

ENDOKRIN MELLÉKHATÁSOK ANTIPSZICHOTIKUMMAL KEZELT PSZICHIÁTRIAI BETEGEKNÉL

Kovács László, Kovács Gábor

MH Központi Honvédkórház, Budapest

Érkezett: 2006. ápr. 28. Elfogadva: 2006. máj. 15.

ÖSSZEFOGLALÁS

Antipszichotikummal történő kezelés során az egyik lehetséges mellékhatás a szérum prolaktinszint növekedése. Az emelkedett hormonszint mellett megnő a galactorrhoea, a gynecomastia, az emlőfeszülés és egyéb sexuális diszfunkciók kialakulásának valószínűsége, amelyek rontják a beteg terápiával kapcsolatos együttműködését, ezzel végső soron a betegség relapszusát is előidézhetik. A lehetséges megoldások: 1) csökkenteni a gyógyszer dózisát és/vagy dopamin agonistát beállítani; 2) más szerre váltani. Jelen vizsgálatunk tárgya a quetiapinre történt gyógyszer-váltás során szerzett tapasztalataink elemzése volt.

Vizsgálatunkba 2005 első félévében galactorrhoea és emlőfeszülés/gynecomastia panaszokkal jelentkező öt betegünket vontuk be. A betegek bevonásukat megelőzően már legalább két hónapja kaptak valamilyen atípusos antipszichotikumot. Betegségeik szkizofrénia illetve szkizoaffektív betegség voltak (BNO-10) Fizikális és labor vizsgálatok valamint koponya CT vizsgálat történt. A labor eredményeik minden esetben megemelkedett prolaktinszintet igazoltak. A quetiapinre történő váltás során az emelkedett prolaktinszint normalizálódott, a panaszok megszűntek. Bromocriptin addíció esetén a panasz megszűnését nem követte a hormonszint szignifikáns csökkenése. A követés során a gyógyszer-váltás után minden beteg egyensúlyban maradt. Eredményeink is igazolták, hogy endokrin mellékhatások esetén az antipszichotikum váltás (elsősorban a quetiapin) hatékony megoldás. A quetiapinre történő váltás után a betegek klinikai tünetei megszűntek, a prolaktinszintjük normalizálódott és betegségük is remisszióba került.

KULCSSZAVAK: antipszichotikumok, mellékhatás, hiperprolactinaemia, prolaktin, antipszichotikum váltás

ENDOCRINE SIDE EFFECTS AMONG PSYCHIATRIC PATIENTS TREATED WITH ANTIPSYCHOTICS

The increased serum prolactin is one of the side effects of antipsychotic treatment. The clinical signs of its elevated level are galactorrhea, gynecomastia, breast tenderness and sexual dysfunction. These symptoms can cause poor compliance and relapse of the psychiatric illnesses. The possible clinical interventions are: 1) reduce of the dose of the psychotropic drug and/or addition of a dopamin agonist; 2) switch to another drug. The aim of our study was to evaluate the results of the switch to quetiapine in the cases of elevated prolactin with galactorrhea.

Methods and patients: Five of our patients (from the January to July in 2005) treated for more than two months with new generation antipsychotics had the symptoms of galactorrhea/breast tenderness. The diagnoses in according to ICD-10 were: schizophrenia and schizoaffective disorder.

The differencialdiagnostic examination were: physical, neuroimaging and laboratory including prolactin level followed up on the 4th, 8th weeks after the therapeutical intervention.

Results: The galactorrhoea disappeared and prolactin levels normalized after the switching to quetiapine. In the case of bromocriptine addition to previous therapy symptom stopped but the hormone level did not change significantly. There was remission and/or stabilisation of psychotic symptoms with quetiapine.

Conclusion: The galactorrhea is one of the possible side effects of psychotropic dugs. We pre-

sented five patients with this kind of symptoms related to antipsychotic treatment. After the switch to quetiapine the galactorrhea and breast tenderness stopped, the level of prolactin normalized and the psychiatric condition of the patients showed remission. Our data support the benefit of the switch to another new generation drug,

first of all to quetiapine, in the cases of galactorrhea and/or elevated prolactin level related to the antipsychotic pharmacotherapy.

KEYWORDS: antipsychotic agents, side effect, hyperprolactinaemia, prolactin, switch to another antipsychotic

Bevezetés

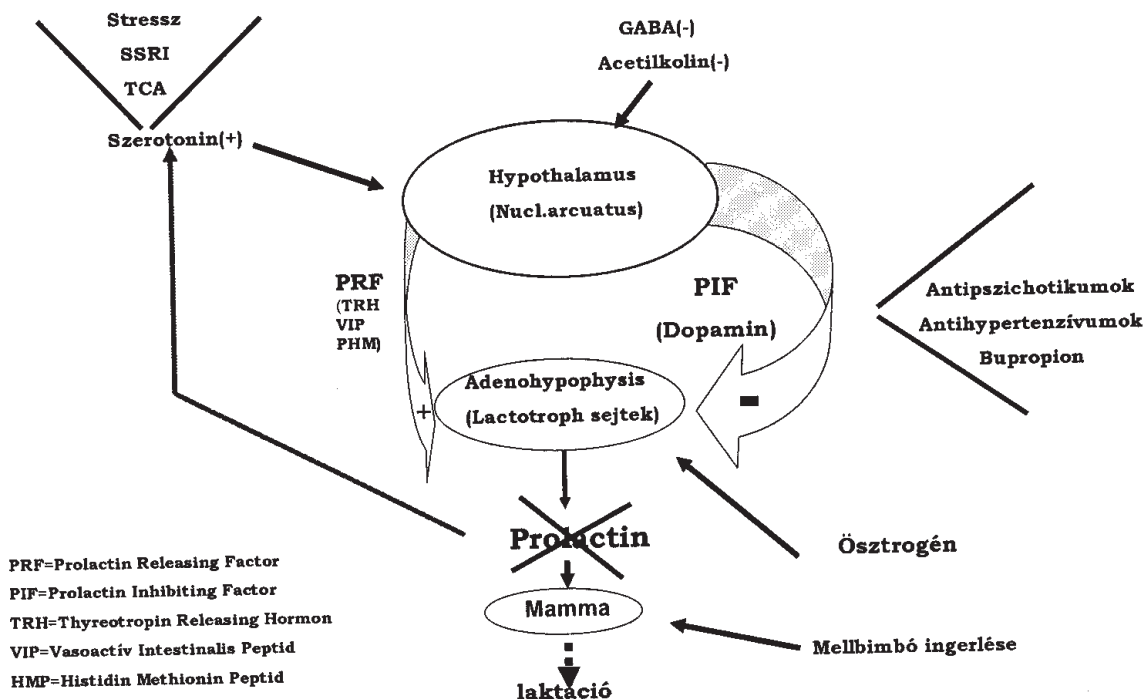
A szoptatás időszakán kívüli galactorrhea rendszerint valamilyen gyógyszer indukált mellékhatás következménye. A nem túl gyakori jelenség hátterében azonban még egyéb organikus okok is állhatnak, ilyenek a hipofízis és/vagy a hypothalamus tumora vagy más elváltozása (sarcoidosis, tuberkulózis, schistomiasis, sclerosis multiplex, empty-sella szindróma), de lehet a pajzsmirigy betegsége vagy krónikus vesebetegség is. Az ún. idiopathiás esetekben nem találunk sem organikus, sem hisztológiai, sem endokrinológiai eltérést. A laktációt a hipofízis elülső lebenyének laktotrop sejtei által termelt prolaktin szabályozza (1. ábra).

A prolaktin más hormonokkal együtt már a terhesség alatt részt vesz az emlőmirigy előkészítésében, szülést követően pedig a tejelválasztásban. Fő feladata tehát az, hogy biztosítsa a tejelválasztást a szoptatás alatt. Emellett gátolja a gonadotropin releasing hormon (GnRH) szekrécióját, ezen

keresztül mindkét gonadatropin elválasztását. Ebben az állapotban a gonádok endokrin működése lényegesen lecsökken, vagy megszűnik. Emiatt klinikailag a hyperprolactinaemia számos endokrinológiai tünet kialakulását képes okozni. Nőknél ilyenek a menstruációs ciklus zavarai, az amenorrhoea, anovulatio, gynecomastia, emlőfeszülés, galactorrhea, migrén vagy tensióos fejfájás, valamint az ösztrogén hiányra utaló panaszok, mint a hőhullámok. Férfiaknál jellemző a spermatogenezis zavara, a csökkent libidó és sexuális arousal, az erectilis dysfunkció, az impotencia, az anorgasmia, a gynecomastia, az emlőfeszülés, ritkábban a galactorrhea. A magas hormonszint tartós fennállása esetén mindkét nemnél osteoporosis és kardiovaszkuláris zavarok alakulhatnak ki (Wirshing 2000).

A prolaktin szekréció autonóm funkció, amely nem igényel hypothalamicus neurohormont. Ezzel szemben fiziológias körülmények között állandó, tónusos gátlás alatt áll. Ezt a gátlást a ko-

1. ábra. A tejelválasztás szabályozása



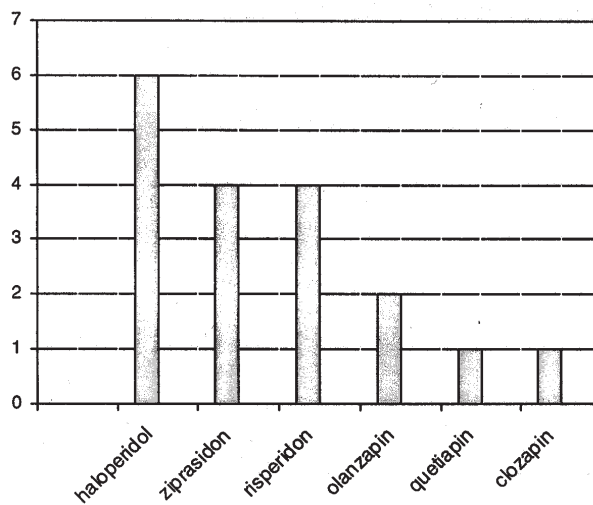
rábban prolaktin inhibíciós faktornak (PIF) nevezett neurotranszmitter, a hypothalamus nucleus arcuatusban termelt dopamin hozza létre. Hatását a hipofízis laktotróp sejteken található dopamin D₂-receptorokon fejti ki. Így minden olyan hatás, amely a tubero-infundibularis pályarendszerben a dopaminreceptorok blokádját idézi elő vagy megszakítja az adenohipofízis kapcsolatát a hypothalamusszal, a tónusos dopamingátlás megszűnése következtében a prolaktin fokozott termelését okozza. A hagyományos és az atípusos antipszichotikumok egyaránt blokkolják a dopamin D₂-receptorokat (lásd 2. ábra). Az erős D₂-receptoraffinitásuk miatt a hagyományos antipszichotikumok már esetleg közepes dózisban is előidézik dopaminblokádot, így alkalmazásuk a mellékhatások magasabb kockázatával jár. Az újabb, atípusos szerek viszont, éppen az alacsonyabb D₂-receptoraffinitásuk, gyorsabb receptordisszociációjuk miatt kevésbé okoznak extrapiramidális, metabolikus és endokrin mellékhatást (Gardner 2005).

Kapur (2001) vizsgálatai rámutattak arra, hogy a pszichotikus tünetek csökkenése és a mellékhatások megjelenése a D₂-receptorok blokkolásának valamilyen küszöbértékével függenek össze. Amikor a D₂-receptorok foglaltsága 65% körüli, akkor klinikailag hatásosságra lehet számítani, a receptorok 72%-os blokkoltsága mellett a hipofízisbeli D₂-receptorok blokádjá révén a plazma prolaktinkoncentráció emelkedése, 78%-os közttség mellett, pedig extrapiramidális motoros mellékhatások megjelenése várható. A tanulmányból kiemelendő még, hogy azonos D₂-receptor foglaltság mellett, a nők 80%-ánál, addig a férfiak 24%-ánál alakult ki hiperprolaktinaemia.

A laktotrop sejteknek nem ismert specifikus releasing hormonja (PRF), ugyanakkor a thyreotrop releasing hormon (TRH), továbbá a portális vérben jelenlévő vasoaktív peptidek (VIP) vagy a hisztidin metionin peptid (HMP) fokozzák a prolaktin szekrécióját. A hormontermelést növelik még az ösztrogének, a noradrenalin, az ópiátok, a prosztaglandinok, a cholecystekininon és a stressz is.

A szerotonin szintén serkenti a prolaktin termelődését. Ez azért érdekes, mert vannak olyan atípusos antipszichotikumok, amelyek mind szerotonin, mind dopamin antagonisták hatásúak. A receptorok blokkoltságának mértéke viszont eltérő. Magas 5-HT₂ és alacsony D₂-receptorblokáddal mel-

2. ábra. Antipszichotikumok relatív D₂-receptoraffinitása



1. táblázat Galactorrhoeát okozó szerek

- Antipszichotikumok
 - típusosak
 - atípusosak
 - Antidepresszánsok és anxiolitikumok
 - tri- és tetraciklusosak
 - MAO bénítók (moclobemid)
 - SSRI-k (citalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralín)
 - alprazolam
 - bupirion
 - Opiátok és kokain
 - Antihypertenzív szerek
 - verapamil
 - metildopa
 - reserpin
 - atenolol
 - Gyomor-bél rendszer gyógyszerek
 - metoclopramid
 - domperidon
 - hisztamin H₂ blokkolók (cimetidin, famotidin, renitidin)
 - Ösztrogén tartalmú szerek
 - Egyéb szerek
 - isoniazid
 - valproátsav
- Gyógynövények

 - ánisz
 - édeskömény
 - csalán
 - málna

lett nem várható az endokrin mellékhatás megjelenése.

A pszichiátriai betegségek kezelése során alkalmazott pszichotróp szereken kívül más szakterület gyógyszerei vagy éppen a manapság divatos gyógyteák is fokozhatják a prolaktin termelődést (Cowen 1997). A főbb, galactorrhoeát okozó gyógyszerek csoportjait mutatja a 1. táblázat.

A várható mellékhatások figyelembevétele lényeges kérdés a terápia megválasztásánál. Az antipszichotikumok egyre bővülő indikációs körébe

tartozó betegségek esetén ugyanis a kezelést hosszú távra kell tervezni, így a tartós antipszichotikus kezelés mellett a mellékhatások, így a hyperprolaktinaemia megjelenésére nagyobb valószínűséggel lehet számolni.

A napi gyakorlatból jól ismert, hogy a kezelés során megjelenő mellékhatások viszont a compliance-t csökkentik, amely a gyógyszer abbahagyása miatt pszichopatológiai tünetek fellépéséhez, a betegség relapszusához, végső soron a beteg állapotának romlásához vezethet.

Beteganyag és módszer

Az elemzésünkbe osztályunkon és szakambulanciánkon 2005.01.01–06.31 között galactorrhoea, mellfeszülés és gynecomastia panaszok miatt jelentkező betegeinket vontuk be. Ebben az időszakban négy premenopauzában lévő nőbeteg és

2. táblázat. Galactorrhoea miatt jelentkező betegek adatai

nem	kor (év)	betegség	panaszt okozó antipszichotikum	terápiás javaslat
nő	31	szkizofr.	amisulprid 600 mg	quetiapin 1000 mg
nő	29	szkizofr.	aripiprazol 15 mg	quetiapin 600 mg
nő	29	szkizofr.	amisulprid 300 mg	bromocript. 2,5 mg
nő	39	szkizofr.	olanzapin 10 mg	quetiapin 600 mg
ffi	32	szkizoaff. pszich.	olanzapin 10 mg	quetiapin 600 mg

egy férfi beteg jelzett panaszokat, melyek megjelenése után szinte azonnal jelentkeztek kezelőorvosuknál. Évek óta gondozásunk alatt állnak. A compliance náluk jó, amit az is jelez, hogy a számukra riasztó tünetek megjelenése után is szedték tovább a gyógyszerüket. Legfontosabb, célirányos adataikat (nem, kor, diagnózis, panasz, mellékhatást okozó antipszichotikum, terápiás javaslat) az 2. táblázatban láthatjuk.

A vizsgált betegek panaszaik felléptekor már tartósan szedtek antipszichotikumot legalább két hónapja. Az előírt gyógyszer mellett a megelőző két hónapban más pszichotróp szerrel vagy endokrin mellékhatást okozó szerrel kezelésben nem részesültek, így tüneteik a korábban beállított és folya-

matosan szedett antipszichotikum mellett alakultak ki.

Két nőbeteg vizsgálata a galactorrhoea megelőző napokban indult dekompenzációjukat is igazolta, ezért további kezelésüket osztályon folytattuk. A többi betegnél osztályos felvételének nem volt indikációja, pszichésen stabil állapotban voltak és a jelzettek kivül más panaszuk nem volt. Minden betegnél fizikális és labor vizsgálatot végeztünk, melyben a prolaktin szintet, pajzsmirigy funkciók értékeit és vesefunkciót is meghatároztunk Kontroll laborvizsgálatokra a bevonáshoz viszonyítva négy, majd nyolc hét múlva került sor. A labor mintavétel minden esetben reggel 8 órakor történt. A bevonástól számított egy héten belül betegeinknél koponya CT és szemészeti (fundus, látótér) vizsgálatot végeztünk. Irodalmi hivatkozások a koponya MRI vizsgálatot ajánlják. Költségvonzata miatt, célszerűbbnek láttuk akkor elvégezni, ha terápiamódosítást (dóziscsökkentést, váltást) nem követi a mellékhatás megszűnése, vagy ha a fizikális vizsgálatnál neurológiai gócjeleket találunk. Betegeink további kezelésénél az antipszichotikum váltását tartottuk célszerűnek, amelyet egy hét alatt végrehajtottunk. Szabály szerint a régi gyógyszer fokozatos csökkentésével és az új fokozatos terápiás szintre emelésével. Egy betegünk a felajánlott gyógyszer váltást (amisulpridról quetiapinre) nem fogadta el, mert a másfél éve szedett amisulpriddal a betegségét megelőző pszichés állapotot érte el. Alternatív megoldás-

3. táblázat. A prolaktin értékek alakulása és a panasz megszűnésének ideje

beteg	prolactin szint (ng/ml)			panasz megszűnésének ideje
	induló normál: 1,4-25,0	4 hét múlva	8 hét múlva	
1.	161,83	16,80	17,43	17. nap
2.	63,81	45,60	12,16	15. nap
3.	106,39	96,32	88,98	7. nap
4.	113,70	28,62	17,48	10. nap
5.	102,30	5,56	6,43	21. nap

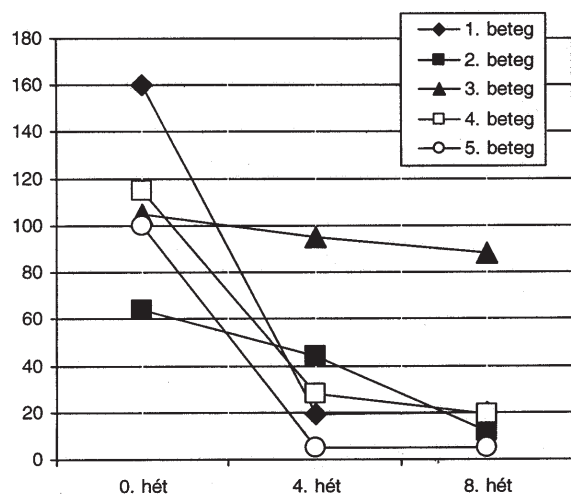
ként a beteg által is elfogadott dopamin agonista bromocriptin beállítását javasoltuk.

Eredmények

Eredményeinket – a panasz megszűnésének idejét és a prolaktin laborértékek alakulását – a 3. táblázat mutatja.

Betegeink labor eredményei minden esetben a normális értékövezet felső határát többszörösen meghaladó szérums prolaktin szintet mutattak a vizsgálatuk idején. Más labor eltérést nem észleltünk. A fizikális és koponya CT vizsgálatok is negatívak voltak. A quetiapinre (ill. bromocriptin addícióra) való átállást követően a plazma prolaktin koncentrációk minden esetben csökkenést mutattak. A szérums prolaktin szintek a követés során a 8. héten normalizálódtak. A dopamin agonista bromocriptin a beteg panaszát viszonylag gyorsan, a terápiás dózis beállítását követő negyedik napon megszüntette. Ugyanakkor a beteg a prolaktin szintje csak kismértékben csökkent, még a nyolcadik héten is a normális érték négyszeresét mutatta (3. ábra).

3. ábra
A prolaktin szérums értékek változása a 0–4–8. héten



A galactorrhoea és gynecomastia-gynecodynia panasza minden betegnél megszűnt a gyógyszer-váltás illetve dopamin agonista beállítása után. Az osztályra felvett két nőbetegünk pszichotikus tünetei elhalványultak, lényegében panaszmentesen emittáltuk őket. Férfi betegünk gynecodyniás panasza a leghosszabb idejű (21 nap) megszűnést mutatta a vizsgáltak körében. Ugyanakkor a nem túl jelentős mértékű és panaszt a betegnek nem okozó, a mellfeszülés-fájdalom érzését jóval meg-

előzően kezdődött gynecomastiaja, nem változott a vizsgált időszakban. Pszichésen viszont kompenzált volt az állapota.

A későbbi, hat hónapos kontroll vizsgálatok alkalmával betegeink klinikailag panaszmentesek voltak.

Megbeszélés

Az atípusos antipszichotikumok bevezetésével az ilyen típusú gyógyszerek használata az elmúlt években ugrásszerűen megemelkedett. A pszichiátriai betegségek kezelésében nyújtott hatékonyságuk mellett ráadásul lényegesen kevesebb mellékhatást okoznak, mint az első generációs szerek. A szakambulanciánkon viszonylag rövid idő alatt galactorrhoea emlőfeszülés és gynecomastia panaszokkal jelentkező öt betegünk esete viszont azt igazolja, hogy a mégoly effektív gyógyszeres terápia mellett is, annak mellékhatásaival komolyan kell számolni. A panaszokat leggyakrabban a prolaktin szérums koncentrációjának emelkedése okozza és a háttérben a prolaktin szekréciót szabályozó mechanizmusok valamilyen zavara állhat. A pontos diagnózis és további teendők szempontjából el kell dönteni, hogy milyen eredetű hyperprolaktinaemiáról van szó.

Az endokrin mellékhatások manifesztációja esetén több választható terápiás megoldás jön számításba:

- dóziscsökkentés és/vagy dopamin agonista (bromocriptin, cabergolin, amantadin) beállítás
- antipszichotikum váltás.

A magunk részéről az osztályon kialakult gyakorlat szerint az utóbbi megoldást preferáljuk. Az addig hatékony dózis csökkentése során ugyanis fennáll a relapszus lehetősége. A dopamin agonista addíció, pedig a pszichotikus tünetek fellángolását vagy kialakulását idézheti elő illetve a szer más jellegű mellékhatásai is kialakulhatnak (így hányinger, hányás, szédülés, fejfájás), amely miatt a kezelés felfüggesztésére szorulhatunk. A gyógyszer váltás során az alapkérdés az, hogy mire váltunk? A szakirodalomban leírtak szerint a quetiapin és a clozapin esetében legkisebb a galactorrhoea kialakulásának valószínűsége, illetve adásuk mellett a kialakult hyperprolaktinaemia visszafejlődhet. Több szerző ajánlja emiatt hasonló esetekben. (Arvantis, 1997. Gardner, 2005.)

Eredményeink egyezést mutatnak a szakirodalommal. Quetiapinra történő terápia váltás mellett a panaszok megszűntek és a szérums prolaktin

szintek, egy betegé kivételével, normalizálódtak. Utóbbi betegünk esete azért érdekes, mert az additív terápia a tünetét megszüntette, klinikailag panaszmentessé vált. Ugyanakkor a szérumban hormon szintje magas maradt. A tünetmentessége tehát nem jelent egyidejűleg mellékhatás mentességet.

A későbbiekben a beteggel egyeztetve erre az állapotra valamilyen megoldást kell találnunk.

Levelezési cím:

Dr. Kovács Gábor

*MH Központi Honvédkórház
Budapest, Róbert K. krt. 44.*

IRODALOM

- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Canatan H, Gecici O: Quetiapine is not associated with increase prolactin secretion in contrast to haloperidol. *Archives of Medical Research* 33, 562-565 (2002)
- Arvantis L A, Miller B G: Multiple fixed doses of "Seroquel"(quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 42(4) 233-246 (1997)
- Buckley P F, Goldstein J M, Emsley R A: Efficacy and tolerability of quetiapine in poorly responsive, chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 66,143-150 (2004)
- Cowen P J, Sargent P A: Changes in plasma prolactin during SSRI treatment: evidence for a delayed increase in 5-HT neurotransmission. *J Psychopharmacology* 11, 345-348 (1997)
- Gardner D M, Baldessarini R J, Waraich P : Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 172(13), 1703-1711 (2005)
- Hamner M, The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels. *Ann Clin Psychiatry* 14, 163-174 (2002)
- Kapur S, Roy P, Daskilakis J, Remington G, Zipursky R : Increased dopamine D₂ receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 158,311-314.(2001)
- Keller R, Mongini F: Switch quetiapine in antipsychotic agent related hyperprolactinemia. *Neurol Sci* 23, 233-235 (2002)
- Kinon B J, Gilmore J A, Hong Liu, Halbreich U M : Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 28(2), 55-68 (2003)
- Mendhekar D N, Chittaranjan A: Galactorrhoea with aripiprazole *Can J Psychiatry* 50, 243 (2005)
- Molitch M, Medication – induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clin Proc.* 80(8), 1050-1057 (2005)

