %) = delež bolnikov z zvišano vrednostjo prolaktina nad 60µg/L

natančno določenih razmerij smo upoštevali srednje vrednosti (30). Rezultati so prikazani v tabeli 1.

Povprečna vrednost prolaktina v serumu vseh moških je bila 37,45 µg/L, vseh žensk pa 87,92 µg/L. Pri vseh skupinah preiskovancev glede na antipsihotična zdravila so bile povprečne vrednosti prolaktina v serumu zvišane. Najvišje smo ugotovili pri preiskovancih zdravljenih s sulpiridom, risperidonom in haloperidolom. V primerjavi med spoloma sta vrednosti prolaktina v serumu preiskovank zdravljenih s sulpiridom in risperidonom z odstopanjem več kot dvainpolkrat višji kakor pri preiskovancih. Samo pri preiskovancih zdravljenih s haloperidolom, klopazinom in flufenazinom smo ugotovili višje zvišane koncentracije kot pri preiskovankah. Štiri preiskovanke so imele vrednosti prolaktina v serumu nad 200 µg/L. Posamezne koncentracije so prikazane v tabeli 2.

Posamezne koncentracije prolaktina v serumu smo primerjali med preiskovanci glede na vrsto antipsihotičnega zdravila. Preiskovancev zdravljenih s haloperidolom in flufenazinom nismo vključili v primerjavo zaradi premajhnih vzorcev. Razlike povprečnih hiperprolaktinemij med preiskovanci zdravljenimi s posameznimi antipsihotičnimi zdravili so tudi statistično pomembno različne (t-test) (tabela 3).

Zvišane vrednosti prolaktina v serumu je imelo 91 preiskovancev (71,09%). Najvišje deleže so imeli preiskovanci zdravljeni s sulpiridom, risperidonom in flufenazinom, najmanj pa tisti zdravljeni s kветiapinom. Tudi pri deležu preiskovancev, ki so imeli koncentracije prolaktina v serumu višje od 60 µg/L (30,47%) je bil ponovno najvišji delež pri zdravljenih s sulpiridom in risperidonom. Posamezni rezultati so prikazani v tabeli 4.

Deleži hiperprolaktinemij preiskovancev po posameznih antipsihotičnih zdravilih se statistično značilno razlikujejo med risperidon : kветiapin ( $p < 0,0001$ ), risperidon : olanzapin ( $p < 0,0001$ ), kветiapin : kombinacija ( $p < 0,018$ ) medtem ko med olanzapin : kombinacija ( $p < 0,056$ ), olanzapin : kветiapin ( $p < 0,371$ ) ter risperidon : kombinacija ( $p < 0,9$ ) ne. Ostalih kombinacij s  $\chi^2$ -testom ni mogoče primerjati zaradi premajhnih vzorcev.

Vprašalnik o spolnosti in oceno stanja po ocenjevalnih lestvicah CGI, GAS in PANSS je izpolnilo le 36 (28,1%) bolnikov, od tega 23 moških in 13 žensk. Vzorec je bil premajhen za statistično obdelavo. Od teh je imelo 26 (72,2%) preiskovancev zvišano vrednost prolaktina v serumu. Med skupinama preiskovancev, ki so imeli zvišano oz. referenčno koncentracijo prolaktina v serumu, v rezultatih ocenjevalnih lestvic CGI, GAS in PANSS ni bilo statistično pomembnih razlik. Veliko podatkov o spolnosti je bilo pomanjkljivih. Bolnišnični bolniki so imeli tudi manj možnosti za spolnost v primerjavi z ambulantno obravnavanimi bolniki.

Povprečna ocena po lestvici GAS za 25 preiskovancev je bila 58,6. Splošni klinični vtis (CGI) za 36 preiskovancev je bil povprečno ocenjen s 4,11. Podobni so bili tudi rezultati pri 36 preiskovancih za pozitivne (povprečje 2,86), negativne (povprečje 3,44), afektivne (povprečje 2,78) in kognitivne (povprečje 3,22) simptome. Neželene

učinke terapije, razen tistih povezanih s hiperprolaktinemijo, je imelo 15 (41,7%) preiskovancev.

Od 9 preiskovank jih je 5 imelo reden menstrualni cikel. Glede spolnih odnosov smo zbrali podatke za 28 preiskovancev od katerih jih je v tednu pred preiskavo imelo 8 (28,6%) spolne odnose (od 2 – 12 krat v tednu dni), medtem ko se jih je 6 (21,4%) samozadovoljevalo (od teh sta dva imela tudi spolne odnose). Na Arizona Sexual Experience Scale je 32 (88,9%) preiskovancev ocenilo, da je njihov spolni nagon v povprečju šibek (4,25), težko do zelo težko (4,5) se spolno vzburi, voljnost oz. erekcija sta slabi do zelo slabi (4,5), orgazem dosežejo težko do zelo težko (4,5) in da jih orgazmi skoraj ne zadovoljijo (3,75).

## 5. Razprava

Raziskavo smo izvajali leto dni. Na letni ravni je v bolnišnici obravnavanih okrog 250 oseb s psihotičnimi motnjami. Z vključitvenim kriterijem, da morajo bolniki vsaj mesec dni prejemati nespremenjeno terapijo, smo poskušali doseči dovolj stabilno raven učinkovine in zmanjšati vpliv morebitnega predhodnega antipsihotičnega zdravila. Pričakovano je večina preiskovancev prejela le eno antipsihotično zdravilo. V času izvajanja študije novejši zdravili ziprasidon in aripiprazol še nista imeli dovoljenja za uporabo.

Povprečni odmerki so v okviru priporočil in terapevtskih smernic za zdravljenje psihoz, le odmerki sulpirida so bili na ravni njegovega protitesnobnega delovanja. Višji odmerek haloperidola je bil predpisan preiskovancu z rezistentno obliko kronične duševne motnje. Povprečni odmerek risperidona je bil terapevtski, čeprav je bil njegov ekvivalentni klorpromazinski odmerek z odstopanjem najnižji. Nasprotno pa povprečen odmerek kombinacij ni odstopal od splošno uporabljane višine v klinični praksi.

Vrednosti prolaktina v serumu so bile zvišane pri vseh skupinah preiskovancev glede na antipsihotično zdravilo, kar je preseglo naša pričakovanja saj je večina prejela novejša atipična antipsihotična zdravila. Kot najbolj neugodni so se izkazali sulpirid, risperidon in kombinacije antipsihotičnih zdravil. Pri klopazinu, kветiapinu in olanzapinu smo ugotovili manjša zvišanja serumske vrednosti prolaktina. Najvišja zvišanja smo ugotovili pri preiskovankah zdravljenih s sulpiridom oziroma risperidonom, ki težko prehajata hematoencefalno pregrado in dosežeta relativno visoko blokado D<sub>2</sub> receptorjev tuberoinfundibularnega sistema.

Najnižje tveganje za povišane ravni prolaktina predstavljajo klopazin, kветiapin in olanzapin, čeprav so tudi med njimi statistično pomembne razlike v ravneh prolaktina.

Antipsihotična zdravila bistveno bolj zvišajo raven prolaktina pri ženskah kakor pri moških. Zvišanje je odvisno tudi od odmerka antipsihotičnega zdravila. Predpostavljamo, da so ženske tudi zato zdravstveno bolj ogrožene.

Več kot polovica preiskovancev zdravljenih s sulpiridom oz. risperidonom je imela vrednost prolaktina v serumu višjo od 60 µg/L.

To smo postavili kot laboratorijsko ločnico tveganja za pojav kliničnih znakov hiperprolaktinemije, saj se amenoreja načeloma pojavi pri koncentracijah nad 60 µg/L (15).

Ugotovili smo, da 7 antipsihotičnih zdravil oz. njihove kombinacije pri večini preiskovancev zviša koncentracijo prolaktina v serumu, vendar do različnih ravni, kar terapevta opozarja na nevarnost zapletov. Kljub temu pa daje možnost bolj preudarne odločitve, predvsem ob upoštevanju tudi drugih kriterijev za izbor najprimernejšega antipsihotičnega zdravila: ostali neželeni učinki, učinkovitost, oblika... Odzivnost prolaktina na terapijo z antipsihotičnimi zdravili je individualna in zahteva pozornost pri predpisovanju vseh preparatov. Čeprav je bil kветiapin eden od varnejših antipsihotičnih zdravil, saj sta bila delež in povprečna koncentracija prolaktina v serumu med najmanj zvišanimi, so imeli 3 preiskovanci višjo od 60 µg/L. Velja pa ponovno opozoriti na previdnost pri diferencialno diagnostičnem vrednotenju saj je, pri bolnikih zdravljenih z antipsihotičnimi zdravili vzrok za zvišano koncentracijo prolaktina v serumu lahko tudi sočasno obolenje.

Simptomi preiskovancev za katere smo imeli ocene so bili srednje izraženi kar pomeni, da je bilo v splošnem funkcioniranju nekaj težav (npr. malo prijateljev, motnje čustvovanja, depresivno razpoloženje ali nezaupanje v lastne sposobnosti...), vendar so bili preiskovanci na splošno sposobni za samostojno življenje z nekaj socialne pomoči. Kljub pomanjkljivim podatkom o spolnosti pa lahko sklepamo, da je spolno življenje oseb z antipsihotično terapijo manj kvalitetno in jih dodatno stigmatizira. Vzorec je bil premajhen, da bi lahko sklepali koliko je k temu prispevala terapija. Spolnost je bila zavrta pri preiskovancih na vseh antipsihotičnih preparatih.

Bolj poglobljene analize povezav neželenih učinkov s posameznimi zdravili ni bilo mogoče podati, zaradi preskromnega odziva preiskovancev in zdravnikov na anketo in ocenjevalne lestvice. Izpolnjenih in vrnjenih je bilo le nekaj več kakor četrtina vprašalnikov in ocenjevalnih lestvic. Morda sta spolnost ter hiperprolaktinemija za preiskovance in zdravnike nelagodni in diagnostično pozabljeni temi, čeprav prolaktin zvišujejo vsa antipsihotična zdravila. Ker je bila velika večina preiskovancev v času izvajanja študije v bolnišnici, je razumljivo, da so bile njihove spolne navade v tem obdobju omejene. Če je še pred 10. leti, ob uvajanju atipičnih antipsihotičnih zdravil veljalo prepričanje, da vsa tipična antipsihotična zdravila zvišujejo koncentracijo prolaktina v serumu in je zato nima pomena kontrolirati smo danes prepričani o nasprotnem. Z antipsihotičnimi zdravili povzročena hiperprolaktinemija ni več nerešljiv zaplet. Kvetiapin, olanzapin in klopazapin, ter glede na podatke iz literature tudi aripiprazol ter ziprasidon, so manj neugodna izbira. Pri tem pa je potrebno merjenje koncentracije prolaktina v serumu in nadzor nad pojavom posledic hiperprolaktinemije. Nadzor je toliko bolj pomemben, ker je zdravljenje z atipičnimi zdravili dolgotrajno, lahko traja tudi vrsto let. Prav tako bolniki pogosto opustijo predpisano terapijo, velikokrat prav zaradi neželenih učinkov. Verjetno sta marsikateri nepojasneni vznemirjenost in nasilnost, opredeljeni kot poslabšanje psihotičnega stanja, le posledici hiperprolaktinemije. Diferencialno diagnostično bi kontrola koncentracije prolaktina v

serumu v podobnih stanjih morda pomagala k hitrejši in predvsem manj boleči umiritvi simptomov.

## 6 Sklep

Z antipsihotičnimi zdravili pogojena hiperprolaktinemija predstavlja pogost klinični problem, s katerim se sreča večina zdravnikov družinske medicine in psihiatrov. Nepojasneni pojav vznemirjenosti in nasilnosti v akutnih fazah zdravljenja ter pojav motenj spolnosti in reprodukcije v fazah preprečevanja ponovitev psihotičnih epizod zahtevajo diferencialno diagnostično obdelavo. Dokler ni bilo možnosti uporabe novih antipsihotičnih zdravil se niti ni poskušalo spremljati s hiperprolaktinemijo povezanih stranskih učinkov antipsihotikov, ker ni bilo ustreznih zamenjav. Ugotavljamo, da se hiperprolaktinemija pri nekaterih bolnikih lahko spregleda ali neustrezno obravnava. Zato na osnovi dobljenih podatkov predlagamo redne kontrole koncentracije prolaktina v serumu zdravljenih z antipsihotičnimi zdravili ob sumih na pojav znakov hiperprolaktinemije in vsaj 2 krat letno pri tistih na vzdrževalni terapiji zaradi ugotovljene pogostnosti.

Nadalje je potrebna tudi bolj obsežna in poglobljena raziskava o vplivu in posledicah hiperprolaktinemije pri bolnikih zdravljenih z antipsihotičnimi zdravili.

## 7 Okrajšave

APA - American Psychiatric Association, cAMP - ciklični adenzin monofosfat, CGI - clinical global impressions, D - dopamin, GAS - global assessment scale, GnRH - gonadoliberin, 5HT - 5 hidroksitriptamin, PANSS - The Positive and Negative Syndrome Scale, TRH - tireoliberin.

## 8 Literatura

1. Žvan V. Shizofrenija, shizotipske in blodnjave motnje. V: Tomori M., Zihel S. Psihijatrija. Ljubljana: Litera picta, Medicinska fakulteta, 1999: 169-205.
2. Halbreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, Kahn LS. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. Psychoneuroendocrinology. 2003; 28 Suppl 1: 53-67.
3. Kores-Plesničar B. Antipsihotiki. V: Kores-Plesničar B. Osnove psihofarmakoterapije. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, 2007: 45-73.
4. Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. J Clin Psychiatry. 2002; 63 Suppl 4: 56-62.
5. Werder v. K. Prolactin (PRL). In: Thomas L. Labor und Diagnose. 6. Aufl. Frankfurt/Main; TH – Books Verlagsgesellschaft GmbH, 2005: 1472-1477.
6. Pfeifer M. Bolezni endokrinih žlez V: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3. izdaja. Ljubljana: Litera picta, 2005: 794-896.
7. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across

- comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 Suppl 2: 69-82.
8. Arana G, Boyd AE 3rd, Reichlin S, Lipsitt D. Prolactin levels in mild depression. *Psychosom Med*. 1977; 39:193-197.
  9. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res*. 1997; 26: 41-54.
  10. Ataya K, Mercado A, Kartaginer J, Abbasi A, Moghissi KS. Bone density and reproductive hormones in patients with neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 1988; 50: 876-881.
  11. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 761-766.
  12. Clemens JA, Smalstig EB, Sawyer BD. Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. *Psychopharmacologia*. 1974; 40:123-127.
  13. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 133-5.
  14. Green AI, Brown WA. Prolactin and neuroleptic drugs. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1988; 17: 213-23.
  15. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 Suppl 2:97-108.
  16. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 27-38.
  17. Goff DC, Posever T, Herz L, Simmons J, Kletti N, Lapierre K, Wilner KD, Law CG, Ko GN. An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18: 296-304.
  18. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17: 407-418.
  19. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther*. 2000; 22:1085-1096.
  20. Nordström AL, Farde L. Plasma prolactin and central D2 receptor occupancy in antipsychotic drug-treated patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18: 305-310.
  21. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Neuroendocrine responsiveness of the pituitary dopamine system in male schizophrenic patients during treatment with clozapine, olanzapine, risperidone, sulpiride, or haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 251: 141-146.
  22. Bowden CR, Voina SJ, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J. Stimulation by risperidone of rat prolactin secretion in vivo and in cultured pituitary cells in vitro. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 262: 699-706.
  23. Ettigi P, Nair NP, Lal S, Cervantes P, Guyda H. Effect of apomorphine on growth hormone and prolactin secretion in schizophrenic patients, with or without oral dyskinesia, withdrawn from chronic neuroleptic therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976; 39: 870-876.
  24. Hamner MB, Arana GW. Hyperprolactinemia in antipsychotic-treated patients. *CNS Drugs* 1998; 10: 209-222.
  25. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hernandez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Porras A. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther*. 2003; 29: 125-147.
  26. Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (suppl 17): 5-11.
  27. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*. 1999; 35 Suppl: S67-73.
  28. Knegtering H, Blijd C, Boks M. Sexual dysfunction and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine. *Schizophr Res* 1999; 35: 355-356.
  29. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, Schildkraut JJ, Green AI. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res*. 2002; 111: 11-20.
  30. Herz I, Lieberman RP, Lieberman LA, Marder SR, McGlashan TH, Wyatt RJ, Wang P. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. In: McIntyre, Charles SC. American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders Compendum 2002. Washington: American Psychiatric Association, 2002: 349-461.