

Zaburzenia wydzielania prolaktyny w trakcie stosowania leków psychotropowych innych niż leki przeciwpsychotyczne

Disturbances of prolactin secreting during treatment with psychotropic drugs other than antipsychotics

¹ Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Correspondence to: Zbigniew Barszcz, Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 042 675 73 42, e-mail: zbarszcz@yahoo.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie wiedzy na temat zaburzeń wydzielania prolaktyny przez przysadkę w trakcie stosowania leków psychotropowych innych niż leki przeciwpsychotyczne. Kwestia ta była dotychczas bardzo rzadko opisywana w literaturze. O ile związki między wydzielaniem prolaktyny a stosowaniem leków przeciwpsychotycznych były przedmiotem licznych metodologicznie poprawnych badań, o tyle wiedza na temat związków między zaburzeniami wydzielania prolaktyny a stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych czy uspokajających pochodzi przede wszystkim z badań prowadzonych na niewielkich grupach pacjentów lub z opisów pojedynczych przypadków. Niewielka liczba publikacji na ten temat może świadczyć o tym, że jest to problem rzadko spotykany w codziennej praktyce lekarskiej lub niedostatecznie rozpoznawany przez lekarzy i badaczy. Wydaje się, że leki psychotropowe inne niż leki przeciwpsychotyczne rzadko są przyczyną istotnych zaburzeń wydzielania prolaktyny, rzadko też powodują istotną klinicznie hiperprolaktynemię. Jednak w trakcie stosowania wielu leków przeciwdepresyjnych (zarówno z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, jak i z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny) oraz niektórych benzodiazepin może dochodzić do zwiększania wydzielania PRL przez przysadkę, co może manifestować się objawami klinicznymi hiperprolaktynemii. Z opublikowanych, choć nielicznych badań wynika, że leki normotymiczne nie powodują hiperprolaktynemii, przeciwnie – w trakcie ich stosowania może dochodzić do zmniejszania wydzielania prolaktyny.

Słowa kluczowe: prolaktyna, hiperprolaktynemia, leki przeciwdepresyjne, leki normotymiczne, benzodiazepiny

Summary

The aim of this paper is to present current views on disorders of pituitary prolactin secretion during treatment with psychotropic drugs other than antipsychotic preparations. This issue was hitherto only rarely addressed to in the literature. While association between prolactin secretion and use of antipsychotic drugs was the subject of several methodologically correct studies, our knowledge on correlations of prolactin secretion disorders and administration of antidepressants, normothymics or sedatives stems mainly from studies encompassing small groups of patients or from anecdotal case reports. Modest number of publications concerning this issue may indicate that this problem either rarely occurs in everyday clinical practice or is inadequately diagnosed by clinicians and investigators. It appears, that psychotropic drugs other than antipsychotics rarely cause significant disorders of prolactin secretion and rarely lead to clinically significant hyperprolactinaemia. However, administration of many antidepressants (both tricyclic antidepressant and selective inhibitors of reuptake of serotonin) and some benzodiazepins, may induce increased pituitary prolactin secretion, which may result in clinical signs of hyperprolactinaemia. Few published studies indicate that normothymic drugs not only do not cause hyperprolactinaemia, but may even decrease its secretion.

Key words: prolactin, hyperprolactinaemia, antidepressant drugs, normothymic drugs, benzodiazepins

PROLAKTYNA

Prolaktyna (PRL) jest polipeptydowym hormonem syntetyzowanym i wydzielanym głównie przez komórki laktotropowe przedniego płata przysadki. Po raz pierwszy u człowieka hormon ten został wykryty na początku lat siedemdziesiątych XX wieku⁽¹⁾. Składa się ze 199 aminokwasów o łącznej masie cząsteczkowej ok. 23 000 daltonów i występuje w postaci kilku izoform⁽²⁾. PRL jest produkowana głównie przez kwasochłonne komórki laktotropowe przedniego płata przysadki, ale jest również syntetyzowana w śladowych ilościach w różnych obszarach mózgowia (m.in.: w podwzgórzu, korze mózgowej, hipokampie, ciele migdałowatym, mózdzku), w rdzeniu kręgowym, w komórkach gruczołu piersiowego, macicy, błon płodowych, łożyska, gruczołu tżowego, gruczołów potowych, grasicy, śledziony, w fibroblastach skóry, komórkach limfoidalnych szpiku kostnego oraz w limfocytach⁽³⁾. Nie jest do końca znana rola PRL pozaprzysadkowej u człowieka.

Nazwa hormonu – „prolaktyna”, wprowadzona po raz pierwszy w 1933 roku⁽⁴⁾, pochodzi od jego zasadniczej funkcji w organizmie – promowania laktacji. U wszystkich ssaków PRL bierze udział przede wszystkim w jej inicjacji i podtrzymywaniu. Oddziałując na gruczoł piersiowy, PRL wpływa na wzrost i rozwój tego gruczołu, syntezę mleka i podtrzymywanie jego wydzielania (mammogeneza, laktogeneza, galaktopoeza)⁽²⁾.

W gonadach PRL wpływa na luteinizację i steroidogenezę; odgrywa ważną rolę w produkcji i wydzielaniu progesteronu oraz w procesie spermatogenezy. Wywiera wpływ na zachowania seksualne oraz na zachowania związane z opieką nad potomstwem. PRL pełni także ważną funkcję w utrzymaniu homeostazy wewnętrznej, uczestnicząc w różnorodnych procesach immunologicznych i gospodarce wodno-elektrolitowej. Bierze udział w angiogenezie i w procesach proliferacyjnych różnego rodzaju komórek (m.in.: skóry, wątroby, płuc, trzustki, jelit, prostaty). PRL uczestniczy również w metabolizmie lipidów i węglowodanów. Przypisuje się jej także działanie analgetyczne, regulujące libido i rytm snu – czuwania. Najprawdopodobniej wpływa stymulująco na rozwój i przebieg niektórych nowotworów (m.in.: raka piersi, jelita grubego, niektórych białaczek) i chorób autoimmunologicznych (m.in.: tocznia rumieniowatego, reumatoidalnego zapalenia stawów). Znaczenie PRL w organizmie człowieka nadal pozostaje jednak w pewnej mierze niewyjaśnione.

Z powodu wielu funkcji, które PRL spełnia w organizmie, w literaturze sugerowano zmianę nazwy tego hormonu na omnipotyna (*omnipotin*)⁽²⁾.

REGULACJA WYDZIELANIA PRL

Wydzielanie PRL jest uwarunkowane wieloma czynnikami. Zachodzi ono w specyficznym rytmie dobowym

i stężenie PRL może w warunkach fizjologicznych osiągać zmienne wartości (najwyższa może być nawet czterokrotnie większa od najniższej), zależnie od pory dnia czy nocy. Najwyższe stężenie we krwi występuje w cztery godziny po zaśnięciu (około 160% średniego stężenia dobowego), najniższe zaś około sześciu godzin po przebudzeniu (około 40% średniego stężenia dobowego)⁽⁴⁾. W normalnych warunkach w ciągu nocy produkowane jest około 50% całkowitej ilości PRL, która powstaje w ciągu doby⁽⁵⁾. U kobiet stężenia PRL są wyższe w środku cyklu miesięcznego i w jego drugiej połowie. Podczas ciąży i laktacji stężenia PRL wzrastają 10-20-krotnie. Ssanie piersi jest najsilniejszym bodźcem dla wydzielania tego hormonu. Co ciekawe, odpowiedź przysadki na drażnienie brodawek gruczołu piersiowego jest także zależna od wewnętrznego rytmu dobowego wydzielania PRL. Tak więc taka sama intensywność pobudzenia brodawek w różnych porach doby wywołuje wydzielanie PRL w różnych ilościach, zależne właśnie od rytmu dobowego⁽⁶⁾. Jeżeli kobieta nie karmi piersią, stężenie PRL normalizuje się po około trzech tygodniach po porodzie, u kobiet karmiących – po kilku miesiącach⁽⁴⁾.

Wydzielanie PRL podlega złożonej kontroli zarówno przez neurotransmitery, jak i hormony. Najważniejszą rolę odgrywa tu dopamina. Jest ona produkowana przez neurony guzowo-lejkowe podwzgórza, uwalniana przez zakończenia tych neuronów w wyniosłości pośredkowej i następnie przenoszona przysadkowym krążeniem wrotnym do przysadki, gdzie wiąże się z receptorami D2 na komórkach laktotropowych. Dopamina, stymulując receptory D2, wywiera wpływ na transkrypcję genu PRL, jej syntezę i uwalnianie.

W efekcie dopamina hamuje w sposób toniczny wydzielanie PRL. Jest uważana za najważniejszy czynnik hamujący uwalnianie PRL (*prolactin inhibiting factor*, PIF). Także somatostatyna i kwas γ -aminomasłowy (GABA) hamują w pewnym stopniu uwalnianie przez przysadkę mózgową PRL, jednak ich znaczenie w tej kwestii nie jest do końca rozpoznane. Uważa się te dwie substancje za kandydujące do miana PIF⁽²⁾.

Nie znaleziono dotąd specyficznego podwzgórzowego czynnika uwalniającego PRL (*prolactin releasing factor*, PRF). Jej wydzielanie jest prawdopodobnie pobudzane przez serotoninę, której przypisuje się rolę w podwyższaniu stężenia PRL w nocy i w okresie karmienia piersią. Serotonina wykazuje swoje działanie przez receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}⁽⁷⁾. Tyreoliberyna (TRH) i wazoaktywny polipeptyd jelitowy (VIP) stymulują również wydzielanie PRL. Zdaniem niektórych autorów to VIP jest ważnym stymulatorem syntezy i wydzielania PRL przez przysadkę, natomiast wpływ TRH nie jest do końca wyjaśniony, ponieważ podczas laktacji, kiedy to stężenie PRL jest wyraźnie podwyższone, poziom tyreotropiny (TSH), która jest uwalniana przez TRH, nie podnosi się⁽⁸⁾. Uważa się, że kandydatami do miana ośrodkowego PRF mogą być także wazopresyna, oksy-

tocyna czy nawet dopamina, pochodząca z tylnego płata przysadki, lub jakiś peptyd z tylnego bądź środkowego płata przysadki⁽²⁾.

Wydzielanie PRL jest także stymulowane przez estrogeny. Są one najważniejszym obwodowym regulatorem wydzielania tego hormonu. Poziom PRL jest bardzo często podwyższony w stanach hiperestrogenizmu. Estrogeny, wiążąc się ze specyficznymi receptorami w komórkach laktotropowych, wpływają na transkrypcję genu PRL i jej syntezę oraz modyfikują wrażliwość tych komórek na fizjologiczne czynniki stymulujące i hamujące wydzielanie PRL. Wykazano, że u zwierząt estrogeny mogą także zmniejszać gęstość receptorów D2 w komórkach laktotropowych i przez to redukować hamujące działanie dopaminy na uwalnianie PRL. Na poziomie podwzgórza estrogeny modyfikują aktywność neuronów neuroendokrynnych kontrolujących wydzielanie PRL^(9,10).

W procesie wydzielania PRL przez przysadkę mózgową ważną rolę odgrywa wewnętrzna regulacja parakrynowa i autokrynowa, która zachodzi poprzez wiele wydzielanych lokalnie peptydów i innych molekuł, w tym samej PRL⁽²⁾.

ZABURZENIA WYDZIELANIA PRL

Zwiększanie wydzielania PRL może być skutkiem różnorodnych procesów zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych zachodzących w organizmie. Do stanów fizjologicznych zalicza się m.in.: ciążę i laktację, sen, stres, ćwiczenia fizyczne, stymulację ściany klatki piersiowej, stosunek seksualny. Do patologicznych procesów zwiększających wydzielanie PRL przez przysadkę należą natomiast choroby podwzgórza (m.in.: guzy, zapalenie, choroby ziarnice), choroby przysadki (m.in.: mikro- i makrogruczolaki, akromegalia, guzy naciekające przysadkę, zespół pustego siodła) oraz inne choroby (m.in.: niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek czy wątroby, schorzenia okolicy brodawek sutkowych, np. oparzenia czy półpasiec). Zwiększone wydzielanie PRL może być także skutkiem szkodliwego używania czy uzależnienia od niektórych substancji psychoaktywnych (opiaty, amfetamina, kokaina).

Przyjmowanie niektórych leków również może być przyczyną zwiększenia wydzielania PRL. Do tej grupy leków, poza lekami psychotropowymi, należą: leki przeciwwymiotne i antyhistaminowe (m.in.: metoklopramid, cyzapryd, cymetydyna, ranitydyna), leki przeciwnadciśnieniowe (m.in.: metyldopa, rezerpina, werapamil), hormony: estrogeny, TRH, opioidy.

LEKI PSYCHOTROPOWE A WYDZIELANIE PRL

Spośród leków psychotropowych zaburzenia wydzielania PRL powodują przede wszystkim leki przeciwpsychotyczne (LPP), zwłaszcza klasyczne neuroleptyki i nie-

które leki przeciwpsychotyczne II generacji (głównie rysperydon i amisulpryd). Zjawisko to zostało wielokrotnie i gruntownie opisane w literaturze⁽¹¹⁻¹⁷⁾. Znacznie mniej uwagi badaczy zajmowała dotychczas kwestia zaburzeń wydzielania PRL w trakcie stosowania innych niż LPP leków psychotropowych – leków przeciwdepresyjnych (LPD), leków normotymicznych (LN), leków przeciwłękowych i uspokajających, głównie z grupy benzodwiazepin (BZD). Dzieje się tak najprawdopodobniej, dlatego że inne niż LPP leki psychotropowe znacznie rzadziej i w znacznie mniejszym stopniu zaburzają wydzielanie PRL. Na ten temat w literaturze istnieje niewiele prac, z czego zdecydowana większość to opisy przypadków lub badania na bardzo małych grupach pacjentów.

LPD

LPD – w porównaniu z LPP powodują zwiększenie wydzielania PRL rzadziej i w mniejszym stopniu; ponadto rzadko stężenia PRL w trakcie stosowania tych leków przekraczają górną granicę normy i powodują kliniczne objawy hiperprolaktynemii (HPRL)⁽¹⁸⁾.

Opisano wystąpienie HPRL w trakcie przyjmowania następujących trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD): klomipraminy, amitryptyliny, dezypraminy, imipraminy i maprotyliny⁽¹⁸⁻²²⁾. Nie stwierdzono natomiast wystąpienia HPRL w trakcie stosowania nortryptyliny⁽¹⁹⁾.

Nieliczne badania małych grup pacjentów i opisy pojedynczych przypadków sugerują jako przyczynę HPRL stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): citalopramu, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny⁽²³⁻²⁷⁾.

Nie ma badań potwierdzających w sposób metodologicznie poprawny powodowanie przez moklobemid (jedyne stosowany w Polsce lek z grupy RIMA – odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy) HPRL. Juruena i wsp. (1997) podawali moklobemid w dawce 350 mg/dobę przez 4 tygodnie zdrowym mężczyznom i stwierdzili, że może on powodować klinicznie istotną HPRL⁽²⁸⁾.

Niewiele wiadomo o wpływie pozostałych LPD na wydzielanie PRL (mianseryny, wenlafaksyny, trazodonu, nefazodonu i bupropionu). Molitch⁽¹⁹⁾ podaje, że nie obserwowano zwiększenia wydzielania PRL w trakcie długotrwałej terapii ww. lekami; inni autorzy donoszą jednak w pojedynczych publikacjach o wpływie wenlafaksyny na wydzielanie PRL (badanie tylko na sześciu zdrowych mężczyznach)⁽²⁹⁾, zwiększaniu jej wydzielania przez trazodon⁽³⁰⁾ czy występowaniu zaburzeń miesiączkowania w trakcie terapii bupropionem (brak danych na temat stężeń PRL w opublikowanym badaniu)⁽³¹⁾. Misra i wsp. twierdzą natomiast, że nie obserwowano zwiększania wydzielania PRL w trakcie terapii tianeptyną i mirtazapiną⁽³²⁾. Mechanizmy działania LPD powodujące zwiększenie wydzielania PRL nie są dokładnie poznane. Najwięcej danych dotyczy leków z grupy SSRI, choć wydaje się,

że ze względu na pewne podobieństwa w mechanizmie działania (wzrost aktywności serotonergicznej w mózgu) także pozostałe LPD mogą wywoływać HPRL na podobnej drodze. Serotonina stymuluje wydzielanie PRL pośrednio na poziomie podwzgórza, na drodze złożonych oddziaływań z innymi neurotransmiterami (głównie VIP i oksytocyna), pobudzającymi komórki laktotropowe przysadki, lub przez bezpośrednie hamowanie uwalniania dopaminy przez komórki szlaku guzowo-lejkowego⁽³³⁾.

Niewielka liczba publikacji dotyczących HPRL po LPD może świadczyć o tym, że jest to problem rzadko spotykany w codziennej praktyce lekarskiej lub niedostatecznie rozpoznawany przez lekarzy i badaczy⁽¹⁸⁾. Z całą pewnością kwestia HPRL po LPD wymaga podjęcia dalszych dokładnych badań.

LN, BZD

Związki między stosowanym lekiem normotymicznym (LN) i zmianami wydzielania PRL badano przede wszystkim w przypadku węglanu litu i kwasu walproinowego.

Z opublikowanych, choć nielicznych badań wynika, że nie powodują one HPRL, przeciwnie – w trakcie ich podawania może dochodzić do zmniejszania wydzielania PRL.

Basturk i wsp. oceniali wpływ krótkotrwałej (<6 miesięcy) i długotrwałej (>6 miesięcy) terapii węglanem litu na wydzielanie PRL u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i stwierdzili, że stężenia PRL w grupie pacjentów przyjmujących krótkotrwałe lek nie różniły się statystycznie od stężeń PRL w grupie kontrolnej (osoby zdrowe nieprzyjmujące węglanu litu), natomiast w grupie pacjentów, u których długotrwałe stosowano lek, stężenia PRL były istotnie niższe w porównaniu ze stężeniami PRL w grupie kontrolnej⁽³³⁾. Podobnie w badaniu El Khoury i wsp. stężenia PRL u pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową długotrwałe przyjmujących węglan litu (>12 miesięcy) były istotnie statystycznie niższe niż stężenia PRL w grupie kontrolnej zdrowych kobiet⁽³⁴⁾. Autorzy ww. badań uważają, że węglan litu powoduje zmniejszenie wydzielania PRL przez przysadkę mózgową poprzez uruchamianie złożonych interakcji między dopaminą, serotoniną i PRL. Lit pobudza w mózgu aktywność zarówno dopaminergiczną (odpowiedzialną za zmniejszanie wydzielania PRL), jak i serotonergiczną (odpowiedzialną za zwiększanie wydzielania PRL). Ponieważ jednak to dopamina jest głównym czynnikiem regulującym wydzielanie PRL, a serotonina może w pewnym stopniu hamować aktywność neuronów dopaminergicznych, to „efektem netto” tych złożonych interakcji jest właśnie zmniejszanie wydzielania PRL.

Kwas walproinowy i jego sole wydają się, podobnie jak sole litu, zmniejszać wydzielanie PRL. Potwierdzono, że sól sodowa kwasu walproinowego zmniejszała wydzielanie PRL u pacjentów z normoprolaktynemią i HPRL niepowodowaną guzem przysadki. Jest to prawdopo-

dobnie wynikiem hamowania przez ten lek transaminazy GABA w przysadce i w rezultacie zwiększania tam aktywności GABA-ergicznej, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania PRL. Z kolei zwiększenie aktywności GABA-ergicznej w podwzgórzu stymuluje jej wydzielanie.

Zmiany w bardzo złożonej aktywności GABA-ergicznej w mózgu i w efekcie wydzielania PRL mogą występować podczas stosowania leków uspokajających i przeciwłękowych z grupy BZD. Opisano przypadki zarówno zwiększania (alprazolam; opisy stosowania leku u ludzi)⁽³⁵⁾, jak i zmniejszania (klonazepam, diazepam; badanie na zwierzętach)⁽³⁶⁾ wydzielania PRL.

PODSUMOWANIE

Leki psychotropowe inne niż LPP rzadko są przyczyną istotnych zaburzeń wydzielania PRL. Rzadko też powodują istotną klinicznie HPRL. Należy jednak pamiętać, że w trakcie stosowania LPD oraz niektórych BZD może dochodzić do zwiększania wydzielania PRL przez przysadkę, co może manifestować się objawami klinicznymi HPRL, m.in.: zaburzeniami miesiączkowania lub mlekotokiem. Wiedza na ten temat z całą pewnością ułatwi skuteczne diagnozowanie i następnie postępowanie w przypadku pojawienia się objawów klinicznych HPRL u pacjentów przyjmujących ww. leki. Na podstawie dotychczas opublikowanych danych nie można natomiast wiązać zwiększonego wydzielania PRL ze stosowanym leczeniem LN.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M. i wsp.: Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 225-268.
2. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G.: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 1523-1631.
3. Ben-Jonathan N., Mershon J.L., Allen D.L., Steinmetz R.W.: Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr. Rev.* 1996; 17: 639-669.
4. Haddad P.M., Wieck A.: Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 2004; 64: 2291-2314.
5. Linkowski P., Spiegel K., Kerkhofs M. i wsp.: Genetic and environmental influences on prolactin secretion during wake and during sleep. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 1998; 274: 909-919.
6. Stern J.M., Reichlin S.: Prolactin circadian rhythm persists throughout lactation in women. *Neuroendocrinology* 1990; 5: 31-37.
7. Bagdy G.: Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT1A, 5-HT2A and 5-HT2C receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav. Brain Res.* 1996; 73 (1-2): 277-280.
8. Melmed S., Braunstein G.D.: Disorders of the Hypothalamus and Anterior Pituitary. W: Stein J.H. (red.): *Internal Medicine*. St. Louis, Missouri, Mosby-Year Book Inc. 1994: 1293-1312.

9. Cramer O.M., Parker Jr. C.R., Porter J.C.: Oestrogen inhibition of dopamine release into hypophysial portal blood. *Endocrinology* 1979; 104: 419-422.
10. Raymond V., Beaulieu M., Labrie F., Boissier J.: Potent antidopaminergic activity of estradiol at the pituitary level on prolactin release. *Science* 1978; 200: 1173-1175.
11. Haddad P.M., Wieck A.: Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs* 2004; 64: 2291-2314.
12. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S.: Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 53-67.
13. Kinon B.J., Gilmore J.A., Liu H., Halbreich U.: Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications and risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 55-68.
14. Meltzer H.Y., Fang V.S.: The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1976; 33: 279-286.
15. Montgomery J., Winterbottom E., Jessani M. i wsp.: Prevalence of hyperprolactinaemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1491-1498.
16. Wyszogrodzka-Kucharska A., Rabe-Jabłońska J.: Hiperprolaktynemia u chorych na schizofrenię leczonych lekami przeciwpsychotycznymi. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2004; 13: 355-362.
17. Rzewuska M., Kuczyński W., Luks M., Ziółkowska A.: Badanie występowania hiperprolaktynemii podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 1: 86-91.
18. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N.: Management of psychotropic-induced hyperprolactinaemia. *Clin. Pharmacy* 1992; 11: 851-856.
19. Molitch M.E.: Medication – induced hyperprolactinaemia. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80: 1050-1057.
20. Nutt D., Middleton H., Franklin M.: The neuroendocrine effects of oral imipramine. *Psychoneuroendocrinology* 1987; 12: 367-375.
21. Peters M.D. 2nd, Davis S.K., Austin L.S.: Clomipramine: an antiobsessional tricyclic antidepressant. *Clin. Pharm.* 1990; 9: 165-178.
22. Price L.H., Charney D.S., Delgado P.L. i wsp.: Effects of desipramine and fluvoxamine treatment on the prolactin response to tryptophan: serotonergic function and the mechanism of antidepressant action. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 625-631.
23. Gonzales E., Minguez L., Sangwino R.M.: Galactorrhoea after paroxetine treatment. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 118.
24. Jeffries J., Bezchlibnyk-Butler K., Remington G.: Amenorrhea and galactorrhoea associated with fluvoxamine in a loxapine-treated patient. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 296-297.
25. Lesaca T.G.: Sertraline and galactorrhoea. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 16: 333-334.
26. Petersom M.C.: Reversible galactorrhoea and prolactin elevation related to fluoxetine use. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 215-216.
27. Seifritz E., Baumann P., Muller M.J. i wsp.: Neuroendocrine effects of a 20-mg citalopram infusion in healthy males: a placebo-controlled evaluation of citalopram as a 5-HT function probe. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 253-263.
28. Juruena M.F., Pires M.L., Calil H.M.: Moclobemide effects on prolactin plasma levels in healthy individuals: the hormonal increase induced by a single dose is maintained during a 4-week period of drug intake. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997; 12: 317-321.
29. Daffner-Bujia C., Laakmann G., Voderholzer U. i wsp.: The neuroendocrine effects of venlafaxine in healthy subjects. *Human Psychopharmacology: Clin. Exp.* 1996; 11: 1-9.
30. Otani K., Yasui N., Kaneko S. i wsp.: Trazodone treatment increases prolactin concentrations in depressed patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 10: 115-117.
31. Othmer E., Othmer S.C., Stern W.C.: Long-term safety and efficacy of bupropion. *J. Clin. Psychiatry* 1983; 44: 153-156.
32. Misra M., Papakostas G.I., Klibanski A.: Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 1607-1618.
33. Basturk M., Karaaslan F., Esel E. i wsp.: Effects of short and long-term lithium treatment on serum prolactin levels in patients with bipolar affective disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2001; 25: 315-322.
34. El Khoury A., Tham A., Matce A.A. i wsp.: Decreased plasma prolactin release in euthymic lithium-treated women with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2003; 48: 14-18.
35. Shioiri T., Kita N., Takahashi S.: Two cases of alprazolam-induced hyperprolactinaemia in patients with panic disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996; 11: 149-152.
36. Jarvinen A., Rago L., Manisto P.T.: Effects of central and peripheral type benzodiazepine ligands on thyrotropin and prolactin secretion. *Neuropeptides* 1992; 21: 183-191.