

HYPERPROLAKTINÉMIA AKO NEŽIADUCI EFEKT LIEČBY NEUROLEPTIKAMI

MUDr. Miriam Lopatková, MUDr. Jiří Bezecný, MUDr. Ladislav Lauko

Psychiatrické oddelenie NsP Levoča

Neuroleptiká patria k často používaným liekom v psychiatrii. Ich indikačnou skupinou sú predovšetkým psychotické poruchy, ale často sú používané aj pri liečbe depresii, úzkostných stavov a porúch osobnosti. Vzhľadom na ich široké použitie je nutné mať na zreteli aj ich nežiaduce účinky a liekové interakcie. Práca je venovaná predovšetkým jednému z nežiaducich účinkov pri liečbe neuroleptikami, a tou je hyperprolaktinémia. Autori sledovali vzostup hladín prolaktínu pri užívaní rôznych neuroleptík.

Neuroleptiká patria vedľa anxiolytík a antidepresív k často používaným liekom v psychiatrii. Ich indikačnou oblasťou sú predovšetkým psychotické poruchy, ale často sú používané aj pri liečbe depresii, úzkostných stavov a porúch osobnosti. Keďže asi 30 percent populácie aspoň raz v živote trpí na rôzne viac či menej závažné psychické problémy a časť z nich kontaktuje psychiatra, je veľká pravdepodobnosť, že aj lekári iných odborov sa stretnú s pacientom nastaveným na neuroleptikum. Vzhľadom na veľké množstvo liekových interakcií a nežiaducich efektov vyvolávajú tieto lieky značný rešpekt. Dnes sa s vami chceme podeliť o skúsenosti s menej známym nežiaducim efektom podávania neuroleptík, *hyperprolaktinemiou* a jej dôsledkami pre pacienta.

Od začiatku 50. rokov minulého storočia, kedy bolo použité prvé neuroleptikum chlorpromazín, vznikli desiatky nových preparátov. Cieľom hľadania nových liekov bolo zvýšenie ich účinnosti a práve eliminácia nežiaducich efektov. Uvádžame tabuľkový prehľad u nás najčastejšie používaných neuroleptík (9) (tabuľky 1–3).

Prolaktín je hormón syntetizovaný a secernovaný predným lalokom hypofýzy. Ide o jednoduchý polypeptid skladajúci sa zo 199 aminokyselín. Je kódovaný génom na krátkom ramene 6. chromozómu.

Jeho sekrécia je riadená dvoma faktormi – PRF (prolactin releasing factor) a PIF (prolactin inhibiting factor). Ten posledný je stotožňovaný s dopamínom. V mozgu rozlišujeme tri hlavné dopaminergné dráhy, a to mezolimbický trakt, nigrostriálny trakt a tuberoinfundibulárny trakt (3). Blokáda posledných dvoch dráh je v podstate zodpovedná za značnú časť nežiaducich účinkov antipsychotík. Predmetom nášho záujmu bude posledný z nich. Neuroleptiká vyvolávajú blokádu dopamínových D2 receptorov, čím dochádza k zrušeniu účinku PIF a sekrécia prolaktínu stúpa.

Cieľovými orgánmi pre prolaktín sú predovšetkým gonády a mliečna žľaza. Prolaktín však ovplyvňuje priamo či nepriamo funkcie aj iných orgánov a tkanív. Za fyziologických podmienok hladina prolaktínu závisí od pohlavia, veku, neurohormonálnej aktivity hypothalamu, cirkadiálneho rytmu (7), u žien navyše od fázy menštruačného cyklu. Najvyššie hladiny prolaktínu pozorujeme za fyziologických podmienok u gravidných a dojčiacich žien.

U žien hladina prolaktínu dosahuje bežne hodnotu 25 ng/ml v období ovulácie. U mužov a u žien v postmenopauzálnom veku zvyčajne neprevyšuje 17 ng/ml (8).

Popri nedostatku dopamínu v tuberoinfundibulárnej oblasti zvýšenú sekréciu prolaktínu stimulujú aj noradrenalin, serotonin, TRH, GnRH, prostaglandíny, cholecystokinín, histamín a opioidy. Okrem uvedených substancií k nárastu sekrécie prolaktínu vedie dráždenie bradaviek pri dojčení alebo sexuálnej aktivite, tiež fyzický a psychický stres a aj REM-fáza spánku.

Hyperprolaktinému vyvolávajú aj niektoré lieky, prehľad je uvedený v nasledujúcej schéme:

Tabuľka 1. Neuroleptiká I. generácie – bazálne neuroleptiká

generický názov	priemerná denná dávka (mg)	firemný názov	polčas eliminácie (hod)
chlorpromazín	300–450	Plegomazín, Chlorazín	15–30
levopropmazín	300–450	Tisercin	17
tioridazín	300–450	Thioridazín, Melleril	30
chlorprothixen	300–450	Chlorprothixen	8–12
flupenthixol	3–10	Fluanxol	30
zuclopenthixol	10–50	Cisordinol	24–31

Tabuľka 2. Neuroleptiká I. generácie – incizívne neuroleptiká

generický názov	priemerná denná dávka (mg)	firemný názov	polčas eliminácie (hod)
perfenazín	24–32	Perfenazín	8–16
prochlorperazín	300–450	Prochlorperazín	7
melperon	75–200	Buronil	3
haloperidol	5–10	Haloperidol	13–30

Tabuľka 3. Neuroleptiká II. generácie (tzv. „atypické“ neuroleptiká)

generický názov	priemerná denná dávka (mg)	firemný názov	polčas eliminácie (hod)
clozapín	300–450	Leponex	12
risperidon	4–6	Risperdal	3
olanzapín	15–20	Zyprexa	15
quetiapín	300–750	Seroquel	7
zotepín	200–300	Zoleptil	13–16
sulpirid	300–1200	Eglonil, Dogmatil	8
amisulpirid	300–600	Solian	2–3
sertindol	12–20	Serolect	24–200
ziprasidon	80–160	Zeldox	5–10

Príčiny hyperprolaktinémie:

Vplyv liekov

- a) lieky vyvolávajúce blokádu dopamínových receptorov
 - neuroleptiká
 - tricyklické antidepresíva
- b) lieky s vplyvom na syntézu a obrat dopamínu
 - alfa-metyl-DOPA, karbidopa
 - rezerpín.

Stručne uvedieme ostatné príčiny hyperprolaktinémie:

1. Hormonálne aktívne nádory, ako sú napr. adenomy hypofýzy, nádory s ektopickou sekréciou (pľúca, obličky, maternica).
2. Neurohormonálne poruchy: patrí sem lézia hypothalamu alebo spojov hypothalamu a hypofýzy, pokles sekrécie PIF (dlhodobá laktácia, fyzický a psychický stres), hypothyreóza (zvýšená sekrécia TRH), hyperestrogenizmus (perorálna antikoncepcia).
3. Iné stavy asociované s hyperprolaktinémiou: syndrom polycystických ovárií, renálna insuficiencia, hepatálna insuficiencia, primárna hypothyreóza, poranenie hrudnej steny.

Následky hyperprolaktinémie

Ženy:

- narušenie pulznej sekrécie GnRH
- pokles sekrécie LH a FSH
 - anovulačné cykly
 - dysmenorea
- pokles steroidogenézy
 - dysfunkcia mukózy genitálu
 - kardiovaskulárne ochorenia
 - osteoporóza
- galaktorea 10–50 %
- subfebrilita.

Jedným z najvýznamnejších dôsledkov zvýšenej hladiny prolaktínu je narušenie pulznej sekrécie GnRH, ktorý stimuluje sekréciu LH (luteinizačného hormónu) a FSH (folikulostimulačného hormónu). Okrem toho pozorujeme aj absolútne zníženie hladín LH a FSH so vznikom anovulačných cyklov a s dysmenoreou, oligomenoreou až amenoreou (5).

Ďalším dôsledkom hyperprolaktinémie je pokles steroidogenézy. K rizikám dlhodobého hypoestrogenizmu u žien patrí oslabenie ochranných funkcií mukózy genitálu so zvýšenou náchylnosťou na infekcie a k často pozorovanému pruritu vulvy. Ďalším dôsledkom poklesu hladiny estrogénov je zvýšené riziko ochorení kardiovaskulárneho aparátu a osteoporózy (6). Menej pravidelnou komplikáciou, ktorá nesúvisí priamo s hladinou sérového prolaktínu, je galaktorea, ktorú pozorujeme u 10–50 % žien, liečených neuroleptikami.

Muži:

- pokles sekrécie LH a FSH
 - erektilná dysfunkcia
 - oligozoospermia

- pokles hladiny testosterónu
 - osteoporóza
- galaktorea 5 %
- gynekomastia
- oneskorená puberta (u oboch pohlaví).

U mužov najmarkantnejším následkom hyperprolaktinémie je pokles libida a výskyt erektilnej dysfunkcie (1), resp. porucha ejakulácie. Naruší sa tvorba gamét. Dlhodobé zníženie hladín testosterónu sa odrazi predovšetkým na sklone k osteoporóze. Galaktorea sa objaví asi u 5 % mužov liečených neuroleptikami. Ešte zriedkavejšie sa u mužov vyskytuje gynekomastia (4).

Stále je diskutovaný možný vplyv dlhodobého podávania neuroleptík na rozvoj karcinómu prsníka u ľudí, zatiaľ čo u laboratórnych zvierat je tento vplyv jednoznačne preukázaný.

Je treba sa zmieniť aj o facilitujúcom vplyve hyperprolaktinémie na rozvoj závažnej komplikácie dlhodobej liečby neuroleptikami, a to o farmakogénnom parkinsonizme a jeho malígne (v zmysle ťažkého zníženia kvality života) chronickej forme tzv. tardívnej dyskínezy (2), ktoré sa prejavujú narušením funkcie extrapyramídového motorického systému.

Naším cieľom bolo zistiť vplyv kvality použitého neuroleptika na výslednú hladinu sérového prolaktínu. Pri jej stanovení bola použitá metodológia MEIA. Použité boli sety firmy Abbot a prístroj IMX. Prvá vzorka bola odobieraná u pacientov prijatých na oddelenie bez ohľadu na to, či v ambulantnej liečbe im boli podávané nejaké neuroleptiká. Pokiaľ áno, bola zaznamenaná ich kvalita a dávka. Druhý odber bol opakovaný za rovnakých podmienok (dodržanie rovnakej hodiny odberu, u žien dodržanie odstupu rovného explorovanej dĺžky menštruačného cyklu, u mužov približne po 4 týždňoch od prvého odberu). Keďže väčšina pacientov užívala neuroleptiká už pred prijatím, prvé vyšetrenie zachycovalo frakciu na predchádzajúce neuroleptikum, druhý odber zmenu sérovej prolaktinémie po nastavení na druhé neuroleptikum.

Do štúdie bolo zaradených celkom 27 pacientov, z toho 17 žien a 10 mužov. Priemerný vek bol v skupine žien 42 rokov a v skupine mužov 37 rokov (tabuľky 4, 5, 6). Tabuľka 4 porovnáva hladiny prolaktínu u žien a mužov zvlášť a taktiež spolu, pred nasadením neuroleptika a po štyroch týždňoch liečby neuroleptikom. Tabuľka 5 sleduje nárast hladín prolaktínu u prvonastavených pacientov.

Literatúra

1. Aisenberg D, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 137–141.
2. Glaser WM, et al. Estrogen replacement and tardive dyskinesia. *Psychoendocrinology*, 1985; 10: 345–350.
3. Hynie S. *Psychofarmakologie v praxi*. Galen, 1995: 139–167.
4. Chardian AM, Choiunard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J New Ment Dis*, 1982; 170: 463–467.
5. Lindemer LA, Lohr JB, et al. Gender, estrogen, and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 1997; 33: 221–228.

Tabuľka 4. Hladiny na začiatku a na konci liečby všeobecne

	muži	ženy	spolu
počet pacientov	10	17	27
priemerný vek	37	42	40
prolaktín pri vstupe (ng/ml)	28	67	51
prolaktín s 4 T odstupom	38	83	63
hladina prolaktínu: ženy – norma: 1,9–25 ng/ml, muži – norma: 2,5–17 ng/ml.			

Tabuľka 5. Prvonastavení pacienti – sledovanie hladín prolaktínu meraných v ng/ml

	muži	ženy	spolu
PRL pred nastavením	6,8	73,5	56
PRL po nastavení	27,2	90,5	74
percentuálny nárast	300	23	32

Tabuľka 6. Porovnanie jednotlivých skupín farmák, hladiny merané a zaznamenávané v ng/ml

nastavení na:	pred	po	% nárast
klasické NL	32	60	87
Zyprexa	82	103	25
Leponex	10	32	220
Risperdal	76	84	10

Za povšimnutie stojí vysoký nárast hladín prolaktínu u prvonastavených pacientov mužského pohlavia. V tabuľke 6 uvádzame vybrané antipsychotiká a ich vplyv na vzostup hladín prolaktínu pri ich užívaní. Veľký percentuálny rozdiel nárastu hladín prolaktínu medzi atypickými neuroleptikami dávajú autori skôr do súvislosti s malým množstvom pacientov zaradených do sledovania. Cieľom však bolo poukázať na súvislosť medzi užívaním neuroleptík a vzostupom hladín prolaktínu.

Výsledky, hoci ich treba vzhľadom na nízke počty vyšetrených pacientov brať s istou rezervou, poukazujú na skutočnosť, že hyperprolaktinémia je veľmi častým nežiaducim efektom terapie neuroleptikami. Tieto závery korešpondujú s výsledkami viacerých prác, ktoré sa v posledných 5 rokoch venovali uvedenej problematike. Nakoľko sa u pacientov odkázaných na dlhodobé užívanie neuroleptík môžu rozvinúť závažné dôsledky hyperprolaktinémie, sa javí jednoznačne účelné sledovanie hladín prolaktínu u tejto kategórie chorých.

Na druhej strane preukázanie zvýšenej prolaktinémie u pacientov, užívajúcich neuroleptiká, nás neoslobodzuje od nutnosti vylúčenia ostatných možných chorobných stavov sprevádzaných zvýšenou hladinou prolaktínu.

6. Newberry D, Wickham C, Hodkinson HM. Relationships of height and weight to age in women in Norway and Great Britain and their relevance to osteoporosis. *J Clin Exp Gerontol*, 1990; 4: 247–252.
7. Rao ML, Gross G, Strebel B, et al. Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 1994; 35: 151–163.
8. Schlechte J, et al. A Longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin. Endocrinol. Metab*, 1992; 75: 698–703.
9. Švestka J. *Psychofarmaka v klinickej praxi*. Praha: Grada Avicenum, 1995: 149–166.