

Zaburzenia wydzielania prolaktyny u chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji – risperidonem i olanzapiną

Prolactin secretion disturbances in schizophrenic patients treated with 2nd generation antipsychotics – risperidone and olanzapine

Anna Wyszogrodzka-Kucharska^{1,3}, Jolanta Kunert-Radek²,
Jolanta Rabe-Jabłońska³

¹Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi

Dyrektor: lek. med. W. Bieńkiewicz

²Klinika Endokrynologii UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kunert-Radek

³Klinika Chorób Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

Summary

Hyperprolactinemia is an elevation of prolactin level above the norm in two separate samples. Its prevalence is 0.4%. Hyperprolactinemia could be a side effect of treatment of schizophrenia with conventional and some of the second generation antipsychotics.

Aim. To compare the prevalence of hyperprolactinemia and its clinical symptoms in three groups: 1) patients with schizophrenia treated with risperidone, 2) those treated with olanzapine and 3) the control group.

Method. Participants in the study were 60 schizophrenic patients: 26 treated with risperidone, 34 with olanzapine and 38 healthy, non-medicated volunteers. In all subjects a fasting morning blood sample was obtained and analyzed for serum prolactin levels.

Results. Investigators did not establish any statistically significant difference in the prevalence of hyperprolactinemia diagnosed with laboratory tests in patients treated with different atypical neuroleptics. Hyperprolactinemia was established in 92.3% patients treated with risperidone and in 76.5% patients treated with olanzapine and in 2.6% subjects of the control group. Clinical symptoms of hyperprolactinemia were established only in a part of the subjects with hyperprolactinemia diagnosed with laboratory tests.

Słowa klucze: hiperprolaktynemia, leczenie przeciwpsychotyczne, schizofrenia

Key words: hyperprolactinemia, antipsychotic therapy, schizophrenia

Wstęp

Hiperprolaktynemię, zgodnie z zaleceniami większości badaczy, rozpoznajemy, gdy stężenie prolaktyny w surowicy krwi jest podwyższone w 2 kolejnych oznaczeniach

[1, 2]. Częstość występowania hiperprolaktynemii w populacji ludzi zdrowych szacuje się na 0,4%, natomiast w grupie kobiet z zaburzeniami funkcji układu rozrodczego stwierdzono ją istotnie częściej – u 9–17% badanych [1].

Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych powoduje zaburzenia syntezy oraz obrotu dopaminy, która jest głównym czynnikiem hamującym wydzielanie prolaktyny. Stężenie prolaktyny u chorych na schizofrenię, ale nieleczonych, pozostaje nadal sprawą dyskusyjną. Zdaniem niektórych autorów pacjenci ci mają wartości prolaktyny niższe niż u osób zdrowych [2], zdaniem innych – zbliżone do wartości u osób zdrowych [3].

Częstość występowania hiperprolaktynemii w grupie chorych na schizofrenię, leczonych klasycznymi neuroleptykami lub risperidonem, zgodnie z wynikami najnowszego badania Kinona i wsp. [4], wynosi 65,6% u kobiet i 42,4% u mężczyzn. Większość autorów uważa, że leczenie risperidonem powoduje większy niż terapia olanzapiną wzrost stężenia prolaktyny, a nasilenie wydzielania jest większe u leczonych kobiet niż u mężczyzn [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Nasilone prolaktynogenne działanie risperidonu jest spowodowane jego silnym powinowactwem do receptora D2 i spotęgowane działaniem na receptor 5HT₂, co dodatkowo wzmacnia wydzielanie prolaktyny. Chociaż czas półtrwania risperidonu wynosi 10,3 godziny, to potrzeba aż 66 godzin, aby zredukować o 50% powinowactwo leku do receptorów D2 w prążkowiu, zarówno u chorych na schizofrenię, jak i u zdrowych ochotników. Inne leki przeciwpsychotyczne II generacji znacznie szybciej dysocjują od receptora D2, stąd spowodowane przez nie podwyższenie wydzielania prolaktyny może być przejściowe i mniej nasilone.

Większość badaczy uważa, że leczenie olanzapiną powoduje niewielki, przejściowy wzrost stężeń prolaktyny, który jest porównywalny ze wzrostem po podaniu placebo. Podwyższenie stężenia prolaktyny jest znacznie mniej nasilone niż podczas leczenia haloperidolem czy risperidonem [7, 9, 10, 12, 13, 14]. Zjawisko to najprawdopodobniej związane jest z szerokim spektrum działania olanzapiny na receptory dopaminergiczne – D1, D2, D3, D4, oraz serotonergiczne – 5HT_{2A}, 5HT₃, 5HT₆, 5HT_{2C}. Wydaje się, że olanzapina ma mniejsze i bardziej wybiórcze powinowactwo do receptorów dopaminergicznych (głównie w zakresie szlaków mezolimbicznych) niż risperidon.

W badaniach Crawford i wsp. [10], z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, najwyższe wydzielanie prolaktyny dotyczyło pierwszych 2 tygodni leczenia olanzapiną, podobnie w cytowanym już wcześniej badaniu Tollefsona i wsp. [12]. Badacze zwracają uwagę, że w przeciwieństwie do risperidonu, prolaktynogenne działanie olanzapiny nie jest zależne od dawki leku, gdyż nawet przy dawkach 20–40 mg/dobę nie obserwowano zmienionych stężeń prolaktyny [14].

Nadmiar prolaktyny u kobiet powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu jajników, w dojrzewaniu pęcherzyków jajowych i luteinizacji. Objawia się to wtórnym brakiem miesiączki, występowaniem nieregularnych cykli miesięczkowych oraz brakiem owulacji. Częstym powikłaniem jest mlekotok, utrata libido, rzadziej występuje hirsutyzm. Wtórnie do hiperprolaktynemii powstaje hipoestrogenizm, wynikający z zaburzonego funkcjonowania osi podwzgórze–przysadka–gonady, co zwiększa ryzyko osteoporozy

[15]. U pacjentek z gruczolakami przysadki i hiperprolaktynemią stwierdza się ubytek kości, dotyczący części korowej – o 17%, oraz części beleczkowej o 15–30% [16].

U mężczyzn hiperprolaktynemia prowadzi do zmniejszenia objętości jąder, prostaty, ilości płynu nasiennego, spadku liczby plemników w 1 ml nasienia. Powoduje to utratę libido, często całkowitą impotencję i bezpłodność. Innym, rzadszym powikłaniem u mężczyzn jest ginekomastia lub mlekotok [17].

Cel pracy

1. Porównanie średniego stężenia prolaktyny w pojedynczym oznaczeniu u chorych na schizofrenię, leczonych risperidonem lub olanzapiną, i w grupie kontrolnej.
2. Porównanie częstości występowania hiperprolaktynemii (2 kolejne oznaczenia stężenia prolaktyny) u chorych na schizofrenię, leczonych risperidonem lub olanzapiną, i w grupie kontrolnej.
3. Ocena częstości występowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii w badanych grupach.

Grupy badane

Grupę chorych stanowiło 60 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej (wg ICD-10), w wieku 20–50 lat (średni wiek = $31,1 \pm 8,6$), w tym 36 kobiet (średni wiek = $31,0 \pm 8,6$) oraz 24 mężczyzn (średni wiek = $31,2 \pm 8,7$). Chorzy pozostawali w leczeniu ambulatoryjnym w Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i byli włączani do badania w sposób losowy.

Czas trwania choroby wynosił od 0,30 do 19 lat (średnio $4,0 \pm 4,0$ lata). Pacjenci byli leczeni risperidonem ($n = 26$) lub olanzapiną ($n = 34$). W grupie leczonych risperidonem było 16 kobiet (średnia wieku = $32,4 \pm 9,2$) i 10 mężczyzn (średnia wieku = $30,0 \pm 9,1$), wśród leczonych olanzapiną było 20 kobiet (średnia wieku = $29,8 \pm 8,1$) i 14 mężczyzn (średnia wieku = $32,0 \pm 8,7$). Średni czas leczenia w grupie chorych wynosił $20,3 \pm 15,5$ miesięcy, (risperidonem – $24,7 \pm 19,2$ miesięcy, olanzapiną – $17,0 \pm 11,3$ miesięcy). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ww. parametrach.

Grupę kontrolną stanowiło 38 zdrowych osobników, w wieku 20–49 lat (średni wiek = $31,7 \pm 8,0$), w tym 21 kobiet (średni wiek = $32,0 \pm 9,0$) oraz 17 mężczyzn (średni wiek = $31,4 \pm 6,8$). Osoby do grupy kontrolnej zostały dobrane pod względem płci, wieku, odpowiednio do grupy pacjentów.

Metody

W grupie chorych na schizofrenię:

- oznaczono stężenie prolaktyny w surowicy krwi, pomiar dwukrotny
- wykonano test z metoklopramidem (MCP).

W grupie kontrolnej stężenie prolaktyny w surowicy oznaczono tylko jeden raz, lecz w przypadku podwyższonego stężenia badanie powtarzano. Nie wykonywano testu z metoklopramidem.

Próbki krwi do badania pobrano z żyły odłokciowej, na czczo, o godzinie 9–9.30.

Stężenie prolaktyny mierzono u kobiet prawidłowo miesiączkujących pomiędzy 4 a 9 dniem cyklu. Oceny dokonano metodą chemiluminescencyjną, używając zestawów firmy DPC. W obliczeniach wykorzystano obydwa oznaczenia prolaktyny. Wartości prawidłowe stężenia prolaktyny w jednorazowym oznaczeniu mieściły się, zgodnie z normami laboratorium CSK UM w Łodzi, w przedziale od 2 do 23,5 ng/ml dla kobiet i od 1,75 do 16,5 ng/ml dla mężczyzn.

Ponadto ze wszystkimi badanymi przeprowadzono ustrukturyzowany wywiad w kierunku identyfikacji objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Kobiety pytano o nieregularne miesiączki i czas ich trwania, wtórny brak miesiączki i czas jego trwania, mlekotok, hirsutyzm, zaburzenia płodności. Od mężczyzn uzyskano dane dotyczące zaburzeń libido, zaburzeń potencji i ginekomastii.

Na wykonanie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Opracowanie statystyczne wyników

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) podano minimum i maksimum, obliczono średnią, medianę, odchylenie standardowe. Sprawdzone normalność rozkładów za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadku rozkładów różniących się w sposób istotny od rozkładów normalnych, na poziomie istotności $p = 0,05$, średnie porównano za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych. W razie niespełnienia założeń o normalności rozkładów lub danych w skali porządkowej, do porównania użyto testu U Manna-Whitneya.

Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej zbadano strukturę i częstości występowania danych klas. Do porównania grup oraz badania zależności zastosowano test χ^2 . Jeśli warunki stosowania testu χ^2 nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej do porównania dwóch częstości i badania zależności użyto testu dokładnego Fishera.

Wyniki

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie średniego wieku, rozkładu płci w badanych grupach oraz w czasie trwania leczenia przeciwpsychotycznego.

Średnie stężenie prolaktyny w pojedynczym oznaczeniu

Istotnie statystycznie częściej w jednorazowym oznaczeniu stwierdzono podwyższone średnie wartości prolaktyny w grupie leczonych risperidonem niż w grupie leczonych olanzapiną, zarówno u kobiet ($p < 0,001$), jak i u mężczyzn ($p < 0,05$) – tabela 1. Średnie stężenie prolaktyny było 2,5 raza wyższe w całej grupie leczonych risperidonem, w porównaniu z grupą leczonych olanzapiną, trzykrotnie wyższe w grupie kobiet i dwukrotnie w grupie mężczyzn.

Tabela 1

Porównanie średnich wartości stężenia prolaktyny w surowicy krwi pacjentów leczonych risperidonem i olanzapiną (pierwsze oznaczenie w ng/ml)

Grupa	Grupa chorych na schizofrenię					Grupa kontrolna					p
	zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		zakres		Me	$\bar{x} \pm SD$		
RIS	4,4	196,0	54,3	67,1	49,7	4,3	49,3	12,0	13,7	8,2	0,001
OLA	4,6	99,8	19,5	26,5	20,8						0,001
RIS kobiety	4,4	196,0	66,1	81,1	52,9	4,3	49,3	14,1	16,1	10,3	0,001
OLA kobiety	6,1	99,8	20,0	29,8	23,4						0,05
RIS mężczyźni	5,9	131,0	36,9	44,7	35,9	5,0	14,7	10,8	10,8	2,8	0,001
OLA mężczyźni	4,6	54,6	15,0	21,9	16,1						0,01
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns					RIS – OLA: p<0,001; kobiety p<0,001; mężczyźni p<0,05					

Zastosowano test t-Studenta oraz U Manna-Whitneya

Hiperprolaktynemia

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie częstości występowania hiperprolaktynemii (rozpoznanej na podstawie dwóch kolejnych pomiarów stężeń prolaktyny) między grupą leczonych risperidonem (u 92,3% badanych) a grupą leczonych olanzapiną (u 76,5% leczonych), także przy uwzględnieniu podziału na płeć, natomiast w grupie kontrolnej rozpoznawano ją wielokrotnie rzadziej (u 2,6% osób) – tabela 2, rys.1. Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że brak istotnej statystycznie różnicy między grupami lekowymi może wynikać ze stosunkowo ich małej liczebności.

Tabela 2

Porównanie częstości występowania prawidłowych stężeń prolaktyny i hiperprolaktynemii w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

	Norma				Hiperprolaktynemia				PS – K p
	PS		K		PS		K		
	n	%	n	%	n	%	N	%	
RIS	2	7,7	37	97,4	24	92,3	1	2,6	<0,001
OLA	8	23,5			26	76,5			<0,001
Kobiety RIS	1	6,3	20	95,2	15	93,8	1	4,8	<0,001
Kobiety OLA	6	30,0			14	70,0			<0,001
Mężczyźni RIS	1	10,0	17	100,0	9	90,0	0	0,0	<0,001
Mężczyźni OLA	2	14,3			12	85,7			<0,001
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns				RIS – OLA: ns; kobiety ns; mężczyźni ns				

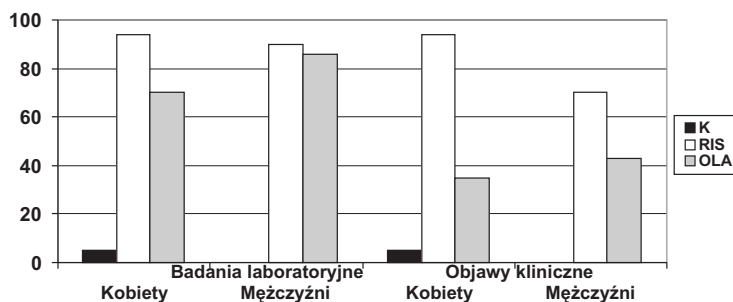
Zastosowano test Chi² oraz test dokładny Fishera

PS - grupa chorych na schizofrenię, K - grupa kontrolna

Objawy kliniczne hiperprolaktynemii

Do najczęstszych objawów klinicznych hiperprolaktynemii należą zaburzenia miesiączkowania i mlekokot u kobiet oraz zaburzenia popędu płciowego, potencji i ginekomastia u mężczyzn. Istotnie statystycznie częściej objawy kliniczne występowały w grupie leczonych risperidonem – u 84,6% pacjentów (u 93,8% kobiet i

u 70,0% mężczyzn), a w grupie leczonych olanzapiną – u 38,2% (u 35,0% kobiet i u 42,9% mężczyzn), istotnie statystycznie częściej u kobiet z grup leczonych risperidonem, w porównaniu z grupą kobiet leczonych olanzapiną ($p < 0,001$). Nie wykazano statystycznej różnicy pomiędzy wynikami kobiet i mężczyzn, leczonych tym samym lekiem – tabela 3.



Rys. 1. Porównanie częstości występowania hiperprolaktynemii wg wyników laboratoryjnych i objawów klinicznych w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

Tabela 3

Porównanie częstości występowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

	Norma				Hiperprolaktynemia				PS – K p
	PS		K		PS		K		
	n	%	n	%	n	%	N	%	
RIS	4	15,4	37	97,4	22	84,6	1	2,6	<0,001
OLA	21	61,8			13	38,2			<0,001
Kobiety RIS	1	6,3	20	95,2	15	93,8	1	4,8	<0,001
Kobiety OLA	13	65,0			7	35,0			<0,05
Mężczyźni RIS	3	30,0	17	100,0	7	70,0	0	0,0	<0,001
Mężczyźni OLA	8	57,1			6	42,9			<0,01
p	kobiety – mężczyźni: RIS ns; OLA ns				RIS – OLA: $p < 0,001$; kobiety $p < 0,001$; mężczyźni ns				

Zastosowano test χ^2 oraz test dokładny Fishera

PS - grupa chorych na schizofrenię, K - grupa kontrolna

Objawy kliniczne hiperprolaktynemii u kobiet

Istotnie statystycznie częściej wtórny brak miesiączki występował w grupie leczonych risperidonem, w porównaniu z grupą leczonych olanzapiną ($p < 0,05$) – u 43,8% kobiet leczonych risperidonem i u 10% leczonych olanzapiną. Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie w pozostałych objawach hiperprolaktynemii: zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączki, mlekotok, hirsutyzm – tabela 4.

Objawy kliniczne hiperprolaktynemii u mężczyzn

Zaburzenia potencji i popędu płciowego stwierdzono podobnie często u mężczyzn z grup leczonych risperidonem i olanzapiną (odpowiednio: u 80% vs 85,7%; 60,0% vs 64,3%). Ginekomastię stwierdzono tylko u leczonych risperidonem (u 40,0%). Przy

porównywaniu pozostałych objawów klinicznych hiperprolaktynemii nie wykazano istotnych statystycznie różnic (tab. 5).

Tabela 4

Porównanie częstości występowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii u kobiet w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

Grupa	Zaburzenia miesiączkowania		Nieregularne miesiączki		Wtórny brak miesiączki		Mlekokot		Hirsutyzm		Nieródka	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
K	1	4,8	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	19,0
RIS	13	81,3	6	37,5	7	43,8	6	37,5	4	25,0	8	50,0
OLA	14	70,0	13	65,0	2	10,0	3	15,0	1	5,0	10	50,0
K-RIS	p<0,001		p<0,05		p<0,01		p<0,01		p<0,05		ns	
K-OLA	p<0,001		p<0,001		ns		ns		ns		p<0,05	
RIS – OLA	ns		ns		p<0,05		ns		ns		ns	

Zastosowano test Chi² oraz test dokładny Fishera

Tabela 5

Porównanie częstości występowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii u mężczyzn w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

Grupa	Ginekomastia		Zaburzenia popędu płciowego		Zaburzenia potencji		Osłabienie potencji		Impotencja	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
M	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
RIS	4	40,0	6	60,0	8	80,0	7	70,0	1	10,0
OLA	0	0,0	9	64,3	12	85,7	9	64,3	3	21,4
M – RIS	p<0,05		p<0,001		p<0,001		p<0,001		ns	
M – OLA	ns		p<0,001		p<0,001		p<0,001		ns	
RIS – OLA	p<0,05		ns		ns		ns		ns	

Zastosowano test Chi² oraz test dokładny Fishera

Test z metoklopramidem

Za prawidłowy wynik testu uznaje się 2–5-krotne podwyższenie się stężenia prolaktyny w 60 min. od podania leku, a następnie jego stopniowe obniżenie się. Za nieprawidłowe wyniki testu uznano:

- podwyższenie się stężenia prolaktyny przekraczające sześciokrotnie wartość prawidłową
- brak zmian w wydzielaniu prolaktyny po podaniu metoklopramidu
- początkowe obniżenie się stężenia prolaktyny w 60 minucie testu, a następnie podwyższenie.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami leczonych risperidonem i olanzapiną w zakresie nieprawidłowych wyników testu z metoklopramidem (w grupie leczonych risperidonem – 84% wyników nieprawidłowych, w grupie leczonych olanzapiną – 73,5%) – tabela 6.

Tabela 6

Częstość prawidłowych i nieprawidłowych wyników testu z metoklopramidem w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną

	Prawidłowe		Nieprawidłowe		Porównanie	p
	n	%	n	%		
Ogółem	12	20,3	47	79,7	kobiety – mężczyźni	ns
Kobiety	6	17,1	29	82,9	RIS kobiety – mężczyźni	ns
Mężczyźni	6	25,0	18	75,0	OLA kobiety – mężczyźni	ns
RIS	4	16,0	21	84,0		
Kobiety	3	20,0	12	80,0	RIS – OLA	ns
Mężczyźni	1	10,0	9	90,0	kobiety – RIS - OLA	ns
LA	8	23,5	26	76,5	mężczyźni – RIS-OLA	ns
Kobiety	3	15,0	17	85,0		
Mężczyźni	5	35,7	9	64,3		

Zastosowano test χ^2 oraz test dokładny Fishera

Dyskusja

W przeprowadzonym badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy średnimi stężeniami prolaktyny w grupach leczonych risperidonem i olanzapiną. Średnie stężenie prolaktyny było 2,5 raza wyższe w całej grupie leczonych risperidonem, w porównaniu z grupą leczonych olanzapiną, trzykrotnie wyższe w grupie kobiet i dwukrotnie w grupie mężczyzn. Najwyższe średnie wartości prolaktyny wykazano u kobiet otrzymujących risperidon; niektóre z nich pięciokrotnie przekraczały wartości prawidłowe (>100 ng/ml). Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z piśmiennictwa. Z przeprowadzonych do tej pory badań wynika, że leczenie risperidonem powoduje większy niż terapia olanzapiną wzrost stężenia prolaktyny, a nasilenie wydzielania jest większe u leczonych kobiet niż u mężczyzn [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

W badaniu własnym uzyskano jednak inne wyniki; stwierdzono wprawdzie hiperprolaktynemię – rozpoznawaną na podstawie podwyższonych stężeń w dwóch kolejnych oznaczeniach, częściej u leczonych risperidonem niż u leczonych olanzapiną – u 92,3% pacjentów leczonych risperidonem (u 93,8% kobiet i 90,0% mężczyzn), ale także u większości (u 76,5% osób) leczonych olanzapiną (u 70,0% kobiet i 85,7% mężczyzn). Między wyodrębnionymi grupami pacjentów, leczonych tymi dwoma lekami, nie stwierdzono w tym zakresie istotnej statystycznie różnicy, co może jednak wynikać ze stosunkowo małej liczebności badanych podgrup. Uzyskane dane na temat częstości hiperprolaktynemii u leczonych risperidonem są bliskie danym podanym w opublikowanym w 2003 r. badaniu Kinona i wsp. (u 88,1%) [4]. Dane dotyczące występowania hiperprolaktynemii u leczonych olanzapiną są jednak wyższe niż w większości do tej pory przeprowadzonych badań, co może wynikać z tego, że w naszym badaniu oceniano pacjentów z istotnie dłuższym okresem leczenia tym lekiem [9, 10, 12, 13].

Przeprowadzony wywiad oraz ocena stanu somatycznego badanych pozwoliły na wykrycie szeregu objawów klinicznych hiperprolaktynemii. Istotnie statystycznie częściej wtórny brak miesiączki występował w grupie leczonych risperidonem, w porównaniu z leczonymi olanzapiną ($p < 0,05$), natomiast pozostałe objawy: zaburzenia miesiączkowania, nieregularne miesiączki, mlekotok, hirsutyzm były obecne równie często w obu grupach lekowych. Brunelleschi *wsp.* [8] stwierdzili objawy kliniczne hiperprolaktynemii u 23% kobiet leczonych risperidonem. Dickson *i wsp.* [18] twierdzą, że u 5 z 5 kobiet w okresie przedmenopauzalnym, leczonych risperidonem, występuje wtórny brak miesiączki (u 100%) oraz u 3 z 5 badanych w młodszym wieku – mlekotok (u 60%). Kleinberg *i wsp.* [19] nie potwierdzili tych doniesień; w ich badaniach pacjentek leczonych risperidonem wtórny brak miesiączki i mlekotok wykryto tylko u 9–12% (zależnie od wielkości stosowanej dawki leku).

Z wywiadu i wykonanych badań kwestionariuszowych uzyskano informacje dotyczące częstości występowania zaburzeń popędu płciowego, potencji i ginekomastii u mężczyzn. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami lekowymi w zakresie częstości występowania zaburzeń potencji i popędu płciowego. Zaburzenia potencji stwierdzono u 80% mężczyzn z grupy leczonych risperidonem i u 85,7% mężczyzn z grupy leczonych olanzapiną (osłabienie potencji u 70,0% i u 64,3%, impotencja u 10,0% i u 21,4%). Na zaburzenia popędu płciowego uskarżało się 60,0% mężczyzn z grupy leczonych risperidonem i 64,3% z grupy leczonych olanzapiną. Ginekomastia występowała tylko u leczonych risperidonem (u 40%). Warto przypomnieć, że hiperprolaktynemia jest tylko jedną z wielu przyczyn zaburzeń popędu płciowego u mężczyzn chorujących na schizofrenię, natomiast ginekomastia i mlekotok zależą bezpośrednio od niej. W badaniu Kleinberga *i wsp.* [19] zaburzenie popędu, potencji i ginekomastię stwierdzano istotnie rzadziej; wystąpiły one u 8–19% mężczyzn leczonych risperidonem (jednak istotnie częściej niż przy leczeniu placebo). Rzadsze rozpowszechnienie zaburzeń w tych badaniach jest prawdopodobnie związane z 8-tygodniowym okresem leczenia risperidonem, podczas gdy w naszym badaniu pacjenci byli leczeni znacznie dłużej. Podobnie należy interpretować wyniki badania Trana *i wsp.* i Kanedy *i wsp.* W badaniu Trana *i wsp.* [13], obejmującym 339 pacjentów chorych na schizofrenię, mających zaburzenia schizoafektywne lub schizofrenopodobne, leczonych risperidonem lub olanzapiną, stwierdzono, że dysfunkcje seksualne występowały znacznie rzadziej u osób przyjmujących olanzapinę. Zdaniem Kanedy *i wsp.* [20], ginekomastia występuje u około 2% mężczyzn leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, natomiast mlekotoku nie stwierdza się wcale.

Interesujące jest ustalenie, iż objawy kliniczne hiperprolaktynemii występowały istotnie statystycznie rzadziej niż hiperprolaktynemia stwierdzona laboratoryjnie; zjawisko to było szczególnie wyraźne w grupie leczonych olanzapiną, co wskazuje na konieczność monitorowania stężeń prolaktyny nawet jeśli nie ma symptomów klinicznych hiperprolaktynemii.

W literaturze brak jest danych na temat wyników testów czynnościowych, oceniających rezerwę wydzielniczą przysadki u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji. Jednym z takich testów jest test z metoklopramidem. Według różnych autorów za nadmierny przyrost prolaktyny po metoklopramidzie uważa się

wzrost ponad sześciokrotny, czy nawet dziesięciokrotny [1]. W przeprowadzonym badaniu w grupie pacjentów ze schizofrenią leczonych lekami przeciwpsychotycznymi II generacji test ten wypadł nieprawidłowo u 84% pacjentów leczonych risperidonem (u 80% kobiet i u 90% mężczyzn), a w przypadku leczonych olanzapiną – u 76,5% badanych (u 85% kobiet i u 64,3% mężczyzn). Uzyskane wyniki są zaskakujące. Wskazują, że hiperprolaktynemia czynnościowa dotyczy ponad 3/4 pacjentów leczonych risperidonem i prawie tyle samo leczonych olanzapiną. Być może wynika to ze stosunkowo małej liczebności ocenianych grup, a być może znaczenie ma jednak ocena dokonana nie po krótkotrwałej farmakoterapii (kilku tygodniach), lecz co najmniej po wielu miesiącach przyjmowania leków.

Wnioski

1. Średnie stężenie prolaktyny w pojedynczym oznaczeniu było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów leczonych risperidonem niż u leczonych olanzapiną, zarówno u kobiet ($p < 0,001$), jak i u mężczyzn ($p < 0,05$).
2. Nie wykryto istotnej statystycznie różnicy w częstości rozpoznawania hiperprolaktynemii na podstawie analizy dwóch wyników badań laboratoryjnych wśród pacjentów leczonych risperidonem (92,3%) i olanzapiną (u 76,5%).
3. Stwierdzono, że objawy kliniczne hiperprolaktynemii występowały rzadziej niż hiperprolaktynemia rozpoznana na podstawie badań laboratoryjnych.
4. Niektóre objawy kliniczne hiperprolaktynemii (wtórny brak miesiączki u kobiet i ginekomastia u mężczyzn) stwierdzono ponaddwukrotnie częściej u chorych leczonych risperidonem niż olanzapiną.
5. Nieprawidłowy wynik testu z metoklopramidem, wskazujący na hiperprolaktynemię czynnościową, uzyskano u większości pacjentów leczonych zarówno risperidonem (84%), jak i olanzapiną (u 73,5%).

Нарушения выделения пролактина у больных шизофренией, леченных противопсихотическими препаратами II генерации – респеридоном и оланзепином

Содержание

Гиперпролактемия диагностируется в том случае, когда концентрация пролактина в сыворотке крови повышена в двух очередных исследованиях. Частота появления гиперпролактемии в популяции здоровых людей встречается в 0,4%. Большинство классических нейролептиков, а также некоторых из противопсихотических лекарств II генерации приводят к росту выделения пролактина.

Задание. Сравнение частоты появления гиперпролактемии и ее клинических симптомов между тремя группами: 1. больными шизофренией, леченных рисперидоном; 2. больными, леченными оланзепином и 3. здоровыми лицами контрольной группы.

Метод. Исследованные группы насчитывали 60 больных шизофренией, из которых 26 лиц были лечены рисперидоном, а 34 больных – оланзепином, 36 здоровых людей не были ничем лечены. У всех исследованных два раза определено содержание пролактина, собран анамнез, относящийся к клиническим симптомам гиперпролактемии.

Результаты. Не обнаружено статистически достоверного различия в частоте появления гиперпролактемии, найденых при лабораторных исследованиях, среди пациентов, леченных рисперидоном (у 92,3%) и оланзепином (у 76,5%)/. С другой стороны, у больных, леченных противопсихотическими препаратами гиперпролактемия отмечена многократно чаще, чем в контрольной группе (у 2,6%). Клинические симптомы появлялись только у части исследованных с диагностированной, при лабораторных исследованиях, гиперпролактемией.

Störungen der Prolaktinsekretion bei Kranken an Schizophrenie, die mit Antipsychotika 2. Generation behandelt wurden - mit Risperidon und Olanzapin

Zusammenfassung

Hyperprolaktinämie wird diagnostiziert, wenn die Prolaktinkonzentration im Blutserum in zwei folgenden Untersuchungen erhöht ist. Die Häufigkeit der Hyperprolaktinämie in der menschlichen gesunden Population schätzt man auf 0,4%. Die meisten klassischen Neuroleptika und manche von antipsychotischen Mitteln der 2. Generation verursachen die Steigerung der Prolaktinsekretion.

Ziel. Vergleich der Häufigkeit von Hyperprolaktinämie und ihrer klinischen Symptome zwischen drei Gruppen: 1) Schizophreniekranken, die mit Risperidon behandelt wurden; 2) die mit Olanzapin Behandelten; 3) Gesunde aus der Kontrollgruppe.

Methode. Die untersuchten Gruppen bildeten: 60 Schizophreniekranken: 26 Personen, die mit Risperidon behandelt wurden und 34 Personen, die mit Olanzapin behandelt wurden, 38 gesunde, nicht behandelte Personen. Bei allen Untersuchten wurde zweimal die Prolaktinkonzentration bestimmt und eine Anamnese zu klinischen Symptomen und Hyperprolaktinämie durchgeführt.

Ergebnisse. Es wurde kein statistisch bedeutender Unterschied in der Häufigkeit der Hyperprolaktinämie entdeckt, die in den Laboruntersuchungen unter den Patienten diagnostiziert wurde, die mit Risperidon (bei 92,3%) und Olanzapin (bei 76,5%) behandelt wurden, aber bei Kranken, die mit antipsychotischen Mitteln behandelt wurden, wurde sie mehrmals häufiger als in der Kontrollgruppe diagnostiziert (bei 2,6%). Die klinischen Symptome traten nur bei einem Teil der Untersuchten mit der diagnostizierten Hyperprolaktinämie mit Hilfe der Laboruntersuchungen auf.

Les troubles de la sécrétion de la prolactine des schizophrènes suivant la thérapie de rispidone et d'olanzapine

Résumé

L'hyperprolactinémie est diagnostiquée quant la concentration de la prolactine dans le sérum est plus élevée au cours de deux analyses séparées. Chez les personnes saines la fréquence d'apparition de l'hyperprolactinémie est 0,4%. La plupart des neuroleptiques classiques et certains médicaments antipsychotiques de la II^{ème} génération causent l'accroît de la sécrétion de la prolactine.

Objectif. Comparer la fréquence d'apparition de l'hyperprolactinémie et de ses symptômes cliniques chez: 1) schizophrènes suivant la thérapie de risperidone, 2) schizophrènes suivant la thérapie d'olanzapine, 3) personnes saines du groupe de contrôle.

Méthode. On examine 60 schizophrènes dont 26 suivant la thérapie de risperidone et 34 – d'olanzapine, 38 personnes saines du groupe de contrôle. On examine deux fois le niveau de la prolactine chez toutes les personnes de ce trois groupe.

Résultats. Analyse des niveaux de la prolactine ne démontre pas de la prédominance de la fréquence d'apparition de l'hyperprolactinémie chez les patients suivant les thérapies des

neuroleptiques atypiques. L'hyperprolactinémie est observée chez 92,3% de patients suivant la thérapie de risperidone et chez 76,5% de patients suivant la thérapie d'olanzapine, tandis que on l'observe seulement chez 2,6 % de personnes saines. Les symptômes cliniques sont notés seulement chez certains patients.

Piśmiennictwo

1. Mah PM, Webster J. *Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis and management*. Semin. Reprod. Med. 2002; 20: 365–373.
2. Keks NA, Copolov DL, Kulkarni J, Mackie B, Singh BS, Mc Gorry P, Rubin RT, Hasset A, Mc Laughlin M, van Riel R. *Basal and haloperidol-stimulated prolactin in neuroleptic-free men with schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1990; 27: 1203–1215.
3. Rubin RT. *Prolactin and schizophrenia. Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press; 1987, s. 803–808.
4. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbriech U. *Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications and risperidone*. Psychoneuroendocrinol. 2003; 28: 55–68.
5. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. *Gonadal axis hormones in male schizophrenic patients during treatment with haloperidol and after switch to risperidone*. Psychopharmacol. 1999; 143: 270–272.
6. Kearns AE, Goff DC, Hayden DL, Daniels GH. *Risperidone associated hyperprolactinemia*. Endocr. Pract. 2000; 6: 425–429.
7. David SR, Taylor CC, Kinon B, Breier A. *The effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia*. Clin. Therapeutics 2000; 22, 9: 1085–1096.
8. Brunelleschi S, Zeppegno P, Riso F, Cattaneo CI, Torre E. *Risperidone-associated hyperprolactinemia: evaluation in twenty psychiatric outpatients*. Pharmacol. Res. 2003; 48: 405–409.
9. Beasley CM Jr., Hamilton SH, Crawford AM, Dellva MA, Tollefson GD, Tran PV, Blin O, Beuzen JN. *Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1997; 7(2): 125–137.
10. Crawford AMK, 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.
11. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbriech U. *Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative trials*. Psychoneuroendocrinol. 2003; 8: 69–82.
12. Tollefson GD, Beasley CM Jr., Tran PV, Street JS, Krueger JA, Tamura RN, Graffeo KA, Thieme ME. *Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial*. Am. J. Psychiatry 1997; 154: 457–465.
13. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CM Jr., Tollefson G. *Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders*. J.Clin. Psychopharmacol. 1997; 17: 407–418.
14. Karagianis JL. *High dose olanzapine and prolactin levels*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(10): 1192–1194.
15. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, Mc Arthur JW. *Decreased bone density in hyperprolactinemic women*. N. Engl. J. Med. 1980; 173(26): 1511–1514.
16. Klibanski A, Biller BMK, Rosenthal DI, Schoenfeld DA, Saxe V. *Effect of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988; 67: 118–117.

17. Buvat J, Lemaire A. *Hyperprolactinemia and sexual function in men*. Hormone Res. 1985; 22: 196–203.
18. Dickson RA, Dalby JT, Williams R, Edwards AL. *Risperidone-induced prolactin elevations in premenopausal women with schizophrenia (letter)*. Am. J. Psychiatry 1995; 152: 1102–1103.
19. Kleinberg D, Davis JD, Coster R, Van Baelen B, Brecher M. *Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone*. J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19 (1): 57–61.
20. Kaneda Y, Fuji A, Yamaoka T, Morimoto T. *Neither gynecomastia nor galactorrhea is a common side effect of neuroleptics in male patients*. Neuroendocrinol. Lett. 2000; 21: 447–451.

Otrzymano: 1.10.2004

Zrecenzowano: 24.11.2004

Przyjęto do druku: 17.06.2005

Adres: Anna Wyszogrodzka-Kucharska
Klinika Chorób Afektywnych
i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii UM
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10