

HLADINY PROLAKTINU A ANTIPSYCHOTIKA - KAZUISTICKÁ SDĚLENÍ A VÝSLEDKY VLASTNÍCH MĚŘENÍ

MUDr. Martina Hunková, doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., MUDr. Tomáš Novák

Psychiatrická klinika a Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

Cílem našeho sdělení je v krátkosti nastínit problematiku hladin prolaktinu. Na dvou kazuistikách bychom chtěli ilustrovat změny hladin prolaktinu po medikaci a zároveň poukázat na fakt, že zvýšená hladina prolaktinu není zákonitě provázána nežádoucími klinickými příznaky.

Atypická antipsychotika jsou nesporným přínosem po stránce bezpečnosti, snášenlivosti, míry nežádoucích účinků a tím i compliance ve srovnání s klasickými. Přitom jejich účinnost je ve své podstatě srovnatelná s klasickými antipsychotiky. Účinnost atypických antipsychotik navzájem je také prakticky totožná. Jedním z klinických pohledů, kterým je například možné je navzájem odlišit, jsou jejich vedlejší účinky. Ač je jejich naléhavost často nižší než u klasických antipsychotik, je dobré je mít na paměti.

Domníváme se, že pro přehlednost je možné rozdělit nežádoucí účinky do čtyř velkých a základních skupin. Jsou to poruchy krvetvorby, příkladem je clozapin, další skupinou jsou kardiovaskulární nežádoucí účinky – prodloužení převodních časů srdečních. Zde víme, že k jistému prodloužení dochází i u řady moderních psychofarmak, nicméně se ukazuje, že klinický význam bude patrný spíše u rizikových jedinců. Třetí skupinou je zvýšení tělesné hmotnosti a případný rozvoj diabetu, obezity a následně kardiovaskulárních poruch. Poslední skupinou je zvýšení hladin prolaktinu.

Fyziologické hodnoty prolaktinu jsou 15–20 ng/ml (do 0,6 nmol/l) u mužů, 20–25 ng/ml (do 0,8 nmol/ml) u žen. V průběhu gravidity je hladina prolaktinu 200 ng/ml, v průběhu laktace 300 ng/ml.

Zvýšení hladin prolaktinu s sebou může přinášet určitá rizika možného rozvoje poruch v oblasti sexuální u žen i u mužů, což bývá příznakem nejčastějším. Dalšími riziky mohou být vznik osteoporózy, facilitace rozvoje karcinomu prsu, zhoršení krátkodobé i dlouhodobé paměti, vznik tardivních dyskínéz. Uvedené čtyři komplikace přicházejí teoreticky v úvahu při dlouhodobě zvýšené hladině prolaktinu, je třeba ale také říci, že jejich vztah ke zvýšené hladině prolaktinu nebyl dosud jednoznačně prokázán.

Hladina prolaktinu může být zvýšena jednak fyziologicky (tabulka 1), jednak patologicky. Patologické hyperprolaktinémie můžeme členit na farmakogenní (tabulka 2) a habituální (tabulka 3).

Význam měření hladin prolaktinu vidíme v zachycení patologického zvýšení, které může být rizikem pro pacienty jak z hlediska krátkodobého, tak dlouhodobého. Z klinického hlediska může být do jisté míry více rozhodující klinický obraz než vlastní hladina, pokud není extrémní. Jinými slovy by varováním měl být nález klinických příznaků a s tím související přítomnost vysokých hladin.

Předkládáme dvě kazuistiky, které dokumentují chování dvou rozdílných antipsychotik ve vztahu k prolaktinu.

Kazuistika 1

Sedmačtyřicetiletá žena, druhá hospitalizace na psychiatrické klinice.

V rodinné anamnéze se neobjevila psychiatrická heredita.

Z osobní anamnézy: Prodělala běžná dětská onemocnění, v roce 1997 podstoupila cholecystektomii, ve stejném roce hysterektomii pro myom dělohy, jinak nebyla vážněji somaticky nemocná. Alergická není.

Ze sociální anamnézy: Vyučena je drogistkou, nyní pracuje jako pokojská v hotelu, v práci je spokojená. Je 26 let vdaná, matrimonium harmonické, z manželství se narodily dvě děti, vztahy jsou dobré. Nekouří, alkohol pije zcela výjimečně.

Tabulka 1. Fyziologické hyperprolaktinémie

- Noční vzestup – pulzní sekrece
- Gravidita
- Laktace
- Reaktivní hyperprolaktinémie: stres, úzkost, chlad, teplo, fyzické napadení, gynekologické vyšetření
- Hypoglykémie
- Hypertermie
- Dráždění prsních bradavek (mimo laktaci)
- Pohlavní styk
- Sezónní vlivy (léto)
- Novorozenecký věk

Tabulka 2. Farmakogenní hyperprolaktinémie

- Psychofarmaka (antipsychotika, SSRI, alprazolam)
- Estrogeny
- Metoklopramid
- Cimetidin
- Verapamil
- Alfametyldopa
- Fenfluramin
- Opiáty
- Narkotika
- Prostaglandiny

Tabulka 3. Habituální hyperprolaktinémie

- Prolaktinom
- Adenom hypofýzy
- Pseudoprolaktinom
- Lymfocytární hypophysitis
- Organické procesy v hypotalamu
- Hypotyreóza/hypertyreóza
- Renální insuficience
- Jaterní cirhóza
- Postižení přední stěny hrudní (herpes zoster, ca mammae, poranění, popálení, torakotomie, dermatitis apod.)
- Addisonova nemoc
- Idiopatická hyperprolaktinémie

Z psychiatrické anamnézy: Prvním kontaktem s psychiatrií byla hospitalizace na psychiatrické klinice v září-říjnu 2002 s diagnózou Smíšená úzkostná a depresivní reakce (F 43.22), medikovala mianserin, který byl v psychiatrické ambulanci změněn na fluvoxamin.

Aktuálně byla přijata pro recidivu depresivní symptomatologie. Byla přivedena manželem, při *exploraci během vstupního vyšetření* na naši kliniku se neustále ujišťovala, zda neudělala něco špatného, měla strach o sebe, o rodinu, tvrdila, že „nic nezvládá, že je špatná matka, špatně vychovávala děti, všem ublížila“.

V psychopatologickém obraze dominoval obtížný kontakt, tenze, hluboký depresivní syndrom s anxiétou, bludné prvky korespondující s náladou (mikromanie, autoakuzace), pacientka neodklonitelná, dále byla přítomna insomnie, naprostá anozognozie. Hamiltonova škála pro depresi (HAMD) při přijetí 26. Diagnosticky jsme stav uzavřeli jako Těžkou depresivní epizodu s psychotickými příznaky (F 32.3).

Přehled terapie: 1.–6. den perfenazin 24 mg denně, 7.–14. den perfenazin 16 mg denně, 13.–17. den olanzapin v postupně se zvyšujících dávkách na 7,5 mg denně.

Průběh hospitalizace: Po nastavené medikaci došlo k rychlému ústupu psychotického koloritu, proto bylo incizivní neuroleptikum nahrazeno atypickým (v rámci očekávaného příznivého vlivu na přetrvávající depresivní symptomatologii). Pacientka zvládala dovolenku i práci v denním stacionáři, nadále byla společenská, korektní, s přiměřenými postoji. Propuštěna byla stabilní, po propuštění krátce docházela do denního stacionáře. HAMD při propuštění 5. Pacientka dochází dalších pět měsíců do psychiatrické ambulance, kvalitně spolupracuje, udává plnou spokojenost.

Po změně medikace z perfenazinu na olanzapin došlo ke zřetelnému snížení hladiny prolaktinu, která po 39 dnech užívání olanzapinu dále poklesla. Reakce prolaktinu byla očekávaná, dle literatury je zvýšení prolaktinu po podávání olanzapinu mírné a přechodné na počátku léčby.

Tabulka 4. Naměřené hladiny prolaktinu

Medikace	Den užívání	Prolaktin (ng/ml)
Perfenazin 16 mg	10.	75,3
Olanzapin 7,5 mg	11.	47,1
Olanzapin 7,5 mg	39.	20,1

Kazuistika 2

Osmadvacetiletá žena, třetí hospitalizace na psychiatrické klinice.

Z rodinné anamnézy: Matka byla léčena pro Trvalou poruchu s bludy (F 22.0), opakovaně hospitalizována na psychiatrické klinice, jinak psychiatrická heredita negativní.

Z osobní anamnézy: Nikdy nebyla vážněji somaticky nemocná, nyní stav po bronchitidě s antibiotickou terapií, alergická není.

Ze sociální anamnézy: Absolvovala gymnázium, pak ošetřovatelský kurz, složila státnici z němčiny. Pět let žila ve Vidni, kde se vdala a pracovala jako ošetřovatelka. Nyní

je rozvedená, bezdětná, přítele nemá, má ID z psychiatrické indikace od roku 2001. Kouří 10 cigaret za den, alkohol pije výjimečně.

Z psychiatrické anamnézy: Psychiatricky je léčena od roku 1998 s diagnózou Paranoidní schizofrenie (F 20.0). Na Psychiatrické klinice FN Olomouc byla hospitalizována v roce 2000 a 2002 se stejnou diagnózou, hospitalizována byla také v Psychiatrické léčebně Kroměříž, na Psychiatrickém oddělení ve Znojmě. V anamnéze medikovala haloperidol, risperidon, quetiapin, amisulprid, sertralin. Nyní medikuje čtyři měsíce amisulprid v dávce 200 mg denně.

Při *exploraci během vstupního vyšetření* na naši kliniku tvrdila, že „před týdnem ukončila léčbu antibiotiky pro bronchitidu, od té doby se nemůže k ničemu donutit, je unavená, slabá, bez zájmu, pasivní, naštvaná sama na sebe. Chodí neupravená, špinavá, nemá vyžehlené šaty. Není jí to jedno, ale nemůže, nezvládá to.“

V psychopatologickém obraze byla přítomna hypobulie, hypodynamie, sklon k dysforickým rozladám, subdepresivní ladění, oploštělá emotivita, nízké sebehodnocení. T. č. nebyla přítomna floridní psychotická symptomatologie, byla bez suicidálních rozvah. Vzhledem k nepřítomnosti jakékoli psychotické symptomatologie lépe vyhovovala diagnóza Postschizofrenní deprese (F 20.4).

Přehled terapie: 1.–22. den amisulprid 400 mg denně, zopiclon, 1 tbl. při nespavosti dle potřeby.

V počátku hospitalizace byla přítomna hypobulie, pacientka byla velmi zaujata subdepresivními příznaky, které měla tendenci akcentovat. Během hospitalizace došlo k projasnění emotivity, byla zařazena do programu rehabilitace nemocných v rámci denního stacionáře, únava ustoupila, byla spontánnější, aktivní, subjektivně spokojena s dosaženou kvalitou emočního prožívání, měla adekvátní postoje k realitě, v závěru hospitalizace již menší autoobservace, přiměřené sebehodnocení. V průběhu hospitalizace měla pravidelnou menstruaci, galaktorea se nevyskytla.

I v případě druhé kazuistiky byla reakce prolaktinu očekávaná, při léčbě amisulpridem se mohou projevit dopaminergní nežádoucí účinky, hyperprolaktinémie může dosáhnout pěti- až desetinásobku fyziologických hodnot. V případě naší pacientky nedošlo ke klinické manifestaci endokrinních nežádoucích příznaků, nedošlo k poruchám menstruace a k patologické galaktorei, nepozorovali jsme ani subjektivní snížení libida.

Tabulka 5. Naměřené hladiny prolaktinu

Medikace	Den užívání	Prolaktin (ng/ml)
Amisulprid 400 mg	8. den hospitalizace (v anamnéze již 4 měsíce)	217,9
Amisulprid 400 mg	22.	220,4

Na závěr uvádíme v přehledu (tabulky 6 a 7) sledování hladin prolaktinu na naší klinice. Prolaktin byl odebrán za standardních podmínek, a to u nemocných, kterým byl podáván daný lék nejméně po dobu tří týdnů, a to v mono-

Tabulka 6. Naměřené hladiny prolaktinu (ženy)

preparát	Použitá terapeutická dávka (mg)			Prolaktin (ng/ml)		
	od	do	průměr	od	do	průměr
Amisulprid (2)	200	400	300	220,4	239,3	229,9
Risperidon (8)	2	6	3,9	96,3	539,9	215,3
Tiapridal (1)			400			118,9
Haloperidol (4)	1,5	32	16,3	25,2	127,5	95,5
Perfenazin (3)	16	32	21,3	75,3	110,5	93,9
Ziprasidon (1)			80			65,4
Olanzapin (8)	7,5	20	12,8	20,1	187,3	64,4
Quetiapin (1)			100			36,8
Melperon (1)			150			15,2

V závorce za názvem preparátu je uveden počet pacientů léčených daným preparátem, minimální doba podávání preparátu byla 3 týdny.

terapii. V přehledu je zařazeno 29 žen a 16 mužů. Z našeho dosavadního sledování můžeme učinit dva předběžné závěry. U žen je daleko větší variabilita v prolaktinémii (což není překvapující, potvrzuje to náš předpoklad, ale také to zdůrazňuje fakt, že za běžných klinických, resp. ambulant-

Literatura

1. Bennett JC, Plumm F. Cecil textbook of medicine. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1996: 2234.
2. Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998; 2918.
3. Coulouvrat C, Dondey-Nouvel L. Safety of amisulpride (Solian): a review of 11 clinical studies. J Clin Psychopharmacol 1999; 14: 209–218.
4. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, et al. Neuroendocrine response to antipsychotics: Effects of drug type and gender. Biol Psychiatry 1999; 45: 89–97.
5. Hamner MB, Arana GW. Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management. CNS Drugs 1998; 10: 209–222.

Tabulka 7. Naměřené hladiny prolaktinu (muži)

preparát	Použitá terapeutická dávka (mg)			Prolaktin (ng/ml)		
	od	do	průměr	od	do	průměr
Amisulprid (2)	200	600	400	97,1	116,5	106,8
Risperidon (4)	3	4	3,8	34,8	143,5	75,6
Zotepin (1)			100			57,7
Haloperidol (3)	9	30	21	20,7	85,1	48,6
Olanzapin (4)	10	20	12,5	28,1	53,5	40,3
Clozapin (1)			300			19,8
Ziprasidon (1)			160			14,1

V závorce za názvem preparátu je uveden počet pacientů léčených daným preparátem, minimální doba podávání preparátu byla 3 týdny.

ních podmínek s tímto musíme počítat). Druhým předběžným zjištěním je, že vedlejší účinky nejsou přímo úměrné výšce hladin prolaktinu. I když jsou soubory množstvím nemocných nevyrovnané, jeví se nám, že ani vysoké hladiny prolaktinu po amisulpridu a risperidonu nevedou k vyššímu výskytu endokrinních nežádoucích účinků, než je tomu např. u haloperidolu.

6. Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG, et al. Dopamine receptors and brain function. Neuropharmacology 1996; 35: 1503–1519.
7. 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: 1129–1134.
8. Wang PS, Wealker AM, Tsuang MT, Orav EJ, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. Dopamine antagonists and the development of breast cancer. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 1147–1154.