

# Utjecaj antipsihoticima izazvane hiperprolaktinemije na rizik pojave karcinoma dojke i prostate

---

**Basić, Nataša**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:377627>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nataša Basić

UTJECAJ ANTIPSIHOTICIMA IZAZVANE  
HIPERPROLAKTINEMIJE NA RIZIK POJAVE  
KARCINOMA DOJKE I PROSTATE

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Nataša Basić

UTJECAJ ANTIPSIHOTICIMA IZAZVANE  
HIPERPROLAKTINEMIJE NA RIZIK POJAVE  
KARCINOMA DOJKE I PROSTATE

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: Doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg

Specijalistički rad obranjen je 25. siječnja 2019. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. Doc. prim. dr. sc. Miroslav Herceg
3. Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 50 listova.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. prim. dr. sc. Miroslava Hercega.

Zahvala:

Veliko hvala mentoru doc. prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu na pomoći i susretljivosti kod izrade ovog specijalističkog rada.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog specijalističkog rada je identificirati povezanost hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima s pojavom karcinoma dojke i karcinoma prostate i osvrnuti se na uloge koje ljekarnici mogu imati u identifikaciji i zbrinjavanju hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika. Terapijske probleme treba pravovremeno prepoznati i riješiti ili prevenirati jer isti mogu negativno utjecati na željeni ishod liječenja.

**Materijal i metode:** U tu svrhu je napravljen sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature, relevantnih dijagnostičkih priručnika, baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode, publikacija stručnih udruga i institucija i drugih raspoloživih izvora za ključne riječi: antipsihotici, hiperprolaktinemija, karcinom dojke, karcinom prostate.

**Rezultati:** Istražen je utjecaj hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima na rizik od pojave karcinoma dojke i prostate, kao i povezanost shizofrenije s povećanim mortalitetom i povećanim rizikom od razvoja drugih tjelesnih bolesti.

**Zaključak:** Kod oboljelih od shizofrenije nailazimo na većinu faktora rizika od pojave malignih bolesti. Neki od njih su prisutni zbog loših životnih navika (pušenje, alkohol, loša ishrana, niska fizička aktivnost), a neki su nuspojava antipsihotika (hiperprolaktinemija, debljina).

U niti jednoj studiji hiperprolaktinemija izazvana antipsihoticima nije povezana s povećanim rizikom od pojave karcinoma prostate, a povezanost s povećanim rizikom od pojave karcinoma dojke je potvrđena u više studija.

Na povišenu razinu prolaktina u serumu najveći utjecaj imaju tipični antipsihotici (haloperidol, flufenazin), a od atipičnih risperidon i amisulprid. Glavni simptomi hiperprolaktinemije su ginekomastija, galaktoreja, neplodnost, neregularni menstrualni ciklusi kod žena i erektilna disfunkcija kod muškaraca. Ti simptomi često prođu nezapaženo, pa je važno da i ljekarnici i liječnici redovito

provjeravaju s pacijentima koji uzimaju neki od tih antipsihotika da li imaju neki od tih simptoma, da bi se spriječile komplikacije koje može izazvati neliječena hiperprolaktinemija.

U svim studijama je utvrđena veća smrtnost od karcinoma kod oboljelih od shizofrenije u odnosu na ostalu populaciju. To je posebno izraženo kod karcinoma dojke, kod kojeg je utvrđena 20% veća smrtnost od karcinoma dojke kod žena koje boluju od neke psihičke bolesti u odnosu na ostale žene.

Glavni razlog veće smrtnosti je, uz postojanje ostalih faktora rizika, prekasno postavljanje dijagnoze.

Da bi se tu napravio pomak, svi sudionici zdravstvenog sustava trebaju pomoći da se poveća uključenost psihičkih bolesnika u organizirana probirna testiranja, da ih se educira o važnosti preventivnih pregleda i da se pokušaju smanjiti faktori rizika pojave karcinoma na koje mogu utjecati.

## SUMMARY

### **The goal of this research:**

The focus of this thesis is to identify association between the antipsychotic-induced hyperprolactinemia and the incidence of breast and prostate cancer, focusing particular on the pharmacist's role in identifying and treating hyperprolactinemia as antipsychotics side effects. Therapeutic problems need to be identified and resolved or prevented to avoid potential negative effect on the desired outcome of the treatment.

### **Research methods:**

Systematic and retrospective review of scientific and professional literature, relevant diagnostic manuals, Medicinal Products Database of Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia, professional publications published by professional associations and institutions and other available sources for keywords: antipsychotics, hyperprolactinemia, breast cancer, prostate cancer.

### **Results:**

The effect of antipsychotic-induced hyperprolactinemia was studied as risk of breast and prostate cancer as well as association between schizophrenia and premature mortality and increase risk of developing other physical illnesses.

### **Conclusion:**

We find majority of the cancer risk factors among patients with schizophrenia. Some of them are present due to bad habits (smoking, alcohol abuse, poor diet, reduces physical activities), and some are side effects of antipsychotic medications (hyperprolactinemia, overweight).

No study observe association between antipsychotic-induced hyperprolactinemia and risk of prostate cancer, but several studies show association with breast risk.



The biggest influence on increase prolactin plasma concentration have typical antipsychotics (haloperidol, fluphenazine), and from atypical risperidone and amisulpride. The most frequent symptoms of hyperprolactinemia are: gynaecomastia, galactorrhoea, infertility, menstrual irregularities by women and erectile dysfunction by man.

Since those symptoms could remain undetected it is crucial that pharmacists and doctors check carefully described symptoms with patients who are taking antipsychotics. This will prevent complications which could be caused by untreated hyperprolactinemia.

All study indicated the higher mortality from cancer for the patients with schizophrenia compared to the general population.

It is particularly significant for breast cancer where was found 20% higher mortality rate for women with severe mental illness then that of women without mental illness. The main reason for the higher mortality is delayed diagnosis including existence of other cancer risk factors.

To make step forward, all health care professionals should help to involve more mental patients in an organized screening testing, to educate them about the importance of prevention exams and try to reduce the risk factors which can be affected.

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	III
SUMMARY .....	V
SADRŽAJ .....	VII
<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
1.1. ANTIPSIHOTICI .....	1
1.1.1. Klasifikacija antipsihotika .....	2
1.1.2. Mehanizam djelovanja antipsihotika .....	2
1.1.3. Nuspojave antipsihotika .....	6
1.2. PROLAKTIN .....	12
1.2.1. Uloga prolaktina u organizmu .....	14
1.2.2. Odnos dopamina i prolaktina .....	15
1.3. HIPERPROLAKTINEMIJA .....	17
1.3.1. Hiperprolaktinemija izazvana lijekovima .....	18
1.3.2. Hiperprolaktinemija izazvana antipsihoticima .....	20
<b>2. CILJ ISTARŽIVANJA .....</b>	<b>25</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI .....</b>	<b>26</b>
3.1. KLINIČKE POSLJEDICE HIPERPROLAKTINEMIJE .....	26
3.1.1. Dijagnosticiranje hiperprolaktinemije izazvane lijekovima .....	28
3.1.2. Intervencije kod dijagnosticirane hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima .....	29
3.2. KARCINOM DOJKE I PROSTATE .....	32
3.2.1. Karcinom dojke .....	32

3.2.2. Karcinom prostate .....	33
<b>4. RASPRAVA .....</b>	<b>34</b>
4.1. SHIZOFRENIJA .....	34
4.2. HIPERPROLAKTINEMIJA I KARCINOM DOJKE .....	37
4.3. HIPERPROLAKTINEMIJA I KARCINOM PROSTATE .....	40
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>42</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>44</b>
<b>7. POPIS SKRAĆENICA .....</b>	<b>48</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>50</b>

# 1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA

## 1.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su skupina lijekova koja djeluje na simptome kao što su agitacija, agresivnost, sumahnitost, psihomotorno uzbuđenje kao i aplanirani afekt, apatiju, abuliju i socijalno povlačenje različite etiologije. Oni liječe znakove i simptome bolesti, a ne bolest (1).

Među najučinkovitijim su lijekovima u psihijatriji u terapiji akutne psihotične epizode, terapiji manije, te terapiji održavanja kod shizofrenije.

Iako nisu učinkoviti kod svih bolesnika i imaju nuspojave, nedvojbena ublažavaju psihotične simptome i smanjuju vjerojatnost relapsa.

Rezerpin i klorpromazin bili su prvi lijekovi za koje je pokazano da smanjuju psihotične simptome u shizofreniji. Rezerpin više nije zanimljiv kao antipsihotik.

Klorpromazin u glodavaca uzrokuje katalepsiju, a u ljudi ekstrapiramidne poremećaje motorike (EPS).

Otkriće da je njegov antipsihotički učinak povezan s blokadom dopaminergičnih (DA) receptora dovelo je, između 1950. i 1970. godine, do identifikacije niza drugih tvari s antipsihotičnim učinkom.

Otkriće klozapina 1959. dovelo je do spoznaje da antipsihotici ne moraju u ljudi uzrokovati EPS.

Klozapin je zbog te razlike nazvan atipičnim antipsihotikom.

Primjena i tipičnih i atipičnih antipsihotika uvelike je izmijenila liječenje bolesti, uključujući i kratkotrajnu umjesto doživotne hospitalizacije (2).

### 1.1.1. KLASIFIKACIJA ANTIPSIHOTIKA

Više je klasifikacija antipsihotika koje se temelje na kemijskoj strukturi, farmakološkim i kliničkim svojstvima, ali je u kliničkoj upotrebi najčešća podjela na tipične i atipične antipsihotike.

Tipični antipsihotici su klorpromazin, promazin, haloperidol i flufenazin. Imaju snažan afinitet za dopaminske receptore. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije i imaju slab učinak na negativne, a katkad ih mogu i potaknuti.

Atipični antipsihotici su klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol i ziprasidon. Oni imaju selektivniji afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore i afinitet prema 5-HT<sub>2</sub> receptorima, zbog čega uzrokuju manje ekstrapiramidnih nuspojava, te djeluju podjednako na pozitivne i negativne simptome shizofrenije.

Osim na tipične i atipične, često se koristi i podjela antipsihotika koja se bazira na vremenskom slijedu njihovog pojavljivanja, pa ih dijelimo na antipsihotike prve, druge i treće generacije.

Antipsihotici prve generacije su klorpromazin, haloperidol, perfenazin, flufenazin, promazin, levomepromazin i zuklopentiksol.

Antipsihotici druge generacije su klozapin, sulpirid, amisulprid, olanzapin, kvetiapin, asenapin, zotepin, risperidon, paliperidon, ziprasidon, iloperidon, lurasidon i sertindol.

Antipsihotici treće generacije su se počeli spominjati pojavom aripiprazola, a tu spada i kariprazin (3).

### 1.1.2. MEHANIZAM DJELOVANJA ANTIPSIHOTIKA

Primarni cilj djelovanja svih antipsihotika su dopaminski receptori, odnosno dopaminski receptori tipa D<sub>2</sub> (DRD<sub>2</sub>). Osim na dopaminski, antipsihotici djeluju i na serotoninski, histaminski, adrenergički i kolinergički sustav, a imaju i posredan učinak na gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA) i glutamatni sustav.

## Dopaminski sustav

Dopaminski receptori uz dopaminski transporter i enzime, reguliraju dopaminsku neurotransmisiju.

Brojni su dopaminski receptori, međutim s farmakološkog gledišta zanimljivo je pet podtipova.

Najistraživaniji je DRD2 receptor, mjesto djelovanja dopaminskih agonista (antiparkinsonika) i dopaminskih antagonista (antipsihotika). Mogu biti smješteni na postsinaptičkom i presinaptičkom dijelu neurona.

Antipsihotici različito djeluju na D2 receptore. Razlikuju se po afinitetu vezanja na D2 receptore, koji se izražava konstantom inhibicije (Ki). Što je Ki manji, to je afinitet vezanja za D2 receptore veći.

Prototip antipsihotika s niskim Ki su haloperidol ili aripiprazol, dok visok Ki imaju kvetiapin i klozapin.

Važna je i brzina disocijacije s D2 receptora, pa je tako poluvrijeme disocijacije najduže za haloperidol, a najkraće za klozapin.

Antipsihotici se razlikuju i po relativnom afinitetu prema D2 receptorima, odnosno po omjeru afiniteta prema D2 receptorima i afiniteta prema drugim neurotransmitterskim sustavima (serotoninskom, histaminskom, kolinergičkom i adrenergičkom). O tom omjeru ovisi konačan učinak antipsihotika. Ako neki antipsihotik ima veći afinitet prema 5HT<sub>2A</sub> i H<sub>1</sub> receptorima nego prema D<sub>2</sub>, već u malim dozama će zauzeti 5-HT<sub>2A</sub> i H<sub>1</sub> receptore, a D<sub>2</sub> tek pri većim dozama.

Ovisno o stupnju okupiranosti D2 receptora, antipsihotici mogu biti snažni antagonisti D2 receptora, slabi antagonisti i parcijalni agonisti.

Kod snažnih antagonista zauzetost receptora raste ovisno o dozi, u visokim dozama dostižu blokadu 80% i više D2 receptora, dok slabi antagonisti D2 receptora ni kod visokih doza ne zauzimaju više od 60% D2 receptora.

O tom svojstvu antipsihotika ovisi terapijski odgovor, ali i potencijal za izazivanje nuspojava. Smatra se da je potrebna zasićenost D2 receptora od 60% da bi se dobio terapijski odgovor, odnosno da se kod zasićenosti iznad 80% razvija potencijal za ekstrapiramidne simptome.

Za atipične antipsihotike, poput klozapina i olanzapina, to nije potrebno, oni su djelotvorni i pri zauzimanju 30-50% D2 receptora zbog istodobnog zauzimanja 5-HT<sub>2</sub> receptora.

## **Serotoninski sustav**

Serotonin regulira brojne važne fiziološke procese kao što su tjelesna temperatura, spavanje, seksualne funkcije, apetit, bol i motorička aktivnost, ali i više moždane funkcije, uključujući i kogniciju i emocionalno doživljavanje.

Istraživanja su pokazala da je u patofiziologiji shizofrenije prisutna i disregulacija serotoninskog sustava koja se primarno očituje u afektivnim promjenama i oštećenjima u emocionalnom doživljavanju.

Antipsihotici druge generacije, kao što su klopazapin, risperidon, olanzapin, sertindol i ziprasidon, pokazuju snažan antagonistički učinak na 5-HT<sub>2A</sub> receptorima, a s velikim se afinitetom vežu i na druge 5-HT receptore.

Blokada pojedinih serotoninskih receptora može uzrokovati neželjene reakcije karakteristične za antipsihotike druge generacije, a to su povećanje tjelesne težine, metaboličke nuspojave (hiperlipidemija, hiperglikemija, inzulinska rezistencija, dijabetes melitus) i kardiovaskularne bolesti.

## **Histaminski sustav**

Histamin ima ključnu ulogu u neurovegetativnim funkcijama i važnu ulogu u kogniciji. Djeluje preko četiri podtipa receptora H<sub>1</sub>-H<sub>4</sub>.

Antagonistički učinak na H<sub>1</sub> receptorima povezan je s antiemetičkim učinkom, suzbijanjem dijareje i glavobolje. Antipsihotici prilikom blokade H<sub>1</sub> receptora mogu uzrokovati anksiolizu, poboljšati spavanje, ublažiti EPS, ali i izazvati nuspojave od kojih su najčešće sedacija i porast tjelesne težine.

H<sub>4</sub>-receptor nalazi se u koštanoj srži i može imati ulogu u posredovanju agranulocitoze inducirane klopazapinom, budući da ovaj antipsihotik posebno stimulira H<sub>4</sub> receptore.

### **Kolinergički sustav**

Kolinergički sustav sudjeluje u kognitivnim funkcijama kao što su pamćenje i učenje, održavanje budnosti i koncentracije, procesiranje senzornih informacija, u kontroli pokreta.

Dva su tipa receptora, muskarinski i nikotinski. Antipsihotici djeluju na muskarinske. Muskarinski receptori su široko rasprostranjeni u mozgu i periferiji, a klasificirani su u pet podtipova.

Blokadom M1-receptora može doći do smanjenja EPS-a uzrokovanog blokadom D2 receptora, ali i do razvoja centralnih nuspojava u obliku oštećenja pamćenja i smetenosti. Perifernom blokadom muskarinskih receptora antipsihotikom, mogu se razviti neželjene reakcije poput suhoće usta, opstipacije, tahikardije, hipertenzije, zamućenog vida i retencije urina.

### **Adrenergički sustav**

Adrenergički sustav bitan je pri kontroli budnosti i razine pobuđenosti, pojačava emocionalne odgovore na stres, odgovoran je za anksioznost, iritabilnost, emocionalnu nestabilnost, strah i agresivnost.

Antipsihotici svoj učinak na adrenergički sustav ostvaruju preko alfa1 i alfa2 receptora koji su široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Blokadam alfa1 receptora mogu se suprimirati pozitivni simptomi, a blokada alfa2 može biti uključena u slabljenje negativnih i kognitivnih simptoma.

Blokadam alfa1 receptora mogu se izazvati nuspojave poput hipotenzije, vazodilatacije, pospanosti i sedacije, dok su za alfa2 karakteristične hipertenzija i pojačana budnost (2,3).



### 1.1.3. NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA

Postoji veliki broj nuspojava povezanih s antipsihoticima. Neke nuspojave, poput sedacije, dobivanja na težini, mogu biti i poželjne kod nekih bolesnika. Nuspojave obično i jesu glavni faktor kod odabira lijeka.

#### **Sedacija**

Sedacija je česta nuspojava antipsihotika i ovisi o dozi. Može biti razlogom loše suradljivosti pacijenta. Mnogi pacijenti s vremenom postanu tolerantni na taj efekt antipsihotika. Najizraženija je kod klorpromazina, a od antipsihotika druge generacije kod klozapina i nešto manje kod olanzapina i kvetiapina. Pospanost kod pacijenta se može izbjeći smanjivanjem doze ili primjenjivanjem samo jedne doze prije spavanja (4).

#### **Hipotenzija**

Ortostatska hipotenzija se može javiti kod svih antipsihotika, a ovisi o stupnju blokade alfa<sub>1</sub> adrenoreceptora.

Češće se javlja kod starijih pacijenata koji su na terapiji antihipertenziva, i koji imaju neke druge kardiovaskularne bolesti. Pažljivim određivanjem doze ta se nuspojava može izbjeći ili treba pacijenta prebaciti na lijek s manjim učinkom na adrenergički sustav (4).

#### **Antikolinergični učinak**

Antikolinergični učinak se očituje kao konstipacija, retencija urina, suha usta, zamagljen vid, a s vremenom i kao slabljenje kognitivnih funkcija.

Ova nuspojava se javlja kod klorpromazina i klozapina, a rjeđe kod olanzapina i kvetiapina kod visokih doza.

Može se umanjiti sniženjem doze (4).

## Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Ekstrapiramidni simptomi uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju, a najteži oblik EPS-a je tardivna diskinezija (TD), koja može postati ireverzibilna.

Manje su učestali kod terapije s antipsihoticima druge i treće generacije u odnosu na antipsihotike prve generacije.

Parkinsonizam, distonija i akatizija, obično se javljaju unutar prvih par tjedana od početka terapije s novim lijekom ili kod povećanja doze. Ti simptomi izazivaju nelagodu kod pacijenta, društvenu stigmatu i lošu suradljivost.

Obično se javljaju kod visokih doza haloperidola, a rijetko kod antipsihotika sa slabijom blokadom dopaminskih receptora.

Parkinsonizam prouzročen antipsihoticima je reverzibilan sindrom. Dva puta češće pogađa žene, nego muškarce, a može se pojaviti u bilo kojoj dobi, premda najčešće nakon 40. godine.

Može se riješiti smanjenjem doze ili dodavanjem antikolinergika u terapiju.

U približno 10% bolesnika tretiranih antipsihoticima druge i treće generacije pojavljuje se distonija u prvih nekoliko sati ili dana liječenja. Distonički pokreti posljedica su sporih, trajnih mišićnih kontrakcija ili spazma, koji mogu dovesti do nevoljnih pokreta. Blefarospazam i glosofaringealna distonija mogu dovesti do dizarrije, disfagije, što može prouzročiti teškoće pri disanju.

Distonija je najčešća u mlađih muškaraca, ali se može pojaviti u bilo kojoj dobi, u oba spola.

Akatizija je subjektivni osjećaj mišićne nelagode koji u bolesnika izaziva agitaciju, neprekidno koračanje, brzo i uzastopno izmjenjivanje sjedenja i ustajanja, te osjećaj disforije. Simptomi su primarno motorički i bolesnik ih ne može kontrolirati svojom voljom.

Akatizija se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja i češća je pri primjeni antipsihotika prve i druge generacije.

Teško ju je klinički razlikovati od sindroma nemira uslijed određenih neuroloških stanja ili nekog općeg zdravstvenog stanja.

Tretiranje akatizije može biti kombinirano sa smanjenjem doze, ako je moguće ili davanjem niskih doza beta blokatora (npr. propranolol).

Tardivnu diskineziju karakteriziraju nevoljni koreiformni, atetotični ili ritmični pokreti jezika, čeljusti ili udova. S obzirom na receptorski afinitet, očekuje se da antipsihotici druge i treće generacije imaju manji potencijal izazivanja TD. Opća proširenost TD prouzročene antipsihoticima u osoba koje duže vrijeme uzimaju antipsihotike je 20-30%. Nakon četiri do pet godina liječenja antipsihoticima incidencija TD se godišnje povećava za 3-4%.

Mehanizam nastanka TD je još uvijek nepoznat. Patofiziološka osnova sindroma smatra se supersenzitivnost dopaminergičnih receptora u strijatumu, kao i pojačana sinteza dopamina uslijed dugotrajne blokade antipsihoticima.

Prevenција se sastoji u optimalnoj primjeni psihofarmaka, te redovitom praćenju bolesnika (4,5).

### **Hiperprolaktinemija**

Antipsihotici imaju utjecaj na hipofiznu, adrenokortikalnu, tiroidnu i gonadalnu aktivnost.

Hiperprolaktinemija, koja se pojavljuje kao nuspojava tijekom terapije antipsihoticima, izaziva u žena galaktoreju, amenoreju, neredovite menstrualne cikluse i anovulaciju, a u muškaraca impotenciju, azospermiju, sa ili bez galaktoreje i ginekomastije.

Češće se javlja pri tretmanu antipsihoticima prve generacije. Antipsihotici druge i treće generacije imaju slabiji afinitet za dopaminske D2 receptore, pa je zbog toga i hiperprolaktinemija rjeđa kod korištenja tih lijekova.

Na razinu prolaktina u serumu najveći utjecaj ima amisulprid, a slijede ga haloperidol, risperidon, olanzapin, te klopazapin. Od antipsihotika treće generacije, kliničke studije su pokazale da ziprasidon prolazno povisuje razinu prolaktina u serumu, a da aripirazol ima supresivno djelovanje na razinu prolaktina u serumu (6).

### **Seksualne nuspojave**

Više od 43% pacijenata koji uzimaju antipsihotike žali se na seksualnu disfunkciju. To je problem koji često rezultira lošom adherencijom.

Seksualne smetnje obilježene su poremećajem spolne želje i psihofiziološkim promjenama koje obilježavaju ciklus spolnog odgovora.

Poremećaji seksualnih funkcija uzrokovani antipsihoticima posljedica su direktnog učinka promjena u katekolaminskoj transmisiji, te promjena u adrenergično-kolinergičnoj ravnoteži. Poremećaji seksualnih funkcija dovode se u vezu i s blokadom dopaminskih receptora, s povećanjem koncentracije prolaktina ili udruženim djelovanjem oba mehanizma (4).

### **Hematološke nuspojave**

Antipsihotici uzrokuju različite krvne diskrazije, pri čemu je najčešća leukopenija, koja se u svom ekstremnom obliku pojavljuje kao agranulocitoza.

Uz terapiju klopazinom povećan je rizik od pojave agranulocitoze (6).

### **Kardiovaskularne nuspojave**

Iznenadna srčana smrt kod pacijenata koji uzimaju antipsihotike je oko dva puta češća nego u ostaloj populaciji (4).

Klinička istraživanja pokazala su utjecaj klorpromazina, tioridazina, ziprasidona i sertindola na produživanje QT intervala, što može dovesti do iznenadne srčane smrti. Zato treba izbjegavati kombinaciju tih antipsihotika s ostalim lijekovima koji produžuju QT interval (antiaritmici, triciklički antidepresivi, neki antibiotici) (4).

## **Metabolički sindrom**

Povećana tjelesna težina je česta nuspojava kod antipsihotika. Nastupa brzo i teško ju je kontrolirati. Čini se da ne ovisi o dozi lijeka. Jače je izražen kod klozapina i olanzapina, a puno manje kod aripirazola i ziprasidona.

Antipsihotici mogu sudjelovati i u glikemijskim abnormalnostima, i to od blage inzulinske rezistencije do dijabetičke ketoacidoze. Najveći rizik je kod klozapina i olanzapina.

Dislipidemija se također povezuje s više antipsihotika koji povisuju trigliceride, i to najviše klozapin i olanzapin, nešto manje kvetiapin, a najmanje aripirazol, risperidon i ziprasidon (4).

## **Maligni neuroleptički sindrom**

Maligni neuroleptički sindrom (MNS) je životno ugrožavajuća komplikacija koja se može pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom terapije antipsihoticima. Nije vezana uz dozu, a češća je kod primjene kombinacije antipsihotika. Nastanak se pokušava vezati uz dopaminergičnu inhibiciju.

Simptomi uključuju mišićnu rigidnost i distoniju, akineziju, mutizam i agitaciju. Simptomi sa strane autonomnog živčanog sustava uključuju hiperpireksiju, znojenje, ubrzan puls i povišen krvni tlak.

Laboratorijski nalazi pokazuju povišene leukocite, kreatinin i fosfokinazu, jetrene enzime i mioglobin, što je posljedica zatajenja bubrega. Kreatinin-fosfokinaza je tipično povišena.

Smrtnost se kreće između 10 i 20%. Stopa smrtnosti se umanjila sve većom mogućnošću prepoznavanja ovog stanja.

Prema procjenama, proširenost tog stanja među osobama koje se liječe antipsihoticima kreće se od 0,07 do 1,4% (5).

NUSPOJAVA	nisko potentni AP prve generacije	visoko potentni AP prve generacije	AP druge generacije					
			aripiprazol	klozapin	olanzapin	kvetiapin	risperidon	ziprasidon
antikolinergični učinak	+++	+	0	+++	+	+	0	0
dislipidemija	++	+	0	+++	+++	++	+	0
ekstrapiramidni simptomi	+	+++	+	0	+	0	++	+
hiperprolaktinemija	++	+++	0	0	+	0	+++	+
maligni neuroleptički sindrom	+	++	+	+	+	+	+	+
ortostatska hipotenzija	+++	+	+	+++	+	++	++	+
produženi QT interval	++	+	+	+	+	+	+	++
sedacija	+++	+	+	+++	++	++	+	+
konvulzije	+	+	+	+++	+	+	+	+
seksualna disfunkcija	+++	++	+	+	+	+	++	+
dijabetes melitus tip 2	+	+	+	++	++	+	+	+
povećanje tjelesne težine	++	+	0	+++	+++	++	++	0

AP=antipsihotici

niskopotentni AP prve generacije=antipsihotici prve generacije sa slabijim afinitetom vezanja za D2 receptore (klorpromazin, tioridazin)

visokopotentni AP prve generacije=antipsihotici prve generacije s jakim afinitetom vezanja za D2 receptore (flufenazin, haloperidol)

0=rijetko; +=nizak rizik; ++=srednji rizik; +++=viši rizik

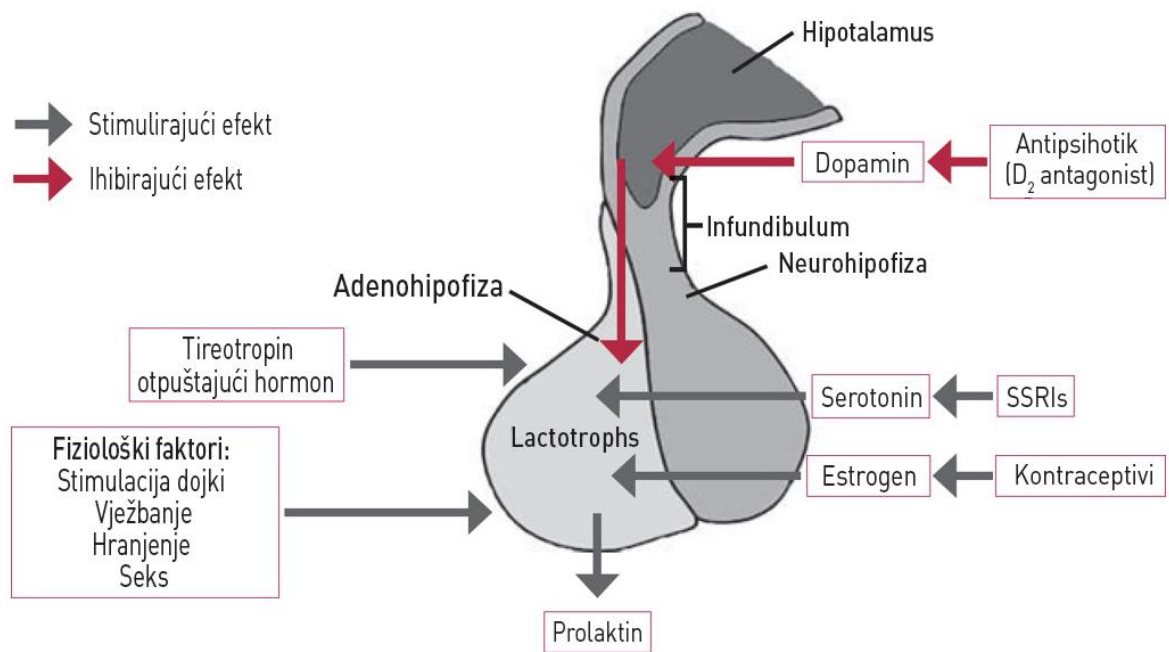
Tablica 1: Usporedba antipsihotika po riziku od nuspojava (4)

## 1.2. PROLAKTIN

Prolaktin je polipeptidni hormon prednjeg režnja hipofize (adenohipofize). Luče ga laktotropne stanice koje čine 30% celularnosti adenohipofize.

Hipofiza je smještena u koštanom udubljenju u području moždane baze, a s hipotalamusom je povezana hipofiznim drškom. Lučenje prolaktina, kao i ostalih hormona prednjeg režnja hipofize nadziru hipotalamično oslobađajući ili hipotalamično inhibicijski hormoni. Za prolaktin je odgovoran hipotalamično inhibicijski hormon koji inhibira prolaktin (PIH). On se luči u samom hipotalamusu, a zatim se prenosi u prednji režanj hipofize hipotalamično-hipofiznim portalnim sustavom gdje djeluje na laktotropne stanice i nadzire lučenje prolaktina (7).

Prolaktin se u cirkulaciji nalazi u različitim molekularnim formama. Najčešće prisutni prolaktin je sačinjen od 199 aminokiselina i čini 80-90% ukupnog prolaktina u cirkulaciji. Ponekad možemo naići i na prolaktine veće molekularne mase, makroprolaktine. Ti makroprolakteinski agregati mogu biti sačinjeni od imunoglobulina G i prolaktina ili raznih prolaktinskih molekula. Oni nemaju značajnije biološke aktivnosti, ali su imunoreaktivni i luče se u slučajevima asimptomatske hiperprolaktinemije (8,9).



Slika 1: Faktori inhibicije i stimulacije izlučivanja prolaktina (9)



### 1.2.1. ULOGA PROLAKTINA U ORGANIZMU

Prolaktin najvećim djelom izlučuju laktotropne stanice adenohipofize, ali i laktotropne stanice u placenti, endometriju, miometriju, u epitelnim stanicama mliječnih žlijezda i limfocitima.

Otpušta se u cirkadijalnom ritmu, koncentracija mu je najviša noću tijekom spavanja i neposredno nakon buđenja. Razina prolaktina se može povisiti tijekom psihičkog i emocionalnog stresa, te konzumiranjem različitih lijekova.

Postoje određene razlike u koncentraciji prolaktina u serumu ovisno o spolu, dobi i indeksu tjelesne mase. Niža je kod muškaraca, nego kod žena. Kod žena u premenopauzi ovisi i o fazi menstrualnog ciklusa, viši je u drugoj polovici ciklusa. Normalne vrijednosti prolaktina u serumu su za muškarce od 70 do 410 mIU/L, a za žene od 110 do 560 mIU/L (10).

Za vrijeme trudnoće razina prolaktina počinje rasti nakon drugog mjeseca i može porasti i 20 do 30 puta iznad normalnih vrijednosti. Ostaje visok i kroz vrijeme laktacije, a normalizira se tri tjedna nakon prekida dojenja.

Glavna fiziološka uloga prolaktina je stvaranje i izlučivanje mlijeka kada su prisutne odgovarajuće razine estrogena, progesterona, kortikosteroida i inzulina, ali osim toga sudjeluje i u reprodukciji, rastu, razvoju, osmoregulaciji, imunološkom sustavu, pravilnom funkcioniranju mozga, ponašanju i metabolizmu.

Za raznoliku ulogu prolaktina u našem organizmu odgovorni su prolaktinski receptori koji su smješteni u različitim tkivima i stanicama, poput limfocita, endometrija, prostate i adipocita.

Na staničnoj razini prolaktin ima sposobnost regulacije kritičnih staničnih odgovora, uključujući proliferaciju, diferencijaciju, preživljenje i migraciju stanica.

### 1.2.2. ODNOS DOPAMINA I PROLAKTINA

Na otpuštanje prolaktina utječu interakcije inhibirajućih i stimulirajućih faktora iz hipotalamusa i stražnjeg dijela hipofize.

Glavni inhibirajući faktor sekrecije prolaktina je dopamin iz hipotalamusa, uslijed čega lučenje prolaktina potiču svi agensi koji suprimiraju lučenje dopamina. Dopamin iz tuberoinfundibularnih neurona preko hipofiznog portalnog sustava dolazi do laktotropnih stanica adenohipofize, veže se za dopaminske D2 receptore na staničnoj membrani laktotropnih stanica i sudjeluje u više transdukcijskih signala koji rezultiraju inhibicijom transkripcije prolaktina i redukcijom sinteze i otpuštanja prolaktina.

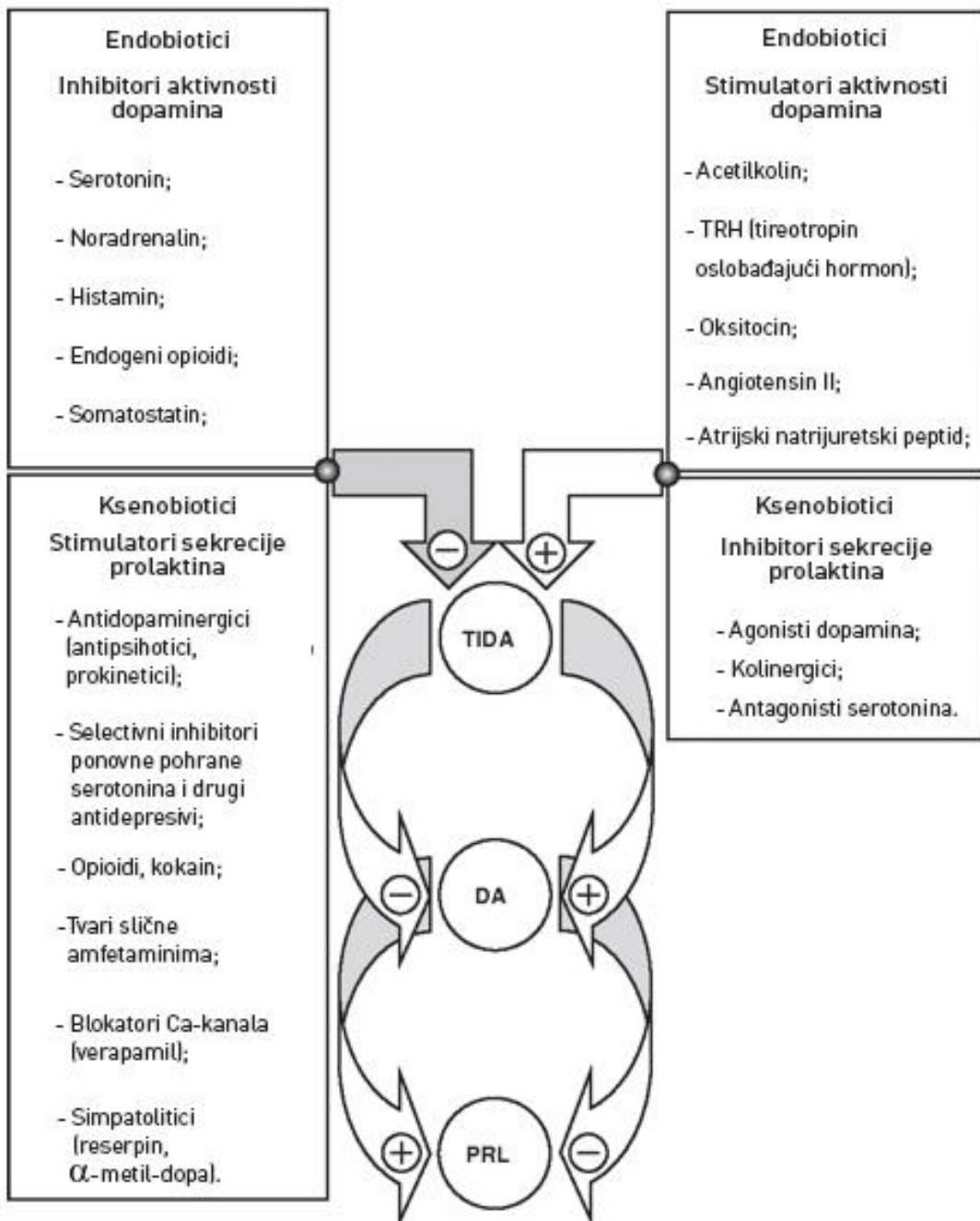
Sekrecija prolaktina djeluje mehanizmom povratne sprege na dopaminske endokrine neurone, pa povećanje sekrecije prolaktina dovodi do povećanja sinteze dopamina u hipotalamusu.

Osim dopamina inhibirajuće na prolaktin djeluju još i gama-aminomaslačna kiselina (GABA), somatostatin, acetilkolin i norepinefrin.

Glavni stimulirajući faktori otpuštanja prolaktina su tireotropni hormon (TRH), gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH), angiotenzin II, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), histamin, estrogen i testosteron.

Hipotireodizam može povisiti prolaktin zbog povišenog TRH. Lijekovi koji povisuju serotonin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), također mogu povisiti prolaktin. Za razliku od lijekova koji stimuliraju GABA, kao što su benzodiazepini i valproat, koji mogu sniziti prolaktin u serumu.

Tuberoinfundibilarni dopaminski put (TIDA) je put preko kojeg djeluje većina faktora koja utječe na razinu prolaktina u organizmu (11,12).



Slika 2: Utjecaj ksenobiotika i endobiotika preko tuberoinfundibularnog dopaminergičkog sustava (TIDA) na prolaktin (11)

### 1.3. HIPERPROLAKTINEMIJA

**Hiperprolaktinemija** se obično definira kao trajno povišena razina prolaktina u serumu, ako je dva sata nakon buđenja prolaktin u serumu kod muškaraca iznad 424 mIU/L, a kod žena iznad 530 mIU/L.

To je najčešći endokrinološki poremećaj hipotalamo-hipofizne osovine.

Povišene vrijednosti prolaktina u serumu do 1000 mIU/L obično se manifestiraju kroz blaže simptome (smanjen libido, smanjena plodnost), od 1000-2000 mIU/L prati oligomenoreja, a iznad 2000 mIU/L amenoreja, hipogonadizam, ginekomastija i galaktoreja (9).

Različita fiziološka i patofiziološka stanja mogu dovesti do hiperprolaktinemije.

fiziološko stanje	patološko stanje		
	poremećaji hipofize	bolesti CNS-a	sistemske bolesti
trudnoća	prolaktinom	tumori	teška hipotireoza
dojenje	adenom hipofize	kronična granulomatozna bolest	kronično zatajenje bubrega
stimulacija dojki	Cushingov sindrom	autoimunološke bolesti	ciroza jetre
spavanje	akromegalija	krvožilne bolesti	sindrom policističnih jajnika
stres	limfocitni hipofizitis	kranijalna iradijacija	estrogen ovisni tumori
		tumori ili metastaze	
nakon obroka		hipotalamusa	prijelom kosti prsnog koša
		epilepsija	pseudocieza
			herpes zoster

Tablica 2: Fiziološka i patofiziološka stanja koja mogu izazvati hiperprolaktinemiju (13)

Zbog važne uloge prolaktina u regulaciji menstrualnog ciklusa, hiperprolaktinemija kod žena može dovesti do amenoreje, anovulacije i neplodnosti, a kod muškaraca može izazvati hipogonadizam, smanjenu razinu testosterona i erektilnu disfunkciju.

Povišena razina prolaktina dovodi do smanjenog izlučivanja gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), što opet dovodi do smanjenog izlučivanja folikul stimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH), koji imaju direktan učinak na razvoj spolnih žlijezda, što kod djece i adolescenata može dovesti do kasnijeg spolnog sazrijevanja i slabijeg razvoja kostiju zbog poremećene hipotalamo-hipofizno-gonadne osi (HPG). Smatra se da je supresija HPG-a jedan od glavnih razloga pojave osteoporoze kod hiperprolaktinemije, uz ostale faktore, kao što je na primjer inhibicijsko djelovanje prolaktina na osteoblaste.

Osim na reproduktivne organe hiperprolaktinemija utječe i na ponašanje, raspoloženje (depresija, anksioznost, gubitak pamćenja) i na imunološki sustav (13) .

### **1.3.1. HIPERPROLAKTINEMIJA IZAZVANA LIJEKOVIMA**

Lijekovima izazvana hiperprolaktinemija često prolazi nezapaženo, zbog teško uočljivih simptoma.

Velika je skupina lijekova koji mogu podići razinu prolaktina u serumu iznad normalnih vrijednosti.

Prema farmakoepidemiološkoj analizi (Petit i sur. 2003) temeljenoj na francuskoj bazi podataka

farmakovigilancije, od 159 prijavljenih slučajeva hiperprolaktinemije 31% je bio povezan s

antipsihoticima, 28% s lijekovima sličnim antipsihoticima (u toj skupini su bili veraliprid, indoramin,

flunarizin i metoklopramid), 26% s antidepresivima, 5% s antagonistima H<sub>2</sub> receptora i 10% s ostalim

lijekovima (13).

## **Antipsihotici**

Antipsihotici najčešće od svih lijekova izazivaju hiperprolaktinemiju. Budući da se radi o lijekovima koje pacijent troši dugoročno, radi se o kroničnoj nuspojavi i važnom farmakoterapijskom problemu.

Posebno je izražena kod tipičnih antipsihotika, a od atipičnih, kod risperidona (13).

## **Antidepresivi**

Serotonin stimulira oslobađanje prolaktina i odgovoran je za povišenje prolaktina uslijed dojenja i za vrijeme spavanja.

Antidepresivi sa serotoninergičnim djelovanjem, inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) i neki triciklički antidepresivi, mogu izazvati blagu obično asimptomatsku hiperprolaktinemiju.

Pacijenti na monoterapiji antidepresivima rijetko prijavljuju simptome izazvane hiperprolaktinemijom, za razliku od pacijenata koji uz antidepresiv uzimaju i neki antipsihotik koji može izazvati hiperprolaktinemiju. Kod njih bi serotoninergični antidepresivi mogli dodatno podići prolaktin i pogoršati postojeće simptome hiperprolaktinemije (13).

## **Propulzivi**

Metoklopramid djeluje centralno blokirajući dopaminske receptore čime povišuje prag osjetljivosti za povraćanje. Indiciran je kod povraćanja i mučnine uz gastrointestinalne poremećaje, nakon citostatičke i radioterapije, te kod migrene i gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Stimulira oslobađanje prolaktina (13).

## **Antihipertenzivi**

Metildopa stimulira centralne postsinaptičke alfa-receptore u moždanom stablu i tako smanjuje aktivnost perifernog simpatičkog sustava. Dugotrajna terapija metildopom bila je povezana s tri do četiri puta povećanom razinom prolaktina u odnosu na pacijente koji nisu uzimali metildopu.

Rezerpin smanjuje koncentraciju biogenih amina, pa i dopamina u mozgu. Zabilježena je povišena razina prolaktina u odnosu na pacijente koji nisu bili na rezerpinu.

Verapamil je blokator kalcijevih kanala kod kojeg je bio zabilježen povišen prolaktin (13).

### **Opijati**

Opijati bi mogli indirektno stimulirati oslobađanje prolaktina inhibiranjem prolaktin inhibirajućih faktora, poput dopamina, i stimuliranjem prolaktin stimulirajućih faktora (13).

### **Antagonisti H2-receptora**

Cimetidin i ranitidin indicirani su kod ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika i GERB-a. Iako djeluju kao H2-antagonisti, bilo je samo izoliranih prijavljenih slučajeva hiperprolaktinemije zbog cimetidina (13).

### **Estrogeni i antiandrogeni**

Estrogenom izazvana hiperprolaktinemija ovisi o razini estrogena. Fiziološke razine estrogena kod žena uzrokuju minimalno povišenje prolaktina u serumu, dok kod viših razina, na primjer u trudnoći, prolaktin u serumu značajno raste. Nije utvrđeno da li doze estrogena u kontraceptivima mogu izazvati hiperprolaktinemiju. Studije na ženama na niskim dozama estrogena nisu pokazale značajno povišenje prolaktina u serumu. Također ni kod žena koje su uzimale hormonsku nadomjesnu terapiju (13).

## **1.3.2. HIPERPROLAKTINEMIJA IZAZVANA ANTIPSIHOTICIMA**

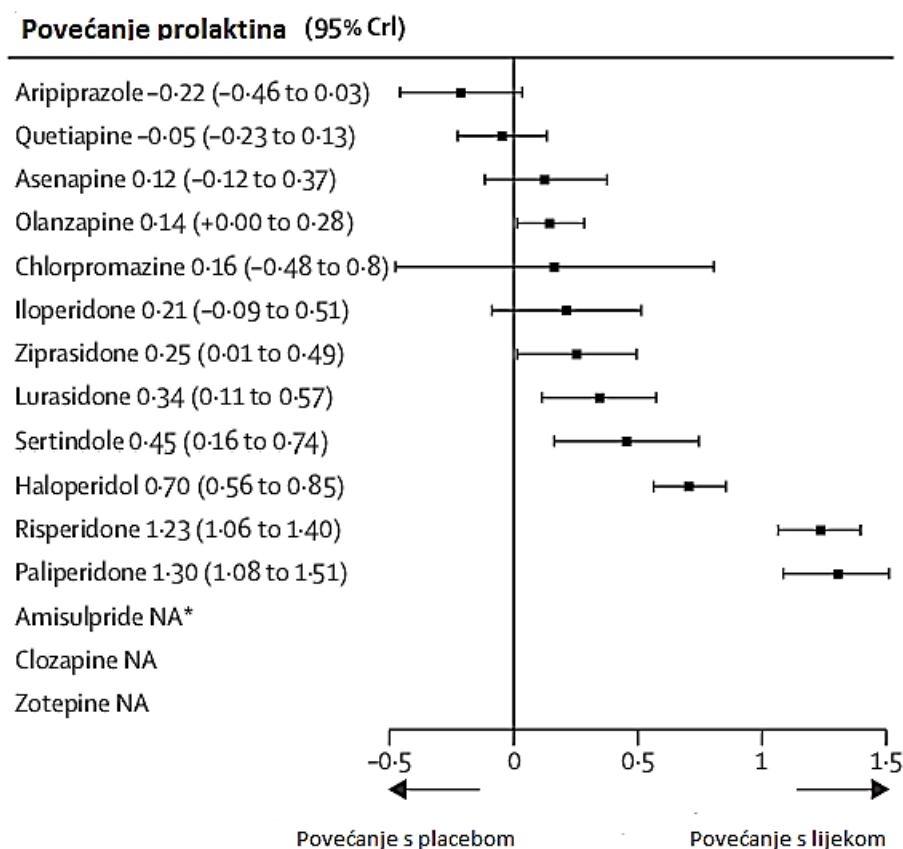
Hiperprolaktinemija je česta kod bolesnika s psihičkim poremećajima. Antipsihotici su najčešći uzrok hiperprolaktinemije i prisutna je kod 70% pacijenata na antipsihoticima.

Većina antipsihotika blokira D2 dopaminske receptore, smanjenjem dopaminske inhibicije prolaktina raste razina prolaktina u serumu (14).

Koliko će hiperprolaktinemija biti izražena ovisi o antipsihotiku, dozi, trajanju terapije, dobi i spolu pacijenta. Izraženija je kod žena nego kod muškaraca, te u adolescenata i žena u premenopauzi.

Antipsihotici se međusobno razlikuju po jačini izazivanja hiperprolaktinemije.

U meta analizi objavljenj 2013. uspoređeno je 15 antipsihotika (lurasidon, aripiprazol, paliperidon, haloperidol, kvetiapin, olanzapin, risperidon, asenapin, iloperidon, ziprasidon, amisulprid, sertindol, klozapin, klorpromazin i zotepin). Uspoređena je njihova djelotvornost i izazivanje nuspojava (povećanje tjelesne težine, izazivanje ekstrapiramidnih simptoma, izazivanje hiperprolaktinemije, sedacija i produljenje QT intervala). U tom istraživanju je utvrđeno da paliperidon i risperidon imaju najveći utjecaj na povišenje prolaktina u serumu, dok aripiprazol dovodi do njegovog snižavanja (15).



Slika 3: Grafički prikaz meta analize povišenja prolaktina u serumu antipsihotikom (15-Lancet)



## **Tipični antipsihotici**

Tipične antipsihotike se najčešće povezuje s hiperprolaktinemijom, a među njima je haloperidol najpotentniji što se tiče izazivanja hiperprolaktinemije.

Ova skupina lijekova djeluje kao neselektivni antagonist dopaminskih D2 receptora i to preko sva četiri dopaminergična puta (nigrostijatalnog, mezolimbicnog, mezokortikalnog i tuberoinfundibularnog).

Djelovanje na mezolimbicni put je ključno za terapijski efekt antipsihotika, na nigrostijatalni za nastanak ekstrapiramidnih simptoma, a na tuberoinfundibularni za nastanak hiperprolaktinemije.

Iako ovisi o dozi, zabilježeno je značajno povišenje prolaktina s tipičnim antipsihoticima već i sa niskim dnevnim dozama. Javlja se već nekoliko sati nakon primjene, a najčešće ostaje tako povišen dok god traje terapija. Nakon što se terapija ukine, vrijednosti se s vremenom vraćaju na normalu (16).

## **Atipični antipsihotici**

Atipični antipsihotici imaju bolje antipsihotično djelovanje nego tipični i manje neuroloških i endokrinoloških nuspojava.

Za razliku od tipičnih antipsihotika koji su neselektivni antagonisti dopaminskih receptora, atipični imaju miješano antagonističko i agonističko djelovanje na dopaminske receptore.

Risperidon najčešće od svih atipičnih antipsihotika izaziva hiperprolaktinemiju. On ovisno o dozi djeluje antagonistički na serotoninske odnosno dopaminske receptore. S vrlo visokim afinitetom se veže za 5-HT<sub>2</sub> receptore u središnjem živčanom sustavu i na periferiji, a za dopaminske s 20 puta manjim afinitetom, ali i dalje s puno većim nego ostali atipični antipsihotici. Izaziva značajno povišenje prolaktina u serumu jer ne prolazi potpuno krvno moždanu barijeru, pa više zauzima D2 receptore u hipofizi nego u strijatumu. Utjecaj na razinu prolaktina vjerojatno nije povezan s djelovanjem na 5-HT<sub>2</sub> receptore, jer bi to rezultiralo inhibicijom sekrecije prolaktina.

Endokrinološke nuspojave javljaju se s učestalošću s 1-10%.

Amisulprid karakteriziraju blage EPS, ali jako podiže prolaktin. To se tumači njegovim većim afinitetom za D2 i D3 receptore u hipofizi, zbog slabijeg prolaska krvno moždane barijere.

Klozapin je prototip atipičnih antipsihotika. Djeluje antagonistički na serotoninske i dopaminske receptore. Ne povisuje prolaktin.

Olanzapin je potentni blokator 5-HT<sub>2</sub> receptora i pokazuje veći afinitet za njih nego za D2 receptore. Zauzimanje D2 receptora kod doze od 10-20 mg/dan je od 71% do 80%, a kod doza iznad 30 mg/dan preko 80%, pri čemu može doći do porasta prolaktina u serumu.

Kvetiapin djeluje na više neurotransmiterskih receptora. Ima visok afinitet za 5-HT<sub>2A</sub> i niži za D2 receptore. Podiže prolaktin, ali samo prolazno.

Aripirazol je parcijalni agonist D2 i 5-HT<sub>1A</sub> receptora i antagonist 5-HT<sub>2A</sub>. Ne mijenja razinu prolaktina u serumu.

Ziprasidon je agonist 5-HT<sub>1A</sub> receptora. Pokazuje samo prolazno povišenje prolaktina u serumu (12,13).

ime lijeka	vrsta antipsihotika	učinak na prolaktin	mehanizam djelovanja
klozapin	atipični	nema	D1/D2/D4, histamin i 5-HT2 antagonist
haloperidol	tipični	↑↑/↑↑↑	D2 antagonist
fenotiazin, flufenazin	tipični	↑↑/↑↑↑	D2 antagonist
zuklopentiksol	tipični	↑↑ (reverzibilan)	D1/D2, serotonin i H1 antagonist
risperidon	atipični	↑↑↑	D2/5-HT2 antagonist
amisulprid	atipični	↑↑↑	D2/D3/5-HT2 antagonist
olanzapin	atipični	↑	D2/5-HT2 antagonist
kvetiapin	atipični	↑ (prolazan)	D2/5-HT2A antagonist
aripirazol	atipični	nema/↓	D2/5-HT1A parcijalni agonist i 5-HT2A antagonist
ziprasidon	atipični	↑ (prolazan)	5-HT1A agonist

Tablica 3: Utjecaj antipsihotika na prolaktin u serumu (12)

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je identificirati povezanost hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima s pojavom karcinoma dojke i prostate i osvrnuti se na uloge koje bi ljekarnici mogli imati u identifikaciji i zbrinjavanju hiperprolaktinemije kao nuspojave antipsihotika. Hiperprolaktinemiju karakteriziraju blagi simptomi koje nije jednostavno uočiti, pa se može dogoditi da prođe nedijagnosticirano, što može rezultirati lošom adherencijom od strane pacijenta, ali i komplikacijama kao što je osteoporoza, a po nekim istraživanjima i povećanim rizikom od pojave karcinoma dojke.

Posebnu pažnju treba obratiti na one pacijente koji su na terapiji antipsihoticima za koje se zna da imaju snažan utjecaj na razinu prolaktina serumu, a to su prvenstveno haloperidol, flufenazin, risperidon i amisulprid.

### 3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Napravljen je sustavni i retrospektivni pregled znanstvene i stručne literature, relevantnih dijagnostičkih priručnika, baze lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode, publikacija stručnih udruga i institucija i drugih raspoloživih izvora za ključne riječi: antipsihotici, hiperprolaktinemija, karcinom dojke, karcinom prostate.

Pregledom literature identificirani su problemi nedijagnosticirane hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima.

#### 3.1. KLINIČKE POSLJEDICE HIPERPROLAKTINEMIJE

Simptomi hipogonadizma uzrokovanog hiperprolaktinemijom kod muškaraca uključuju erektilnu disfunkciju i smanjen libido. Važno je utvrditi da li je do toga došlo zbog povišenog prolaktina ili sniženog testosterona ili i jednog i drugog. Povišeni prolaktin može biti razlogom erektilne disfunkcije i uz normalnu razinu testosterona. Ako je testosteron nizak, a prolaktin visok, može se razmotriti uvođenje testosterona u terapiju. Zamjena antipsihotika s nekim koji manje utječe na razinu prolaktina, kao opcija postoji, ali nije uvijek moguća. Ako su i testosteron i prolaktin normalnih vrijednosti, smanjen libido može se objasniti samom mentalnom bolešću, stresom, može biti nuspojava lijeka ili posljedica neke druge sistemske bolesti (dijabetes, kardiovaskularne, neurološke bolesti).

Simptomi hipogonadizma uzrokovanog hiperprolaktinemijom kod žena mogu biti amenoreja i oligomenoreja. Ti simptomi mogu olakšati prepoznavanje hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima. Kod hiperprolaktinemije kod žena u premenopauzi oralni kontraceptivi mogu nadoknaditi manjak estrogena i pomoći u regulaciji menstrualnog ciklusa, ali galaktoreja bi mogla i

dalje ostati prisutna. Žene s hiperprolaktinemijom bi mogle imati i probleme s plodnošću, smanjenim libidom ili odgođenim pubertetom.

Ženama koje žele zanijeti treba davati antipsihotike koji se smatraju sigurnima u trudnoći. Ako su to antipsihotici koji mogu izazvati hipreprolaktinemiju, a s tim i anovulaciju, postoji mogućnost davanja pacijentici gonadotropina da bi se umanjio učinak povišenog prolaktina na ovulaciju.

Ako se radi o pacijentici sa stabilnim stanjem, može se kratkotrajno uvesti u terapiju i agonist dopamina (bromokriptin), da bi se snizila razina prolaktina i omogućilo začeće.

Smanjena gustoća kostiju koja se javlja kod hiperprolaktinemije, vjerojatno je više povezana s nedostatkom gonadotropnih hormona, nego s povišenim prolaktinom i može se javiti i kod muškaraca i kod žena. Normalizacija razine gonadotropnih hormona bilo promjenom lijeka koji je izazvao hiperprolaktinemiju, bilo uvođenjem nadomjesne hormonske terapije, ako nije kontraindicirana, dovodi do ublažavanja osteoporoze.

Osim toga za pacijente na antipsihoticima karakteristični su i drugi faktori rizika osteoporoze, kao što su pušenje, nevezbanje, loš status vitamina D u organizmu, loša prehrana i slično, pa se preporučuje i dodatni unos kalcija i D vitamina (14).

### 3.1.1. DIJAGNOSTICIRANJE HIPERPROLAKTINEMIJE IZAZVANE LIJEKOVIMA

Povišeni prolaktin u serumu je potvrda hiperprolaktinemije i trebao bi se provjeriti kod svih pacijenata kod kojih su primijećeni simptomi hiperprolaktinemije:

muškarci	žene	oba spola
ginekomastija	hirzuitizam	smanjen libido
erektilna disfunkcija	akne	neplodnost
	vaginalna suhoća	galaktoreja
	neredoviti menstrualni ciklusi	osteopenija
		osteoporoza
		lomovi

Tablica 4: Simptomi hiperprolaktinemije (12)

Prema NICE (National Institute for Health and Care Excellence) smjernicama za shizofreniju i bipolarnu poremećaje iz 2014., rutinsko praćenje prolaktina u serumu kod pacijenata na antipsihoticima se ne preporučuje, ali se preporučuje određivanje prolaktina prije početka terapije.

To je posebno važno i zbog nekih studija koje su utvrdile prisutnost hiperprolaktinemije kod oboljelih od shizofrenije koji nisu bili na terapiji antipsihoticima (16). A važno je i zbog toga što ponekad već i jedna doza antipsihotika može izazvati hiperprolaktinemiju.

Idealno vrijeme za uzimanje uzorka je u jutro natašte. Važan je i način uzimanja uzorka jer i stres podiže prolaktin.

Kod pacijenata kod kojih se sumnja na hiperprolaktinemiju izazvanu antipsihotikom, ako nemamo početne vrijednosti prolaktina prije terapije, preporuča se, ako je moguće, izbaciti iz terapije lijek na koji se sumnja na tri dana i ponoviti pretragu.

Prolaktin u serumu iznad 2000 mIU/L kod pacijenata sa simptomima hiperprolaktinemije, siguran je dokaz hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima.

Magnetska rezonanca (MR) se preporuča za pacijente s prolaktinom iznad 3000 mIU/L koji imaju simptome koji upućuju na intrakranijalni pritisak, poput glavobolje i problema s vidom, i kod onih kod kojih se povišeni prolaktin ne može sa sigurnošću povezati s antipsihotikom kojeg uzima.

Kod hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima, prolaktin je obično 1000-2000 mIU/L, osim ponekad kod risperidona i amisulprida koji mogu podići prolaktin u serumu i do 6000 mIU/L (9).

### **3.1.2. INTERVENCIJE KOD DIJAGNOSTICIRANE HIPERPROLAKTINEMIJE IZAZVANE ANTIPSIHOTICIMA**

Cilj intervencije je normalizirati razinu prolaktina da bi se riješili problemi nastali utjecajem prolaktina na spolne žlijezde i da bi se prevenirao nastanak osteoporoze.

Da li će se i na koji način intervenirati ovisi o omjeru moguće štete izazvane hiperprolaktinemijom i eventualnog relapsa osnovne bolesti ukidanjem antipsihotika koji je izazvao hiperprolaktinemiju.

Kod pacijenata s blagim simptomima bez značajnih komorbiditeta se ne preporuča nikakva intervencija, već samo pažljivo praćenje, posebno razine testosterona, odnosno estrogena da bi se predvidio rizik pojave osteoporoze i osteopenije u budućnosti.

Kod pacijenata s izraženijim simptomima hiperprolaktinemije, sa značajno povišenim prolaktinom i sniženim spolnim hormonima, trebalo bi intervenirati.



Opcije su smanjenje doze antipsihotika, zamjena s drugim antipsihotikom koji se ne povezuje s hiperprolaktinemijom ili uvođenje u terapiju aripiprazola ili nekog dopaminskog agonista (bromokriptin ili kabergolin).

Razina prolaktina u serumu obično ovisi i o dozi antipsihotika, pa bi niža doza mogla ublažiti hiperprolaktinemiju izazvanu antipsihotikom, ali bi isto tako mogla dovesti i do relapsa bolesti.

U studiji usporedbe smanjenja doze risperidona i zamjene risperidona s drugim antipsihotikom kod žena s amenorejom izazvanom risperidonom, bolji su rezultati dobiveni promjenom antipsihotika.

Niža doza risperidona nije riješila simptome hiperprolaktinemije, a dovela je do pogoršanja bolesti.

Zamjena s antipsihotikom s manjim utjecajem na prolaktin može biti problematična ako se radi o pacijentu koji na prijašnje antipsihotike nije dobro reagirao i čije se stanje ustabililo tek s ovom terapijom. Ako se planira promijeniti antipsihotik, preporuča se postepena zamjena, a ne direktna zamjena jednog antipsihotika s drugim.

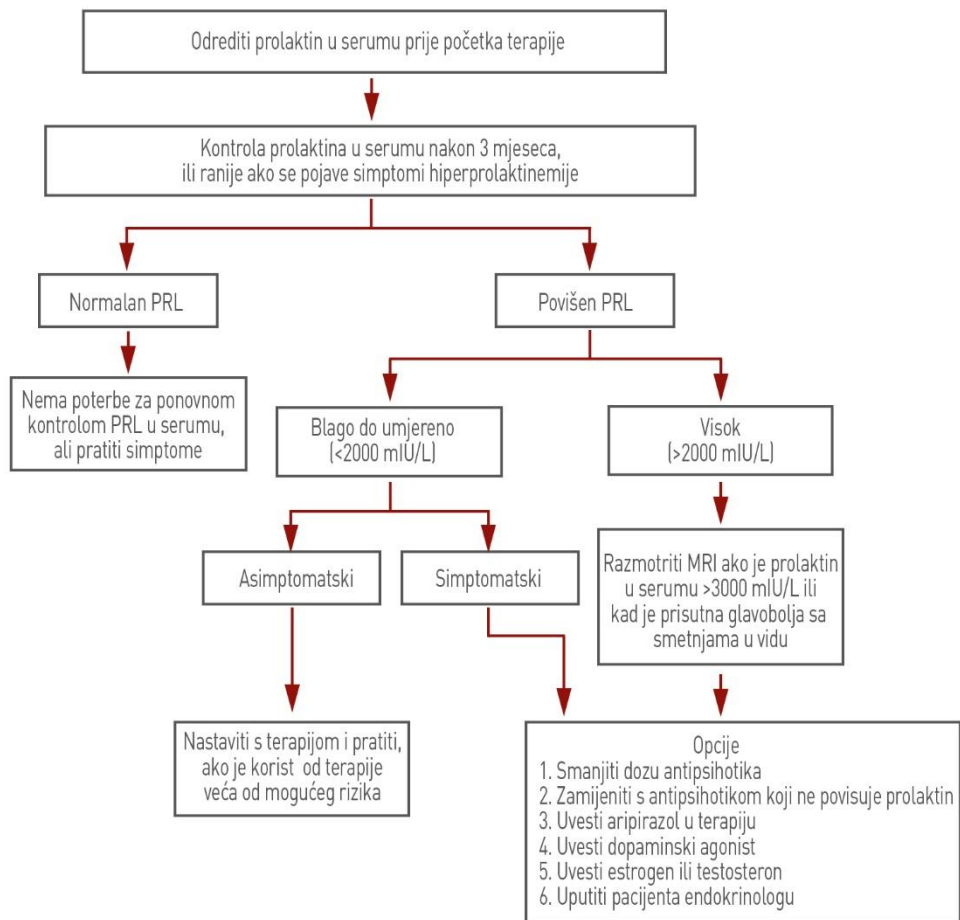
Uvođenje aripiprazola se pokazalo uspješnim kod snižavanja prolaktina kod preko 79% pacijenata.

Doza od 5 mg na dan je obično bila dovoljna. Usprkos dobrim rezultatima, uvođenje aripiprazola zbog hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima, ne bi smjelo biti trajno rješenje, jer bi moglo dovesti do više doze antipsihotika i polipragmazije.

Dopaminski agonisti se obično koriste u terapiji hiperprolaktinemije zbog adenoma hipofize.

Kabergolin se pokazao djelotvornijim i s manje nuspojave nego bromokriptin. Kod hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima, prvi bi izbor ipak trebao biti aripiprazol.

Uvođenje terapije estrogena kod žena odnosno testosterona kod muškaraca, preporuča se samo uz nadzor endokrinologa (9,10,17,18).



Slika 4: Praćenje i postupak kod hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima (9)

## 3.2. KARCINOM DOJKE I PROSTATE

Prema podacima Registra za rak Republike Hrvatske pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo o incidenciji raka u Hrvatskoj u 2015., pet najčešćih sijela raka čine ukupno 58% novih slučajeva raka u muškaraca: traheja, bronh i pluća (18%), prostata (18%), kolon (9%), rektum, rektosigma i anus (7%) i mokraćni mjehur (6%). Pet najčešćih sijela raka u žena: dojka (26%), kolon (8%), traheja, bronh i pluća (8%), tijelo maternice (6%) i štitnjača (6%), čine 53% novih slučajeva raka u žena.

Ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti (bez raka kože) bio je 22.503 i to 11.969 muškaraca i 10.534 žene. Stopa incidencije je iznosila 535,3/100 000 i to 590,0/100 000 za muškarce i 484,3/100 000 za žene. Odnos M:Ž je 53:47.

U Hrvatskoj je 2015. godine od raka umrlo 14.012 osoba, 8.030 muškaraca i 5.982 žene.

Stope mortaliteta bile su 333,3/100 000, odnosno 395,8/100 000 (M) i 275,0/100 000 (Ž).

Odnos M:Ž je 57:43.

U odnosu na standardne stope u Europi, incidencija raka dojke u Hrvatskoj je 126,3/100 000, u Europi 89,2/100 000, a smrtnost od raka dojke u Hrvatskoj je 47,7/100 000, a u Europi 27,1/100 000 (19).

### 3.2.1. KARCINOM DOJKE

Faktori koji povećavaju rizik za nastanak raka dojke su spol, dob, hormonalni faktori, hiperdenzne dojke, nalaz atipične hiperplazije tijekom biopsije dojke, ranija povijest raka dojke i drugih karcinoma, ionizirajuće zračenje, alkohol, pozitivna familijarna anamneza, hereditarni rak dojke, fizička neaktivnost i prekomjerna tjelesna težina nakon menopauze.

U dobi do 30 godina rak dojke se javlja vrlo rijetko. U dobi od 60 do 70 godina oko 7% žena oboli od raka dojke. Nerotkinje imaju veći rizik od žena koje su rodile prije 30. godine i od onih koje su dojile svoju djecu. Zbog dulje izloženosti estrogenu veći rizik imaju žene s ranom menarhom (prije 11.

godine) i kasnom menopauzom (poslije 55. godine), kao i one koje uzimaju nadomjesnu hormonsku terapiju.

Više od 90% bolesnica s karcinomom dojke može se izliječiti ako se dijagnoza postavi u ranom stadiju i ispravno liječi. Probirni testovi za rak dojke uključuju samopregled, klinički pregled dojki, mamografiju, ultrazvučni pregled dojki i magnetsku rezonanciju dojki. Mamografijom, koja se preporučuje kao metoda za probir, može se otkriti rak dojke do dvije godine ranije nego što tumor postane dovoljno velik da se može napipati.

Prema Rosenu i suradnicima ukoliko je rak dojke promjera od 1 cm dvadesetogodišnje preživljenje bez znakova povrata bolesti iznosi 88%, a ako je promjera većeg od 3 cm, dvadesetogodišnje preživljenje bez znakova povrata bolesti iznosi 59% (20).

### **3.2.2. KARCINOM PROSTATE**

Rizični faktori karcinoma prostate su starija dob, etnička pripadnost i nasljedni faktor. Određeni egzogeni faktori, kao što su prehrambene navike, spolno ponašanje, izloženost UV zračenju i kronične upale, također mogu doprinijeti pojavi karcinoma prostate.

Obično se radi o adenokarcinomu. Simptomi su rijetki dok ne dođe do začepjenja uretre.

Na dijagnozu upućuje digitorektalni pregled i mjerenje PSA (prostata specifični antigen), a potvrđuje se biopsijom. Prognoza je za većinu bolesnika vrlo dobra, osobito ako je rak lokaliziran ili regionalan. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze je 72 godine, incidencija raste s dobi. Obdukcijски se nađe u 15-60% muškaraca od 60-90 godina.

Trenutno nema dokaza koji bi poduprli opravdanost globalnog probira za rani rak prostate u svih muškaraca. Široka upotreba PSA posljedično je donijela porast incidencije raka prostate, ali je ujedno pokazala i neželjeni fenomen otkrivanja indolentnih karcinoma koji se ne bi klinički očitovali i nisu prijetnja zdravlju pacijenta. Moguća je posljedica liječenje koje ne pruža dobrobit, a može smanjiti kvalitetu života (21).

## 4. RASPRAVA

### 4.1. SHIZOFRENIJA

Shizofrenija je specifična vrsta psihoze koju karakterizira uglavnom očuvana svijest, ali izražen poremećaj mišljenja. Psihoza nije tipična samo za shizofreniju, niti je psihoza stalno prisutna u svih shizofrenih bolesnika.

Dopaminergična teorija shizofrenije bila je prvi pokušaj objašnjenja bolesti na temelju poremećaja neurotransmitera, ali više se ne smatra dostatnom za objašnjenje svih aspekata bolesti. Ipak, ta je teorija još uvijek vrlo važna u razumijevanju glavnih dimenzija shizofrenije, kao što su pozitivni i negativni simptomi (emocionalna otupljenost, socijalno povlačenje, nedostatak motivacije), kognitivno oštećenje i moguća depresija (2).

Utvrđeno je da na nastanak bolesti utječu i genetske predispozicije i okolina.

Oboljeli od shizofrenije čine 0,3-1% ukupne populacije. Imaju očekivano 15-20 godina kraći životni vijek od ostatka populacije, odnosno oko 20% (22).

Čak se čini da smrtnost kod ove skupine bolesnika raste u odnosu na ostalu populaciju i da nemaju toliku korist od napretka u medicini i zdravstvenoj zaštiti, kao ostalo stanovništvo. Taj porast smrtnosti je najvećim djelom povezan s kardiološkim, malignim i respiratornim bolestima (23).

Provedena je velika kohortna nacionalna studija na 6 milijuna odraslih Šveđana u kojoj se željelo utvrditi povezanost shizofrenije i drugih somatskih komorbiditeta, shizofrenije i uzroka smrti, te vrste antipsihotika i mortaliteta. U populaciji od 6.097.834 odrasle osobe bilo je 3.490 žena i 4.787 muškaraca s dijagnozom shizofrenije. Većina oboljelih od shizofrenije je imala 35 do 55 godina. Bili su uključeni i bolnički i vanbolnički pacijenti. Pratilo ih se kroz sedam godina, od 2003. do 2009.

U toj studiji utvrđeno je da je shizofrenija izrazito povezana s povećanom smrtnošću. Vodeći uzroci smrti su bile bolesti krvožilnog sustava i karcinomi. Pretpostavlja se da je tome glavni razlog kasno dijagnosticiranje tih bolesti i lošija prevencija. Ova skupina bolesnika puno je rjeđe na terapiji antihipertenziva ili hipolipemika od ostatka populacije i rjeđe je obuhvaćena preventivnim pregledima.

Drugi važan razlog su često prisutni i ostali faktori rizika za te bolesti u ovoj skupini, a to su pušenje, alkohol i neke druge ovisnosti, loša ishrana i nedovoljno kretanje.

Također je utvrđen izrazito povećan rizik od dijabetesa, upale pluća i kronične opstruktivne bolesti pluća (KOPB), kao i povećan rizik smrti od tih bolesti, ali i od moždanog udara, samoubojstva i nesreća. Ustanovljena je niža smrtnost kod pacijenata koji su bili na terapiji aripiprazola ili olanzapina, dok za kvetiapin nisu dobiveni jasni rezultati. Međutim, jasno je utvrđeno da je kod pacijenata koji nisu uzimali antipsihotik bio povećan mortalitet od svih uzroka (24).

U jednoj drugoj retrospektivnoj kohortnoj studiji na cijeloj švedskoj populaciji pokušala se utvrditi incidencija karcinoma kod oboljelih od shizofrenije. Dotadašnje studije koje su proučavale povezanost shizofrenije i karcinoma, davale su različite rezultate. Neke su opisivale porast, po nekima nije bilo porasta, a po nekima je čak došlo do smanjene incidencije raka kod oboljelih od shizofrenije.

Ova studija je promatrala 59.233 osobe kojima je dijagnosticirana shizofrenija u Švedskoj od 1965. do 2008. godine. Uspoređivan je standardizirani omjer incidencije (SIR-standardized incidence ratio) ove skupine, njihovih obitelji i ukupne populacije. Njih 6.137 je oboljelo od karcinoma u tom periodu, što u usporedbi s ukupnom populacijom daje značajno niži SIR. S tim da je uočen manji rizik pojave karcinoma prostate u odnosu na ostalo stanovništvo, a povećan od karcinoma dojke, cerviksa, endometrija i jetre.

Manja incidencija pojave karcinoma uočena je i kod njihovih srodnika, zbog čega je zaključeno da možda postoje neki etiološki faktori koji su predispozicija za shizofreniju, a koji djeluju protektivno na razvoj karcinoma (25).

Ukupno gledano rizik pojave karcinoma kod oboljelih od shizofrenije nije isti za sve karcinome. Za one za koje je veća vjerojatnost da će se pojaviti u starijoj životnoj dobi, kao što su karcinom želudca, pankreasa i prostate rizik je manji, dok je za one koji se obično javljaju kod mlađih ljudi, poput karcinoma ždrijela, dojke i maternice rizik je veći (22).

Različita su tumačenja mogućih protektivnih faktora od pojave karcinoma kod oboljelih od shizofrenije. Jedno od njih je postojanje gena koji djeluje supresivno na tumor ili pojačava prirodno

uništavanje tumorskih stanica. Drugo tumačenje je kemoterapeutsko djelovanje nekih antipsihotika. Pretpostavlja se da fenotiazin i klozapin imaju antiproliferativno djelovanje, a za klorpromazin da djeluje sinergistički s tamoksifenom u redukciji rasta stanice i metaboličke aktivnosti. Treći razlog bi mogla biti drugačija okolina u kojoj obično borave oboljeli od shizofrenije. Zbog česte hospitalizacije manje su izloženi zagađenom zraku i pretjeranom izlaganju suncu, što ih možda može zaštititi od nekih karcinoma, pogotovo karcinoma kože, za koji je utvrđeno da se rjeđe javlja kod ove skupine bolesnika (22).

Više je razloga veće smrtnosti od karcinoma kod oboljelih od shizofrenije u odnosu na ostale s dijagnosticiranim karcinomom. Jedan od glavnih je niži probir karcinoma kod oboljelih od shizofrenije. Čak i u zemljama u kojima zdravstvena zaštita obuhvaća većinu stanovništva, preventivni pregledi koji su važni za rano otkrivanje karcinoma, često ne zahvaćaju dovoljno ovu skupinu bolesnika, a otkrivanje karcinoma u ranoj fazi je jedan od glavnih faktora izlječenja i preživljenja. I kada su i prisutni simptomi kao što su dugotrajni kašalj, teško gutanje, koji bi mogli upozoriti na postojanje karcinoma pluća ili ždrijela, oni to možda neće znati jasno izraziti i proći će nezapaženo od strane zdravstvenog radnika. Drugi razlog je nedovoljno djelotvorna terapija.

Oboljeli od shizofrenije rjeđe primaju kemoterapiju ili terapiju zračenjem, češće imaju postoperativne komplikacije, interakcije lijekova s primarnom terapijom, poteškoće u praćenju terapije zbog psihičkih problema. Kod gotovo 50% oboljelih od shizofrenije je zabilježeno značajno kašnjenje s terapijom nakon postavljene dijagnoze. Još jedan važan razlog su i životne navike.

60 do 80% psihijatrijskih bolesnika puši, što je puno veći udio nego kod ostale populacije. Te i druge loše životne navike kao što su loša prehrana, debljina, niska fizička aktivnost, također povećavaju smrtnost od karcinoma (22).

## 4.2. HIPERPROLAKTINEMIJA I KARCINOM DOJKE

Prolaktin se najvećim dijelom oslobađa iz laktotoropnih stanica prednjeg režnja hipofize.

Uz estradiol i progesteron važan je za normalan rad mliječnih žlijezda, njihov rast i razvoj i laktaciju.

Eksperimentalne studije in vitro i na životinjama upućuju na sudjelovanje prolaktina u tumorogenezi poticanjem proliferacije stanica, povećanjem migracije stanica i vaskularizacije tumorskog tkiva.

Iako su prolaktin i prolaktinski receptori pronađeni i u normalnom i u tumorskom tkivu, njihova koncentracija je bila veća u tumorskom tkivu. To je uputilo na mogućnost povezanosti povišenog prolaktina u serumu i povećanog rizika od karcinoma dojke (26).

Karcinom dojke je najčešće dijagnosticirani karcinom kod žena i najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena. Estrogen, progesteron i vjerojatno prolaktin, imaju važan utjecaj na rast i razvoj stanica karcinoma dojke (27).

Više je epidemioloških studija koje su proučavale povezanost hiperprolaktinemije s povećanim rizikom pojave karcinoma dojke, i to posebno hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima.

Rezultati su bili različiti.

U retrospektivnoj kohortnoj studiji P.S. Wanga i suradnika iz 2002., utvrđen je malen, ali ipak značajan porast rizika od karcinoma dojke kod pacijentica koje su bile na terapiji antipsihotika, i to dopaminskih antagonista, koji uzrokuju hiperprolaktinemiju. Ova studija je uspoređivala dvije skupine, u jednoj su bile žene na terapiji antipsihotika u periodu od 01.01.1989. do 30.06.1995., a u drugoj žene odgovarajuće dobi koje nisu bile na antipsihoticima. U prvoj skupini je zabilježen porast rizika od karcinoma dojke od 16% (28).

Dekkers i suradnici su u svojoj studiji, uspoređujući pacijentice s dijagnosticiranom hiperprolaktinemijom i ostatak stanovništva Nizozemske, utvrdili da nema značajnog porasta rizika od pojave karcinoma dojke u prvoj skupini. Jedno od mogućih objašnjenja takvog rezultata je to što je poznato da estrogen povećava rizik karcinoma dojke, a kod hiperprolaktinemije je estrogen snižen, zbog inhibirajućeg djelovanja prolaktina na folikulstimulirajući i luteinizirajući hormon (29).



Berinder i suradnici su u svojoj studiji pratili skupinu pacijentica s hiperprolaktinemijom uzrokovanom dijagnosticiranim adenomom hipofize i odgovarajuću usporednu skupinu iz Švedskog nacionalnog registra pacijenata. Pratilo ih se u prosjeku 13 godina i utvrđen je veći rizik pojave ukupno svih karcinoma, ali ne i karcinoma dojke (29).

Dalton i suradnici su radili studiju u kojoj su uspoređivali rizik od karcinoma kod pacijenata na antipsihoticima i ostalog stanovništvo Danske. Njihov je zaključak da nema povećanog rizika karcinoma kod ove skupine pacijenata u odnosu na ostalo stanovništvo, čak podupiru tezu o antikancerogenom djelovanju antipsihotika (30).

Zbog kontradiktornih rezultata studija koje su proučavale utjecaj hiperprolaktinemije na povećan rizik pojave karcinoma dojke, M. Wang i suradnici odlučili su ponovo statistički obraditi rezultate dobivene u sedam studija koje su se bavile tom problematikom. Te studije su bile objavljene u periodu od 1992. do 2015. godine. Jedna od njih je povezala povišen prolaktin u serumu s povećanim rizikom od karcinoma dojke, dok ostalih šest nisu.

Da bi se studija, odnosno njezini rezultati uzeli u obzir morala je zadovoljiti slijedeće uvijete:

- morala je biti dizajnirana kao istraživanje parova ili kohortna studija
- morala je imati procijenjenu povezanost razine prolaktina u serumu i rizika od karcinoma dojke
- svi slučajevi karcinoma dojke morali su biti potvrđeni biopsijom, uz kontrolnu skupinu žena koje nisu imala karcinom dojke
- izvještaj je morao sadržavati relativni rizik (relative risk RR) ili omjer izgleda (odds ratio OR) i raspon pouzdanosti 95% (confidence interval CI)

Ponovnom statističkom obradom podataka prikupljenih u tih sedam studija otkrivena je povezanost razine prolaktina u serumu i povećanog rizika od neinvazivnog i invazivnog karcinoma dojke.

Taj utjecaj je bio izraženiji kod žena u postmenopauzi, kod estrogen (ER) i progesteron (PR) pozitivnih karcinoma dojke, dok ga kod žena u premenopauzi i ER i PR negativnih karcinoma nije bilo (31).

U studijama koje su proučavale povezanost terapije antipsihoticima i povećanog rizika karcinoma dojke, uglavnom su se pratile pacijentice koje su uzimale antipsihotike prve generacije, ili risperidon,

budući da je hiperprolaktinemija njihova česta nuspojava. U nekim studijama se ta veza potvrdila, dok u nekima nije.

Budući da kod žena koje boluju od shizofrenije najčešće susrećemo i neke druge faktore rizika karcinoma dojke, kao što su manji broj poroda, nedojenje, manja fizička aktivnost, dijabetes melitus, debljina, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola, teško je povećan rizik pojave karcinoma dojke kod njih, povezati isključivo sa antipsihotikom ili hiperprolaktinemijom izazvanom antipsihotikom.

S druge pak strane, kod ove skupine bolesnika puno se rjeđe provode probirni testovi kojima bi se otkrio karcinom dojke u ranijoj fazi, njihov životni vijek je u prosjeku kraći 10-25 godina od prosjeka i najčešće umiru od kardiovaskularnih bolesti, pa često niti ne dožive dob u kojoj se karcinom dojke obično pojavljuje, što također može biti razlogom manjeg broja dijagnosticiranih karcinoma dojke kod ove skupine.

Antipsihotici koji izazivaju hiperprolaktinemiju dolaze s upozorenjem da ih se treba propisivati s oprezom kod pacijentica s relevantnom anamnezom karcinoma dojke, pa je važno da liječnik dobro procijeni omjer štete i koristi od takvog lijeka u terapiji. Važno je uzeti u obzir i sve druge prisutne faktore rizika od karcinoma dojke kod svoje pacijentice. Antipsihotici poput olanzapina i klopazina ne dižu prolaktin, ali im je česta nuspojava dijabetes melitus i porast tjelesne težine, što su također faktori rizika pojave karcinoma dojke. Moguće je rješenje aripirazol, koji se pokazao dobrim u snižavanju prolaktina, i to ne nužno kao potpuna zamjena, nego kao dodatak osnovnoj terapiji antipsihotika koji ju je izazvao. Važno je da ne dođe do relapsa kod pacijentica kod kojih je uz shizofreniju dijagnosticiran i karcinom dojke, zbog smanjivanja doze ili ukidanja antipsihotika čija je moguća nuspojava hiperprolaktinemija (32).

Puno veći problem kod oboljelih od shizofrenije od, do sada ne sasvim potvrđene povećane incidencije raka dojke, je veća smrtnost od raka dojke u odnosu na ostalu populaciju i to čak i u zemljama gdje zdravstvena usluga obuhvaća podjednako sve stanovnike.

Osim što kod tih žena susrećemo gotovo sve faktore rizika pojave karcinoma dojke, jedan od glavnih razloga povećane smrtnosti je njihova isključenost iz preventivnih akcija ranog otkrivanja raka dojke,

koje je ključno za veću stopu preživljenja. Te pacijentice karakterizira apatija, isključenost, manjak saznanja o preventivnim akcijama zbog loše komunikacije s okolinom i zdravstvenim radnicima. Čak i kad se postavi dijagnoza, puno je lošija adherencija nego kod ostalih, pa je i vjerojatnost izlječenja manja.

Kod žena koje boluju od neke psihičke bolesti utvrđena je 20% veća smrtnost od karcinoma dojke u odnosu na ostale žene. Utvrđeno je da je kod tih žena karcinom bio već u uznapredovaloj fazi kad je dijagnosticiran, a i nakon dijagnoze bi se razvijao agresivnije nego kod ostalih (36).

### **4.3. HIPERPROLAKTINEMIJA I KARCINOM PROSTATE**

Prolaktin je hormon prednjeg režnja hipofize i zajedno s androgenim hormonima sudjeluje u rastu i razvoju prostate.

Više je eksperimentalnih studija potvrdilo da prolaktin djeluje indukcijski na proliferaciju stanica, vaskularizaciju tumorskog tkiva i migraciju stanica. Sva ta svojstva prolaktina pogoduju razvoju tumorskog tkiva i povećavaju njegovu sklonost da metastazira na druge organe.

Eksperimentalno je dokazano da prolaktin stimulira proliferaciju stanica prostate, regulira njihov rast, te da bi teoretski mogao utjecati i na razvoj karcinoma prostate (37).

Prostata je spolna žlijezda koja sudjeluje u reproduktivnim procesima. Njezina glavna karakteristika je kontinuirani rast, koji započinje u pubertetu. Stalnu veličinu dostigne u dobi od oko 20 godina i zadrži je do dobi od 40-50 godina. U to doba kod nekih muškaraca počinje degenerirati, usporedno sa smanjenjem lučenja testosterona. Često u starijoj dobi iznad 70 godina, može doći do rasta prostate i do pojave benigne hiperplazije prostate (BPH) ili u težim slučajevima, karcinoma prostate. U tom procesu sudjeluju zajedno prolaktin i testosteron (38, 39).

Primjećeno je da neki pacijenti s patološkim promjenama na prostati imaju povišen prolaktin u serumu. Iako za sada nije poznato da li je to posljedica bolesti ili njezin uzrok, prolaktin se smatra jednim od faktora rizika u etiologiji bolesti prostate, no budući da većina istraživanja upućuju na

androgene kao glavne hormonalne okidače karcinoma prostate, prolaktin je ostao prilično zanemaren (37).

U opservacijskoj otvorenoj prospektivnoj studiji istraživanja parova (case control) Colao i suradnici istraživali su utjecaj povišenog prolaktina zbog prolaktinoma, na prostatu kod muškaraca mlađih od 55 godina.

Na temelju dobivenih rezultata zaključili su da povišeni prolaktin dovodi do smanjenja veličine prostate zbog snižavanja razine testosterona i dihidrotestosterona (DHT). Normaliziranjem razine prolaktina, testosterona i DHT-a nakon 24 mjeseca terapije kabergolinom, veličina prostate bi se normalizirala bez promijene strukture (40).

Do sličnog zaključka se došlo i u prospektivnoj studiji provedenoj u Švedskoj (P. Stattin, 2001). Nije pronađena veza povišenog prolaktina u serumu i rizika od karcinoma prostate. To ne isključuje prije dokazano indukcijsko djelovanje prolaktina na proliferaciju stanica, već samo upućuje na možda veću važnost autokrinog i parakrinog djelovanja lokalno nastalog prolaktina na rast prostate, nego prolaktina u serumu (41).

Teza o smanjenom riziku od pojave karcinoma prostate kod oboljelih od shizofrenije se često se susreće u literaturi.

Više je tumačenja. Po Torreyu to su određeni genetski mehanizmi, antikancerogeno djelovanje nekih antipsihotika snižavanjem razine testosterona i stil života (zbog dužih razdoblja hospitalizacije manje aktivan seksualni život, a time i manje spolno prenosivih bolesti) (39).

Kao jedan od razloga niže incidencije karcinoma prostate kod oboljelih od shizofrenije ne smije se isključiti ni puno niža razina preventivnih pregleda kod ove skupine bolesnika, kojima bi se dijagnosticirao karcinom prostate, pa vjerojatno često prođe nezapaženo, a i puno kraći životni vijek ove skupine bolesnika. Karcinom prostate je češći kod starije populacije iznad 70 godina, što je iznad prosječne dobi koju uobičajeno dožive oboljeli od shizofrenije.

## 5. ZAKLJUČAK

Hiperprolaktinemija izazvana antipsihoticima je vrlo česta nuspojava. Javlja se kod više od 70% pacijenata, ovisno o antipsihotiku. Najveći utjecaj na razinu prolaktina u serumu imaju haloperidol, flufenazin, risperidon i amisulprid.

Simptomi hiperprolaktinemije su primarno povezani uz inhibirajuće djelovanje prolaktina na izlučivanje gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), što dovodi do smanjenog izlučivanja folikul stimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH) koji nadziru rast jajnika i testisa te njihovo hormonsko i reprodukcijско djelovanje. Ti simptomi nisu uvijek jasno izraženi i teško ih je diferencirati od osnovne bolesti, pa hiperprolaktinemija često prođe nezapaženo.

Kod žena su to neplodnost, neredoviti menstrualni ciklusi, amenoreja, smanjen libido, vaginalna suhoća, galaktoreja. Dugotrajno prisutna i nedijagnosticirana hiperprolaktinemija može dovesti do osteoporoze, a po nekim istraživanjima i do karcinoma dojke.

Iako su rezultati istraživanja da hiperprolaktinemija povećava rizik od pojave karcinoma dojke dvojbene, potreban je oprez kod antipsihotika koji mogu značajno povisiti razinu prolaktina u serumu i treba pažljivo pratiti takve pacijentice, te kao i kod svih rizičnih skupina s povećanim rizikom pojave karcinoma dojke češće ih upućivati na preventivne preglede, kako bi se izbjeglo prekasno otkrivanje karcinoma, jer što se kasnije otkrije to su manje šanse za izlječenje. To je posebno važno za ovu skupinu bolesnika, jer su kod njih najčešće prisutni i ostali faktori povećanog rizika pojave karcinoma dojke, kao što su pušenje, debljina, nedojenje.

Dokazana je 20% veća smrtnost od karcinoma dojke kod žena koje boluju od neke psihičke bolesti u odnosu na ostale žene i to najviše zbog toga što se karcinom kod njih otkrije kad je već u uznapredovalom stadiju. Budući da se radi o bolesnicama koje karakterizira apatija, isključenost i izoliranost iz društva, važno je da se i ljekarnici uključe u njihovo uključivanje u javnozdravstvene akcije koje se provode i edukaciju o važnosti preventivnih pregleda.

Nema dokaza da hiperprolaktinemija izazvana antipsihoticima povećava rizik od pojave karcinoma prostate. Jedan od razloga bi mogao biti što povišeni prolaktin snižava razinu testosterona, koji je važan faktor u razvoju karcinoma prostate, a drugi, ne manje važan je što je to bolest starije životne dobi, obično se javlja iznad 70. godine života, a oboljeli od shizofrenije rijetko dožive te godine. Iako hiperprolaktinemija izazvana antipsihoticima vjerojatno nije povezana s povećanim rizikom od pojave karcinoma prostate, simptomi koje izaziva kod muškaraca, kao što su smanjen libido, erektilna disfunkcija, neplodnost, ginekomastija, galaktoreja, može dovesti do lošije suradljivosti pacijenta i neuzimanja lijeka. Zato je važno da se ti simptomi kod pacijenta uoče i prepoznaju kao simptomi hiperprolaktinemije, kako od strane liječnika, tako i od ljekarnika s kojima je pacijent često u kontaktu.

## 6. LITERATURA

1. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada Zagreb; 2010, str. 571-585.
2. Katzung B.G, Masters S.B, Trevor A.J. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str.487-507.
3. Živković M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. Medicus. 2017; 26(2):133-139.
4. Muench J, Hamer A.M. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. Am Fam Physiciyn.2010;81(5):617-22.
5. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V: Nuspojave psihofarmaka. Medicinska naklada 2005;19-29.
6. Seeman M.V. Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men. Schizophr Bull.2009;35(5):937-948.
7. Katzung B.G, Masters S.B, Trevor A.J. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2011, str.643-663.
8. Fitzgerald P, Dinan T.G. Prolactin and dopamin: What is the connection? A Review Article. Journal of Psychopharmacology. 2008; 22(2):12-19.
9. Gupta S, Lakshmanan A.M, Khastgir U, Nair R. Managment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. BJPsych Advances.2017; 23(4):278-286. Dostupno na: <https://doi.org/10.1192/apt.bp.115.014928>. Pristupljeno 05.10.2018.
10. Tomova N, Whale R, Caldwell G. Guidance on the Treatment of Antipsychotic Induced Hyperprolactinaemia in Adults. Sussex Partnership NHS. 2016; Dostupno na: [http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/hyperprolactinaemia\\_guidelines\\_final\\_0414.pdf](http://www.sussexpartnership.nhs.uk/sites/default/files/documents/hyperprolactinaemia_guidelines_final_0414.pdf). Pristupljeno 01.09.2018.

11. Voicu V, Medvedovici A, Ranetti A.E, Radulescu F.S. Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia: mechanisms, clinical and therapeutic consequences. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013; 9(8):955-968.
12. Ajmal A, Joffe H, Nachtigall L.B. Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. *Psychosomatics.* 2014; 55:29-36.
13. Torre D. L, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(5):929-951.
14. Inder W.J, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Aust NZ J Psychiatry.* 2011; 45:830-837.
15. Leucht S, Cipriani A, Spineli L. i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drug sin schizophrenia: a multiple-treatmens meta-analysis. *Lancet.*2013; 382(9896):951-962.
16. Gonzalez-Blanco L, Greenhalgh A.M.D, Rizo C.G, Egea E.F, Miller B.J, Kirkpatrick B. Prolactin concentracions in antipsychotic-naive patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 2016; 174(1-3):156-160.
17. Shim J, Shin J.K, Kelly D.L. i sur. Adjunctive Treatment With a Dopamin Partial Agonist, aripiprazol, for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia: A Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiytry* 2007; 164:1404-1410.
18. Miyamoto B.E, Galecki M. Guidelones for Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. *Psychiatric Annals.* 2015; 45(5):266-272.
19. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
20. Belac-Lovasić I. Rak dojke-najčešći zloćudni tumor u žena. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/7793/Rak-dojke-najcesci-zlocudni-tumor-u-zena.html>. Pristupljeno 15.09.2018.
21. Ružić B. Karcinom prostate. *Medicus* 2015; 25(1):45-50.



22. Chou F.H.C, Tsai K.Y, Wu H.C, Shen S.P. Cancer in patients with schizophrenia: What is next step?. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 70(11):473-488.
23. Hodgson R, Wildgust H.J, Bushe C.J. Cancer and schizophrenia: is there paradox?. *J Psychopharmacol*. 2010; 24(4):51-60.
24. Crump C, Winkleby M.A, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(3):324-333.
25. Ji J, Sundquist K, Ning Y, Kendler K.S, Sundquist J, Chen X. Incidence of Cancer in Patients With Schizophrenia and Their First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Sweden. *Schizophr Bull*. 2013; 39(3):527-536.
26. Mujagić Z, Srabović N, Mujagić H. Uloga prolaktina kod raka dojke. *Biochemia Medica*. 2009; 19(3):236-249. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/40853>. Pristupljeno 15.09.2018.
27. Vyas U. Risk of Breast Cancer due to Hyperprolactinemia caused by Antipsychotics (Neuroleptics). *BJMP*. 2012; 5(4):534.
28. Wang P.S, Walker A.M, Tsuang M.T. i sur. Dopamine Antagonists and the Development of Breast Cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 59(12):1147-1154.
29. Berinder K, Akre O, Granath O, Hulting A.L. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165(2):209-215.
30. Dalton S.O, Johansen C, Polusen A.H. i sur. Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2006; 95(7):934-939.
31. Wang M, Wu X, Chai F, Zhang Y, Jiang J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci. Rep*. 2016;25998. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/srep25998>. Pristupljeno 01.10.2018.
32. Brandao D.F, Weippl K.S, Goss P.E. Prolactin and Breast Cancer: The Need to Avoid Undertreatment of Serious Psychiatric Illnesses in breast Cancer Patients: A Review. *Cancer*. 2016; 122(2):184-188.

33. Dekkers O.M, Romijn J.A, De Boer A, Vanderbroucke J.P. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2010; 13:195-198.
34. Dekkers O.M, Ehrenstein V, Farkas D.K. i sur. Breast cancer risk in hyperprolactinemia: a population-based cohort study and meta-analysis of the literature. *European Journal of Endocrinology*. 2015; 173:269-273.
35. Tworoger S.S, Eliassen A.H, Zhang X. i sur. A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res*. 2013; 73(15):4810-4819.
36. Seeman M.V. Schizophrenia and Cancer: Low Incidence, High Mortality. *Res J Oncol*. 2017; 1:6. Dostupno na <http://www.imedpub.com/online-submission/>. Pristupljeno 25.09.2018.
37. Hernandez M.E, Wilson M.J. The Role of Prolactin in the Evolution of Prostate Cancer. *Open Journal of Urology*. 2012; 2:188-197.  
  
Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.4236/oju.2012.223034>. Pristupljeno 01.09.2018.
38. Guyton A.C ur. Medicinska naklada; 1980. str.770-781.
39. Gal. G, Munitz H, Levav I. Lower risk of prostate cancer in schizophrenia-Fact or Artifact?. *Eur J Psychiat*. 2014; vol. 28. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.4321/s0213-6163201400040002>. Pristupljeno 01.09.2018.
40. Colao A, Vitale G, Di Sarno A, Spiezia S. i sur. Prolactin and Prostate Hypertrophy: A Pilot Observational, Prospective, Case-Control Study in Men with Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2770-2775.
41. Stattin P, Rinaldi S, Stenman U.H. i sur. Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *Int J Cancer*. 2001; 92:463-465.

## 7. POPIS SKRAĆENICA:

BPH=benigna hiperplazija prostate

CI=raspon pouzdanosti

DA=dopaminergični

DHT=dihidrotestosteron

DRD2=dopaminski receptor tipa D2

EPS=ekstrapiramidni simptomi

FSH=folikul stimulirajući hormon

GABA=gama-aminomaslačna kiselina

GERB=gastroezofagealna refluksna bolest

GnRH=gonadotropin oslobađajući hormon

HPG=hipotalamo-hipofizno-gonadna os

Ki=konstanta inhibicije

KOPB=kronična opstruktivna bolest pluća

LH=luteinizirajući hormon

MAOI=inhibitori monoaminoooksidaze

MNS=maligni neuroleptički sindrom

MR=magnetska rezonanca

OR=omjer izgleda

PIH=prolaktin inhibirajući hormon

PRL=prolaktin

PSA=prostata specifični antigen

RR=relativni rizik

SIR=standardizirani omjer incidencije

SSRI=inhibitori ponovne pohrane serotonina

TD=tardivna diskinezija

TIDA=tuberoinfundibularni dopaminski put

TRH=tireotropni hormon

VIP=vazoaktivni intestinalni peptid