

Redukcja objawów klinicznych hiperprolaktynemii oraz zmiana stężeń prolaktyny w trakcie jednoczesnego przyjmowania leków psychotropowych, w tym leków przeciwpsychotycznych, i bromokryptyny

Co-medication with psychotropic drugs, including antipsychotic drugs, and bromocriptine: changes in clinical signs of hyperprolactinaemia and prolactin level

¹ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi. Dyrektor: lek. med. Wojciech Bieńkiewicz

² Klinika Endokrynologii UM w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jan Komorowski

³ Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Zbigniew Barszcz, Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź,

e-mail: zbarszcz@yahoo.com

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy była ocena zmian w częstości występowania objawów klinicznych hiperprolaktynemii (HPRL) oraz zmian stężeń prolaktyny (PRL) u pacjentek przyjmujących jednocześnie leki psychotropowe (LPT), w tym leki przeciwpsychotyczne (LPP), oraz bromokryptynę (BRK). **Metoda:** W badaniu wzięło udział 25 pacjentek (średnia wieku 25,56 roku) leczonych LPP (13 pacjentek przyjmowało także inne LPT) od co najmniej miesiąca, w okresie stabilizacji stanu psychicznego, z objawami klinicznymi HPRL (zaburzenia miesiączki lub mlekotok) potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi (podwyższone stężenie PRL, nieprawidłowy wynik testu z metoklopramidem). Pacjentki przyjmowały przez 3 miesiące preparat BRK (w dawce 1,25-8,75 mg/dobę). Po 2 tygodniach, po miesiącu, po 2 i 3 miesiącach badania oznaczano stężenie PRL, oceniano występowanie objawów klinicznych HPRL oraz oceniano stan psychiczny. **Wyniki:** W badaniu stwierdzono istotne zmiany stężeń PRL w każdym punkcie czasowym, w którym dokonywano pomiaru (po 3 miesiącach $p < 0,001$). Obserwowano istotną redukcję występowania zaburzeń miesiączkowania po 2 ($p < 0,05$) i 3 ($p < 0,01$) miesiącach. W całej badanej grupie obserwowano tendencję do zmniejszania się częstości występowania mlekotoku, ale nie stwierdzono istotnej redukcji występowania mlekotoku na końcu badania ($p = 0,063$). **Wnioski:** W trakcie jednoczesnego stosowania LPT, w tym LPP, oraz BRK dochodzi do istotnego zmniejszenia stężeń PRL oraz istotnej redukcji w zakresie zaburzeń miesiączkowania.

Słowa kluczowe: hiperprolaktynemia, leki psychotropowe, leczenie bromokryptyną, mlekotok, zaburzenia miesiączkowania

Summary

The aim of this study was to assess changes in clinical symptoms of hyperprolactinaemia and serum prolactin level in female patients treated concomitantly with psychotropic drugs (including antipsychotics) and bromocriptine. **Method:** Twenty-five patients under antipsychotic medication were included, thereof 13 receiving also other psychotropic drugs. The patients' mean age was 25.56 years. Prior to inclusion in the study, all patients were mentally stable for at least one month and presented clinical signs of hyperprolactinaemia (dysmenorrhoea, galactorrhoea) confirmed by laboratory tests (elevated serum prolactin level, abnormal result of metoclopramide test). The patients were treated with bromocriptine for 3 months (1.25-8.75 mg/d). Clinical signs of hyperprolactinaemia, prolactin level and mental state were assessed after 2 weeks, 1 month, 2 and 3 months of treatment. **Results:** The study revealed significant decrease of prolactin level at every time-point ($p < 0.001$ after 3 months). There was also a significant reduction of severity of dysmenorrhoea ($p < 0.05$ after 2 months and $p < 0.01$ after 3 months). In the entire group a trend towards lower incidence of galactorrhoea was noticed, although no clinically meaningful reduction in severity of galactorrhoea was seen at the end of the

study ($p=0.063$). **Conclusion:** Concomitant administration of psychotropic drugs (including antipsychotics) and bromocriptine results in a significant decrease of serum prolactin level and reduced severity of dysmenorrhoea.

Key words: hyperprolactinaemia, psychotropic drugs, bromocriptine, galactorrhoea, dysmenorrhoea

Hyperprolaktynemia (HPRL) jest częstym objawem niepożądanym w trakcie leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (LPP). Podobne zaburzenia wydzielania prolaktyny (PRL) występują znacznie rzadziej i w mniejszym nasileniu również podczas leczenia innymi lekami psychotropowymi (LPT), zwłaszcza niektórymi lekami przeciwdepresyjnymi (LPD). HPRL może manifestować się objawami klinicznymi, takimi jak mlekotok, ginekomastia czy zaburzenia miesiączkowania, a jeśli utrzymuje się w sposób przewlekły, może zwiększać ryzyko wystąpienia osteoporozy, chorób układu sercowo-naczyniowego czy (istotnie rzadziej) nowotworów sutka. Uważa się, że pierwszym krokiem w postępowaniu z HPRL powstałą w trakcie przyjmowania LPT, zwłaszcza LPP, jest obniżenie dawki stosowanego leku lub jego zamiana na inny. Leki z grupy agonistów dopaminy (AD), powszechnie stosowane w endokrynologii w leczeniu HPRL o etiologii organicznej czy czynnościowej, dotychczas niezbyt często stosowano w przypadku HPRL po LPP. Wynikało to przede wszystkim z obawy o spowodowanie wystąpienia lub nasilenia objawów psychotycznych⁽¹⁾.

Opublikowano niewiele badań na temat stosowania leków z grupy AD w postępowaniu z HPRL po LPT. Dostępne wyniki badań dotyczą niewielkich grup pacjentów lub są opisami pojedynczych przypadków. Po raz pierwszy leczenie bromokryptyną (BRK) objawów HPRL u chorych przyjmujących neuroleptyki klasyczne (NK) opisali w 1975 r. Beumont i wsp.⁽²⁾ Wykazali oni, że leczenie BRK obniżyło poziom PRL u 8 spośród 9 kobiet, jednak u żadnej z nich mlekotok nie ustąpił całkowicie, choć u każdej znacząco się zmniejszył; u jednej pacjentki powróciła miesiączka. Cohn i wsp.⁽³⁾ badali wpływ BRK na stężenia PRL u chorych leczonych fenotiazynami i wykazali, że u 6 spośród 9 badanych po 6 tyg. nastąpiło obniżenie stężenia PRL. Matsuoka i wsp.⁽⁴⁾ podawali BRK 16 pacjentom (10 kobietom i 6 mężczyznom) przewlekle przyjmującym NK, u których wystąpiły różnorakie objawy kliniczne HPRL. U wszystkich osób wskutek wdrożonego postępowania obniżyło się istotnie uprzednio podwyższone stężenie PRL, u części pacjentów doszło do redukcji objawów klinicznych HPRL: zmniejszenie lub eliminacja mlekotoku, powrót miesiączki, zmniejszenie objawów impotencji. Smith⁽⁵⁾ przeprowadził badanie na grupie 6 kobiet leczonych LPP z podwyższonymi stężeniami PRL i objawami klinicznymi HPRL. U 4 z nich w trakcie leczenia korygującego BRK doszło do normalizacji prolaktynemii i uregulowania cyklu menstruacyjnego. Cohen i Biederman⁽⁶⁾ przedstawili wyniki leczenia kabergoliną HPRL w trakcie przy-

Hyperprolactinaemia (HPRL) is a frequent adverse effect of antipsychotic drugs. Similar disorders of prolactin (PRL) secretion, although much less frequent and much less severe, occur after treatment with other psychotropic drugs, particularly some antidepressants. HPRL may lead to such clinical conditions as galactorrhoea, gynecomastia and dysmenorrhoea, and, if persisting for a sufficiently long time, may increase the risk of osteoporosis, cardiovascular diseases and breast cancer. In general opinion, the first step in management of psychotropics-induced HPRL, is a reduction of dosage or change of prescribed drug. Dopamine agonists, widely used in endocrinology in the treatment of HPRL of structural or functional origin, currently are seldom used to treat antipsychotics-induced HPRL. This was due to the alleged risk of eliciting or exacerbating psychotic symptoms⁽¹⁾.

To-date, few published studies describe the use of dopamine agonists in the treatment of psychotropics-related HPRL. Available data are based on small groups of patients, or on anecdotal case reports. Beumont et al.⁽²⁾ in 1975 were the first to describe the use of bromocriptine in the treatment of HPRL symptoms in patients receiving classic neuroleptics. They stated that concomitant administration of bromocriptine decreased PRL level in 8 out of 9 women. However, while none of them obtained complete resolution of galactorrhoea, in all cases its severity has been significantly reduced. One patient even regained her menses. Cohn et al.⁽³⁾ explored the influence of bromocriptine on PRL level in phenothiazine-treated patients and after 6 weeks noticed a decrease of PRL level in 6 out of 9 patients. Matsuoka et al.⁽⁴⁾ administered bromocriptine to 16 patients (10 females and 6 males) on long-term neuroleptic therapy, presenting various clinical signs of HPRL. In all cases, the treatment resulted in a significant reduction of initially elevated PRL level and some patients experienced relief of clinical signs and symptoms of HPRL: resolution of galactorrhoea, return of menstruation and improvement of erectile function. Smith⁽⁵⁾ studied a group of 6 women receiving antipsychotic medication and presenting an elevated PRL level and clinical signs of HPRL. Administration of bromocriptine resulted in normalization of PRL level and return of menstruation in 4 patients. Cohen and Biederman⁽⁶⁾ reported their results with cabergoline in the treatment of HPRL in 4 children on long-term risperidone therapy. Normalization of PRL level was obtained in all cases. A study published in 2004⁽⁷⁾ confirmed the effectiveness of cabergoline in the treatment of symptomatic HPRL in 11 out of 19 patients:

mowania risperidonu u czworga dzieci. U każdego pacjenta po wdrożonym leczeniu uzyskano normalizację stężenia PRL. W badaniu opublikowanym w 2004 r.⁽⁷⁾ także wykazano skuteczność leczenia objawowej HPRL kabergoliną u 11 spośród 19 badanych; w całej analizowanej grupie uzyskano istotne zmniejszenie prolaktynemii. Correa i wsp.⁽⁸⁾ w leczeniu HPRL po LPP zastosowali amantadynę, osiągając u większości pacjentów poprawę w zakresie obniżenia stężenia PRL w surowicy oraz części objawów klinicznych HPRL. Istnieją także opisy pojedynczych przypadków skutecznego stosowania BRK u pacjentów z HPRL po LPP⁽⁹⁻¹³⁾.

CELE PRACY

1. Ocena zmian stężeń PRL u pacjentek z HPRL po LPT w trakcie stosowania BRK.
2. Ocena zmian w częstości występowania objawów klinicznych HPRL po LPT: mlekotoku i zaburzeń miesiączkowania u badanych pacjentek w trakcie stosowania BRK.

GRUPA BADANA

Grupę badaną stanowiło 25 pacjentek w wieku od 17 do 43 lat (średnia wieku: 25,56 roku). Wszystkie kobiety były leczone LPP z powodu różnych chorób psychicznych (schizofrenia, zaburzenie schizoafektywne, organiczne zaburzenia urojeniowe) od co najmniej 1/2 roku i co najmniej miesiąc przed włączeniem do badania były w stabilnym stanie psychicznym. Niektóre pacjentki poza LPP przyjmowały także inne LPT: LPD, leki normotymiczne, leki uspokajające i przeciwłękowe. Do badania włączono kobiety, u których w trakcie przyjmowania LPT wystąpiły i utrzymywały się objawy sugerujące HPRL: zaburzenia miesiączkowania lub mlekotok, a u których psychiatra prowadzący zdecydował o utrzymaniu stosowanych leków psychotropowych, zwłaszcza LPP, w dotychczasowej dawce z powodu uzyskania istotnej poprawy stanu psychicznego i braku efektów terapeutycznych po wcześniejszym stosowaniu leków. Wszystkie pacjentki ww. symptomy traktowały jako istotne niepożądane objawy leczenia choroby psychicznej i oczekiwały od lekarza prowadzącego pomocy w ich wyeliminowaniu. Niektóre chore poszukiwały w przeszłości pomocy w tym zakresie u lekarzy ginekologów i przyjmowały leki hormonalne mające na celu farmakologiczne wywołanie miesiączki. Do badania nie włączono pacjentek z pozytywnym wywiadem w kierunku ciąży i występowania chorób mogących przejawiać się HPRL: choroby przysadki i podwzgórza, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby, choroby skóry okolicy klatki piersiowej (półpasiec, oparzenia) oraz pacjentek po menopauzie.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

a significant reduction of HPRL was obtained in the entire patient population. Correa et al.⁽⁸⁾ used amantadine in the treatment of antipsychotics-induced HPRL, obtaining improvement in most cases, i.e. reduction of serum PRL level and partial resolution of clinical symptoms of HPRL.

There are several other reports on successful use of bromocriptine in patients receiving anti-psychotic drugs and presenting signs of HPRL⁽⁹⁻¹³⁾.

AIM OF PAPER

1. Assessment of impact of bromocriptine on serum PRL level in female patients with psychotropics-related HPRL.
2. Evaluation of effect of bromocriptine on incidence and severity of clinical signs of psychotropics-induced HPRL, i.e. galactorrhoea and dysmenorrhoea.

STUDY POPULATION

The study included 25 female patients aged 17-43 y (mean age 25.56 y), treated with antipsychotic drugs because of various mental disorders (schizophrenia, schizoaffective disorder, organic paranoid disorders) for at least 6 months and remaining mentally stable for at least 1 month prior to inclusion in the study. Some patients, apart of antipsychotics, were receiving also other psychotropic drugs, e.g. antidepressants, normothymics, sedatives and anxiolytics. The study included women who developed symptoms suggestive of HPRL while under psychotropic medication (dysmenorrhoea and galactorrhoea), where the treating psychiatrist decided to continue psychotropic therapy, particularly antipsychotic drugs in the previous dosage, due to a significant improvement of mental state and lack of such effects with other preparations used before. All patients considered HPRL symptoms as significant adverse effects of treatment of their mental illness and expected help in their management on the part of the treating physician. In the past, some patients sought the assistance of their gynaecologists in this field and took hormonal drugs aiming at pharmacological normalization of menstruation.

Exclusion criteria included: suspected or confirmed gestation, coexisting diseases potentially resulting in HPRL: hypophyseal and hypothalamic diseases, hypothyroidism, chronic renal insufficiency, chronic liver insufficiency, skin lesions within the chest area (herpes zoster, post-combustion scars) and post-menopausal women.

The study has been approved by the Bioethics Committee of the Medical University in Łódź.

METHODS

Psychotropics-related HPRL was diagnosed based on clinical signs (galactorrhoea, dysmenorrhoea) and con-

METODY

HPRL po LPT rozpoznawano na podstawie występowania objawów klinicznych PRL: mlekotoku lub zaburzeń miesiączkowania, potwierdzonych badaniami laboratoryjnymi (podwyższone, przekraczające górną granicę normy stężenie PRL, nieprawidłowy wynik testu z metoklopramidem) u pacjentek, u których wykluczono inne przyczyny HPRL na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, w tym hormonalnych, i ewentualnie badania rentgenowskiego (RTG) bocznej czaszki.

Test z metoklopramidem wykonywano w następujący sposób: oznaczano stężenie PRL w próbce krwi obwodowej pobranej rano, kilka godzin po przebudzeniu, na czczo, po przespanej nocy, z zachowaniem abstynencji seksualnej w ciągu ostatniej doby; następnie podano pacjentkom doustnie 10 mg metoklopramidu i dwukrotnie oznaczono stężenia PRL w pobranych próbkach krwi po jednej i po dwóch godzinach od podania leku.

Za nieprawidłowy wynik testu uznawano: wyjściowe stężenie PRL podwyższone, przekraczające górną granicę normy ($>23,5$ ng/ml); podwyższenie stężenia PRL po godzinie od podania leku ponad pięciokrotne w porównaniu z wartością wyjściową (wartości wyjściowe w normie lub powyżej normy); brak zmian lub niewielkie zmiany ($<100\%$) w stężeniach PRL (wartość wyjściowa powyżej normy) po godzinie i po dwóch godzinach od podania leku (tzw. „sztywne wydzielanie”). Stężenia PRL w badaniu oznaczane były metodą chemiluminescencji na analizatorze Immulite 1000 firmy DPC. U chorych, u których wynik testu z metoklopramidem rodził podejrzenia występowania guza przysadki, wykonano RTG bocznej czaszki.

U 25 chorych, u których potwierdzono HPRL po LPT, wdrożono leczenie BRK. W celu uniknięcia nagłych objawów niepożądanych po BRK, głównie hipotonii i objawów gastrycznych, zalecono przyjmowanie leku w trakcie jedzenia, a leczenie rozpoczynano od bardzo małych dawek (1/4 tabletki á 2,5 mg/dobę), które stopniowo zwiększano w ciągu kilku dni do dawki 1,5 tabletki á 2,5 mg/dobę. Dawkę BRK modyfikowano podczas kolejnych wizyt, zależnie od efektu w zakresie eliminowania objawów klinicznych HPRL i obniżania prolaktynemii. Leczenie BRK prowadzono pod kontrolą specjalisty endokrynologa decydującego o dawkach leku.

Badanie zaplanowano 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia BRK. W tym czasie po 2 tyg., po miesiącu, po 2 i po 3 miesiącach od włączenia leczenia oznaczano stężenia PRL w surowicy krwi, oceniano zmiany w zakresie występowania objawów klinicznych HPRL oraz oceniano stan psychiczny pacjentek (badanie psychiatryczne, ocena w skalach: ogólnej oceny klinicznej – CGI, objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii – PANSS, depresji Hamiltona – HDRS). W przypadku pogorszenia sta-

firmied by laboratory tests (elevated serum PRL level above normal range, abnormal result of metoclopramide test), where other possible causes of HPRL have been excluded based on history, physical examination and laboratory tests, including hormonal screening and lateral skull X-ray study.

The metoclopramide test was performed in the following way: PRL level was determined in a sample of peripheral blood obtained in the morning, a few hours after awakening, while fasting, after a night's sleep and observing sexual abstinence for at least one day. Next, patients received 10 mg metoclopramide orally and PRL level was reassessed in peripheral blood samples obtained one and two hours after application of the drug.

Test results were considered abnormal if: baseline PRL level was elevated above normal range (23.5 ng/mL), study revealed an over 5-fold increase of PRL level as compared with baseline after one hour (with normal or above-normal baseline values), or an unchanged or moderately elevated (less than 100%) PRL level one and two hours after metoclopramide challenge (the so-called “fixed PRL secretion”) with elevated baseline value. PRL level was determined using chemiluminescence technique (Immulite 1000 analyzer, DPC). If the result of metoclopramide test suggested pituitary tumour, lateral skull X-ray was obtained.

In 25 patients with confirmed psychotropics-induced HPRL, treatment with bromocriptine was initiated. In order to avoid sudden adverse effects of bromocriptine, e.g. hypotonia and gastrointestinal disorders, the drug was administered during meals and the treatment started with very small doses (1/4 tablet of 2.5 mg per day) and gradually increased to one-and-a-half tablet per day. Dosage of bromocriptine was modified at consecutive visits, depending on therapeutic response obtained, i.e. resolution of clinical signs of HPRL and decrease of serum PRL level. Bromocriptine treatment was supervised by an experienced endocrinologist, who also determined dosage of the drug.

A 3-months' observation phase followed institution of bromocriptine treatment. At predetermined time-points (2 weeks, 1 month, 2 months and 3 months) the patients were examined for clinical signs of HPRL and their mental state was reassessed by formal psychiatric examination including: general clinical impression (CGI score), positive and negative schizophrenia signs (PANSS scale) and severity of depression (HDRS scale). If the patient's mental state deteriorated (increase of CGI score by at least 1 point), bromocriptine treatment was interrupted and psychotropic medication was modified accordingly.

STATISTICAL ANALYSIS

Due to a relatively small size of the study population ($n < 100$), calculations were performed using the fractionation method. Conformity of distribution of quan-

nu psychicznego (zwiększenie w skali CGI co najmniej o jeden punkt) leczenie BRK przerywano i odpowiednio modyfikowano leczenie lekami psychotropowymi.

OPRACOWANIE STATYSTYCZNE WYNIKÓW

Z uwagi na liczebność badanej populacji, wynoszącą $n < 100$, w obliczeniach posługiwano się frakcjami. Zgodność rozkładów cech ilościowych z rozkładem normalnym oceniano za pomocą testu Shapiro-Wilka. W przypadkach, gdy rozkłady zmiennych ilościowych w obrębie dwóch analizowanych grup nie odbiegały od rozkładu normalnego, do oceny istotności różnic średnich w tych grupach wykorzystywano test parametryczny t-Studenta dla zmiennych niezależnych. Gdy test Levene'a ujawnił występowanie istotnych różnic wariancji analizowanych grup niezależnych, posługiwano się testem Cochran-Coxa. W przypadkach analiz dotyczących prób powiązanych dla zmiennych o rozkładach normalnych wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych zależnych. Gdy założenia wymagane do zastosowania testów parametrycznych nie były spełnione w przypadku prób zależnych (pomiaru skorelowane), posługiwano się testem Wilcoxon dla par wiązanych. Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej badano strukturę i częstość występowania poszczególnych klas. Dla cech binarnych do oceny różnicy między dwiema proporcjami skorelowanymi wykorzystano test McNemara, a gdy liczba binarnych pomiarów skorelowanych była większa od dwóch, różnice oceniano za pomocą testu Q Cochran. Z uwagi na naruszenie założeń o normalności rozkładów oraz relatywnie niską liczebność grupy istotność różnic rozkładów cech ilościowych lub porządkowych w $k > 2$ prób skorelowanych oceniano za pomocą testu rang Friedmana (oznaczenia wykonywane u tych samych badanych w różnych punktach czasowych). Po uzyskaniu istotnego testu ogólnego w dalszej kolejności wykonywano analizę kontrastów, posługując się nieparametrycznym testem kolejności par wiązanych Wilcoxon, porównując oceny parametrów dokonane w poszczególnych punktach czasowych ($t=1, 2, 3, 4$) z pomiarem w $t=0$. Wykorzystywano pakiet statystyczny SPSS 12.0 PL (SPSS Exact Tests 7.0 for Windows).

WYNIKI

ZMIANA STĘŻEŃ PRL U PACJENTEK LECZONYCH LEKAMI PSYCHOTROPOWYMI PO WŁĄCZENIU BRK

W trakcie badania obserwowano istotne zmiany stężeń PRL (test Friedmana; $\chi^2=19,416$; $df=4$; $p<0,001$). Przebiegłe stężenia PRL były istotnie niższe w stosunku do wartości wyjściowych już w $t=1$, tj. po 2 tyg. stosowania BRK. W kolejnych punktach czasowych obserwowano dalsze obniżanie się stężeń PRL (tabela 1 i rys. 1).

titative variables with normal distribution pattern was assessed using the Shapiro-Wilk test. When distribution of quantitative variables within two analyzed groups was close to normal, significance of differences between mean values of parameters analyzed was assessed using parametric Student t-test for independent variables. When the Levene test detected significant difference of variance between independent groups, the Cochran-Cox test was performed. Analysis of correlated samples featuring normal distribution were performed using the Student t-test for dependent variables. When conditions required to perform parametric tests were not met in dependent samples (correlated measures), the paired Wilcoxon test was used. For parameters expressed in nominal scale, structure and incidence of particular classes was assessed. For binary features, differences between two correlated proportions were evaluated using the McNemar test. When number of binary correlated measurements exceeded 2, differences were evaluated using the Cochran Q-test. If assumption of normal distribution proved false, and due to small size of the study population, significance of differences of distribution of quantitative and ordinary parameters in $k > 2$ of correlated samples were assessed using the Friedman rank test (measurements performed in the same patient at different time-points). Upon obtaining a meaningful result in the general test, we performed contrast analysis using the Wilcoxon non-parametric sequenced paired test, comparing values of parameters obtained at particular time-points (t_1, t_2, t_3, t_4) with baseline value (t_0). Calculations were performed using the statistical package SPSS 12.0 PL (SPSS Exact Tests for Windows).

RESULTS

CHANGE OF SERUM PRL LEVEL IN PATIENTS ON PSYCHOTROPIC DRUGS TREATED WITH BROMOCRIPTINE

Over the entire follow-up period, significant changes of serum PRL level were noticed (Friedman test; $\chi^2=19.416$; $df=4$; $p<0.001$). Mean serum PRL concentration decreased significantly as compared with baseline as early as t_1 (i.e. after 2 weeks of treatment with bromocriptine). At subsequent time points further decrease of PRL level was noticed (table 1, fig. 1).

IMPROVEMENT IN CLINICAL SIGNS OF HPRL

In order to assess improvement of clinical symptoms of HPRL as a consequence of administration of bromocriptine to patients on chronic psychotropic medication, the incidence of such symptoms at consecutive time points was evaluated. Obtained results were compared and statistical significance of any differences was calcu-

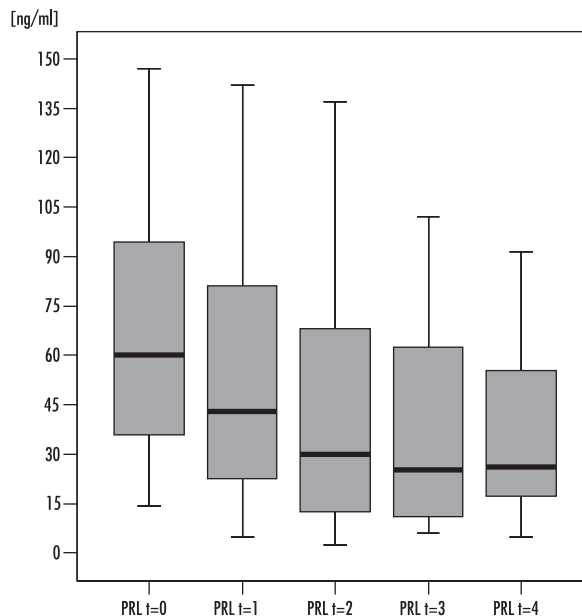
**POPRAWA W ZAKRESIE
OBJAWÓW KLINICZNYCH HPRL**

W celu oceny poprawy w zakresie objawów klinicznych HPRL w trakcie leczenia BRK u pacjentek przyjmujących LPT obliczano częstość występowania tychże objawów w kolejnych punktach czasowych. Następnie dokonano porównania tych częstości i oceniono występowanie między nimi istotnych różnic statystycznych. Analizy skuteczności leczenia BRK w eliminowaniu objawów klinicznych HPRL (zaburzenia miesiączki i mlekotok) wykonano zgodnie z intencją leczenia (*intention-to-treat analysis, ITT*). Dla chorych, które wcześniej zakończyły udział w badaniu z powodu pogorszenia w skali CGI (po 2 tygodniach badania – 1 pacjentka, po miesiącu – 3 pacjentki, po 2 miesiącach – 2 pacjentki, po 3 miesiącach – 2 pacjentki; w sumie 8 pacjentek), przyjmowano w kolejnych punktach czasowych status występowania zaburzeń miesiączki i mlekotoku równy kodom z ostatniego dostępnego pomiaru. Najpierw wykonano test Q Cochra, testujący hipotezę o równości proporcji we wszystkich kolejnych punktach czasowych, a następnie test McNemara, testujący hipotezę o występowaniu istotnych różnic pomiędzy skorelowanymi proporcjami, tj. między t=0 a t=1, 2, 3 i 4. Ogólna ocena ustępowania objawów zawarta jest w kontraście t=0 vs t=4, tj. przed włączeniem BRK i po zakończeniu badania.

Poprawa w zakresie występowania mlekotoku

Przed badaniem u 12 pacjentek odnotowano mlekotok, a w momencie, gdy kobiety kończyły badanie, objaw ten występował u 8 z nich (tabela 2).

Obserwowano występowanie istotnych różnic w częstości występowania mlekotoku w poszczególnych punktach czasowych (test Cochra: Q=17,714; df=4; p<0,001).



Rys. 1. Zmiany przeciętnych stężeń PRL w poszczególnych punktach czasowych badania

Fig. 1. Serum PRL concentrations (mean and SD) at particular time points

lated. Analysis of effectiveness of bromocriptine treatment in relieving clinical signs of HPRL (dysmenorrhoea and galactorrhoea) was performed according to the intention-to-treat principle. In the case of patients who interrupted the study due to mental state deterioration assessed by the CGI score (n=1 after 2 weeks; n=3 after 1 month; n=2 after 2 months, n=2 after 3 months; in total 8 patients), assessment of menstrual status and severity of galactorrhoea at consecutive time points was done based on codes from the last available

	n	Średnia Mean	Mediana Median	SD	Min.	Maks. Max.	W porównaniu z t=0 Compared with t=0	
							Z	p
t=0	25	69,02	60,0	43,3	14,4	183,0	-	-
t=1	19	54,80	43,0	42,5	4,7	142,0	3,340	<0,001
t=2	23	48,25	30,1	46,8	2,6	177,0	3,102	<0,01
t=3	13	45,00	25,3	51,0	5,9	182,0	2,691	<0,01
t=4	18	44,88	26,3	40,0	4,8	145,0	3,724	<0,001

t=0 – na początku badania; t=1 – po 2 tygodniach leczenia BRK; t=2 – po miesiącu leczenia BRK; t=3 – po 2 miesiącach leczenia BRK; t=4 – po 3 miesiącach leczenia BRK; Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxon; p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; różnice w liczebności wynikają z braków danych oraz z wyłączenia pacjentek z badania z powodu pogorszenia stanu psychicznego

t=0 – baseline value; t=1 – after 2 weeks' bromocriptine therapy; t=2 – after one month's bromocriptine therapy; t=3 – after 2 months' bromocriptine therapy; t=4 – after 3 months' bromocriptine therapy; Z – standard value of normal distribution for Wilcoxon test statistics; p – exact value of bilateral similarity; difference in numbers of patients is due to lack of data and interruption of bromocriptine therapy due to deterioration of mental state

Tabela 1. Stężenia PRL obserwowane w trakcie leczenia bromokryptyną w porównaniu z wartościami uzyskanymi na początku badania; miary tendencji centralnej i rozrzutu

Table 1. Serum PRL level during bromocriptine treatment compared with baseline values; measures of central trend and distribution

Test McNemara ujawnił, że za powyższe różnice odpowiedzialny był kontrast pomiędzy $t=0$ a $t=3$ ($p<0,05$). Wyniki testu McNemara wskazują na brak istotnych różnic proporcji występowania mlekotoku przed leczeniem BRK i po zakończeniu badania, tj. w $t=4$. Rysuje się jednak tendencja do zmniejszania częstości występowania mlekotoku przed i po, czyli w $t=0$ i $t=4$ ($p=0,063$).

Poprawa w zakresie zaburzeń miesiączkowania

Zaburzenia miesiączkowania występowały przed badaniem u 20 pacjentek, zaś na końcu badania u 9 z nich (tabela 3).

Obserwowano występowanie istotnych różnic w częstości zaburzeń miesiączkowania w poszczególnych punktach czasowych (test Cochran: $Q=32,875$; $df=4$; $p<0,001$). Test McNemara wykazał, że za różnice te odpowiedzialne były dwa kontrasty: pomiędzy $t=0$ a $t=3$ ($p<0,05$) i między $t=0$ a $t=4$ ($p<0,01$). Uzyskane wyniki wskazują, iż po 2 i 3 miesiącach leczenia badanych bromokryptyną obserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania zaburzeń miesiączkowania.

Podsumowując, w trakcie 3-miesięcznego leczenia BRK odnotowano u pacjentek istotne zmniejszenie częstości występowania zaburzeń miesiączkowania oraz tendencję do zmniejszania częstości występowania mlekotoku. W trakcie leczenia BRK u 11 (0,44) pacjentek wystąpiły objawy niepożądane po podaniu leku: objawy dyspeptyczne – 5 (0,20) kobiet, senność – 5 (0,20) pacjentek, bóle i zawroty głowy – 3 (0,12) chore, inne niespecyficzne objawy niepożądane („ucisk w głowie”) – 1 (0,04) pacjentka.

Wymienione objawy niepożądane pojawiły się przede wszystkim na początku leczenia, w trakcie zwiększania dawki i miały charakter łagodny, krótkotrwały i przejściowy.

U jednej chorej odnotowano objawy dyspeptyczne po 2 miesiącach leczenia przy zwiększeniu dawki bromo-

measurement. First, the Cochran Q-test was performed, in order to verify the hypothesis on equal proportions at all consecutive time points, and next – the McNemar test, to verify the hypothesis on significant differences between correlated proportions, i.e. between t_0 and t_1 , t_2 , t_3 and t_4 . Cumulative evaluation of relief of symptoms is expressed as difference between t_0 and t_4 , i.e. prior to institution of bromocriptine treatment and after termination of the study.

Improvement in galactorrhoea

Galactorrhoea was present in 12 patients. At final follow-up visit, the symptom was present in 8 women (table 2). Significant differences were noticed concerning the incidence of galactorrhoea at particular time points (Cochran test: $Q=17.714$; $df=4$; $p<0.001$). The McNemar test revealed that these differences were mainly due to contrast between t_0 and t_3 ($p<0.05$). Results of the McNemar test point to lack of significant differences in proportions of incidence of galactorrhoea prior to initiation of bromocriptine treatment and at termination of the study, i.e. t_0 vs. t_4 . However, analysis revealed a decreasing incidence of galactorrhoea prior to and after treatment, i.e. at t_0 and t_4 ($p=0.063$).

Improvement in dysmenorrhoea

Dysmenorrhoea was present in 20 patients. At termination of study, this symptom was present in 9 of them (table 3).

Significant differences in the incidence of dysmenorrhoea were noticed at particular time points (Cochran test: $Q=32.875$; $df=4$; $p<0.001$). The McNemar test revealed that these differences are due mainly to two contrasts: between t_0 and t_3 ($p<0.05$) and between t_0 and t_4 ($p<0.01$). Results obtained indicate, that 2 and 3 months of bromocriptine treatment resulted in a significant reduction of incidence of dysmenorrhoea.

Czas badania Time point	Mlekotok Galactorrhoea				p
	Nieobecny Absent		Obecny Present		
	n	Frakcja Fraction	n	Frakcja Fraction	
t=0	13	0,52	12	0,48	-
t=1	13	0,52	12	0,48	ns
t=2	13	0,52	12	0,48	ns
t=3	18	0,72	7	0,28	<0,05
t=4	17	0,68	8	0,32	ns

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; test McNemara, ns – $p>0,05$
 p – exact value of bilateral similarity; McNemar test; ns – non significant ($p>0.05$)

Tabela 2. Częstość występowania mlekotoku w poszczególnych punktach czasowych badania w porównaniu z $t=0$
 Table 2. Incidence of galactorrhoea at particular time points as compared with t_0

kryptyny do 7,5 mg/dobę, co spowodowało, że pacjentka ta pozostała na dawce 6,25 mg/dobę. Żadna kobieta z powodu objawów niepożądanych po BRK nie przerwała terapii tym lekiem. Przez objaw niepożądany w powyższej analizie nie rozumiano pogorszenia stanu psychicznego. Ocenę stanu psychicznego pacjentek w trakcie jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i BRK zamieszczono w odrębnej publikacji.

OMÓWIENIE

Grupa 25 pacjentek uczestnicząca w naszym badaniu jest największą spośród grup opisanych w badaniach dotychczas opublikowanych. Dwa wcześniejsze badania obejmują grupy kilkunastoosobowe. Matsuoka i wsp. przeprowadzili 12-tyg. badanie 16 kobiet leczonych jednocześnie LPP i BRK⁽⁴⁾, a Cavallaro i wsp. oceniali przez 8 tyg. 19 pacjentów leczonych risperidonem i kabergoliną⁽⁷⁾.

Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają, że w trakcie stosowania BRK u pacjentów z HPRL po LPT dochodzi do istotnego obniżenia stężeń PRL oraz istotnej redukcji objawów klinicznych HPRL, przede wszystkim zaburzeń miesiączkowania.

W badaniu uzyskano istotne zmniejszenie stężenia PRL w każdym punkcie czasowym, w którym dokonywano obserwacji (po 2, 4, 8 i 12 tyg. od włączenia BRK). Stężenia PRL obniżały się bardzo szybko – już w pierwszym pomiarze, po 2 tyg. stosowania BRK, były one istotnie statystycznie niższe od wartości wyjściowych – natomiast objawy kliniczne HPRL ulegały redukcji wolniej i później. Podobne wyniki leczenia BRK HPRL o różnorodnej etiologii podają też inni autorzy^(14,15). Spark i Dickstein stwierdzili, że stężenia PRL obniżają się w przeciągu 4-6 godz. po podaniu jednorazowym 2,5 mg BRK i utrzymują w granicach normy przy systematycznym dawkowaniu 3 razy dziennie po 2,5 mg, natomiast mlekotok

To sum up, a 3-months' bromocriptine treatment resulted in a clinically meaningful reduction of incidence of dysmenorrhoea and a trend towards a decreased incidence of galactorrhoea.

During bromocriptine treatment 11 women (0.44) experienced adverse effects, e.g. dyspeptic symptoms (n=5; 0.20), somnolence (n=5; 0.20), headache and vertigo (n=3; 0.12) and other non-specific phenomena ("compression in the head"; n=1; 0.04).

The above-mentioned adverse effects developed mostly in the initial phase of treatment, during dose augmentation and were usually mild, self-limiting and transient. One patient reported dyspeptic symptoms after the 2nd month of treatment, after the dose of bromocriptine has been increased to 7.5 mg/d. Therefore, the dose was reduced to 6.25 mg/d. None of the patients interrupted bromocriptine therapy because of adverse effects. In this analysis, deterioration of mental state was not considered an adverse effect of bromocriptine. Evolution of the patients' mental state during co-medication with psychotropics and bromocriptine was reported in another publication.

DISCUSSION

The group of 25 patients included in our study is the largest patient population hitherto reported in publications devoted to this problem. Two previously reported studies by Matsuoka et al.⁽⁴⁾ and Cavallaro et al.⁽⁷⁾ reported on 16 women treated for 12 weeks with antipsychotics and bromocriptine and on 19 patients treated for 8 weeks with risperidone and cabergoline, respectively.

Our results confirm, that administration of bromocriptine to patients with psychotropics-related HPRL results in a significant decrease of serum PRL level and a reduction of severity of clinical signs of HPRL, particularly dysmenorrhoea.

Czas badania Time point	n	Zaburzenia miesiączki Dysmenorrhoea				p
		Nieobecne Absent		Obecne Present		
		n	Frakcja Fraction	n	Frakcja Fraction	
t=0	25	5	0,20	20	0,80	-
t=1	25	5	0,20	20	0,80	ns
t=2	25	7	0,28	18	0,72	ns
t=3	25	13	0,52	12	0,48	<0,05
t=4	25	16	0,64	9	0,36	<0,01

p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego; test McNemara, ns – p>0,05
p – exact value of bilateral similarity; McNemar test; ns – non significant (p>0.05)

Tabela 3. Częstość występowania zaburzeń miesiączki w poszczególnych punktach czasowych badania w porównaniu z t=0
Table 3. Incidence of dysmenorrhoea at particular time points as compared with t0

i zaburzenia miesiączki ustępują u 36 na 40 pacjentów w przeciągu 4-24 tyg. regularnego stosowania leku.

Efekty leczenia AD wydają się analogiczne do przebiegu zmian po odstawieniu LPP: stężenia PRL normalizują się zazwyczaj w przeciągu kilku dni po odstawieniu LPP, ale objawy związane z HPRL ustępują w ciągu kilku tygodni po odstawieniu LPP⁽¹⁶⁾.

W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania mlekotoku przed leczeniem BRK i po 3 miesiącach terapii. Taką statystyczną istotność uzyskano jednak po 2 miesiącach stosowania BRK; u 1 pacjentki mlekotok, który zaniknął po 2 miesiącach, w następnym miesiącu pojawił się ponownie, co wpłynęło na ostateczny wynik badania. Rysowała się jednak tendencja do zmniejszania się częstości występowania mlekotoku na początku badania i po 3 miesiącach stosowania BRK. Być może czas obserwacji był zbyt krótki lub badana grupa zbyt mała, aby mógł się w pełni ujawnić efekt związany z leczeniem BRK. Z badania wynika, że ustąpienie mlekotoku wymaga dłuższego czasu leczenia niż zaburzeń miesiączkowania albo, być może, stosowania wyższych dawek BRK niż te, które zaproponowano w badaniu. Należy także zaznaczyć, że jako kryterium poprawy w zakresie mlekotoku przyjęto (zgodnie z oczekiwaniami pacjentek) ustąpienie mlekotoku, a nie jedynie zmniejszenie jego nasilenia. Zmniejszenie nasilenia mlekotoku było częstsze niż jego zanik, a tylko jego całkowite ustąpienie brano pod uwagę w ostatecznej analizie.

W literaturze podaje się, że w trakcie leczenia objawów HPRL spowodowanej różnorodnymi przyczynami zmniejszenie nasilenia mlekotoku lub jego ustąpienie może wystąpić już po kilku dniach do 12 tyg. stosowania BRK. Jednak u niektórych pacjentek mlekotok, choć znacznie zmniejszony, może utrzymywać się przewlekłe, pomimo normalizacji stężeń PRL^(17,18). Inne źródła podają, że istotne zmniejszenie nasilenia mlekotoku następuje zazwyczaj po 7-12 tyg. stosowania BRK, choć czasem zdarza się, że objaw ten nigdy nie znika całkowicie⁽¹⁹⁾.

W badaniach dotyczących stosowania BRK u pacjentów leczonych LPP uzyskano podobne do przedstawionych powyżej wyniki w zakresie ustąpienia mlekotoku. Beumont i wsp.⁽²⁾ po 5 tyg. stosowania BRK w dawce 5 mg/dobę stwierdzili, że mlekotok zmniejszył się znacznie u 5 z 9 pacjentek, jednak całkowicie nie ustąpił u żadnej z nich. Matsuoka i wsp.⁽⁴⁾ w trakcie stosowania BRK u kobiet z HPRL po LPP ustalili, że nasilenie mlekotoku zmniejszyło się istotnie u 3 z 6 pacjentek, a u 2 objaw ustąpił całkowicie (po 2 tyg. u jednej i po 10 tyg. u drugiej). Cohen i Davies⁽²⁰⁾ podają, że mlekotok, będący objawem HPRL po LPP, ustępuje znacznie wolniej niż zaburzenia miesiączki, ale zdarza się, że w niewielkim stopniu utrzymuje się mimo podawania BRK, dopóki stosowane są LPP.

Wykazano, że w trakcie leczenia BRK istotnie zmniejsza się częstość występowania zaburzeń miesiączkowania

In this study, significant decrease of PRL level was noticed at every time point when the parameter has been measured (i.e. 2, 4, 8, and 12 weeks after institution of bromocriptine treatment). PRL level decreased rapidly: already at the first measurement after 2 weeks' application of bromocriptine, it was significantly lower than at baseline, while clinical signs of HPRL resolved slower and later. Similar effect of bromocriptine on HPRL of various aetiology are reported by other authors^(14,15). Spark and Dickstein noticed a decrease of PRL level already after 4-6 hours after a single dose of 2.5 mg bromocriptine and remain at normal range with systematic administration of 2.5 mg t.i.d., while galactorrhoea and dysmenorrhoea resolved in 36 out of 40 patients within 4-24 weeks of regular medication.

It appears, that effects of dopamine agonists are similar to changes occurring after discontinuation of antipsychotic drugs: PRL level returns to normal within a few days, but clinical signs associated with HPRL require many weeks to resolve after cessation of anti-psychotic therapy⁽¹⁶⁾.

The study did not reveal any statistically significant difference in the incidence of galactorrhoea prior to and after 3 months of bromocriptine therapy, while such a difference was obtained after 2 months of treatment. In one patient galactorrhoea disappeared after 2 months of treatment only to return one month later, strongly influencing final result of the study. Nevertheless, there was a trend towards a lower incidence of galactorrhoea at the start of study and after 3 months of bromocriptine treatment. It is highly probable, that follow-up time was too short or study population was too small to demonstrate fully the effects of bromocriptine. The study showed, that resolution of galactorrhoea requires either longer treatment than dysmenorrhoea, or higher doses than those which were used in the study. It must be emphasized however, that the criterion of improvement related to galactorrhoea was its complete disappearance (in accordance with the patients' expectations) and not merely a decreased severity. Reduction of severity of galactorrhoea was more frequent than its complete disappearance, but only total cessation thereof was taken into account in final analysis.

According to the literature data, reduction of severity or disappearance of galactorrhoea in the course of treatment of HPRL of varied aetiology, may be seen after a few days or as late as 12 weeks of bromocriptine treatment. In some patients galactorrhoea (although much less severe) may persist for a long time in spite of normal serum PRL level^(17,18). Other authors report that a significant reduction of galactorrhoea usually takes place after 7-12 weeks of bromocriptine treatment, although in some cases this symptom never disappears completely⁽¹⁹⁾.

Studies of use of bromocriptine in patients receiving antipsychotic medication yielded similar results concerning resolution of galactorrhoea. Beumont et al.⁽²⁾ administered bromocriptine 5 mg/d for 5 weeks and noticed

nia u pacjentek z HPRL po lekach psychotropowych. Po 2 miesiącach badania uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaburzeń miesiączkowania ($p < 0,05$); istotność ta okazała się jeszcze wyraźniejsza po kolejnym miesiącu – $p < 0,01$. Wyniki prezentowanego badania zgadzają się z danymi w literaturze, z których wynika, że po 2-3 miesiącach leczenia BRK regulują się miesiączki^(20,21).

Podsumowując, wyniki naszego badania pokazują, że w trakcie jednoczesnego stosowania LPT (w tym LPP) i BRK u pacjentek z HPRL po LPT następuje istotna redukcja stężeń PRL i skuteczne eliminowanie zaburzeń miesiączkowania.

WNIOSKI

1. W trakcie trzymiesięcznego stosowania BRK u pacjentek z HPRL po LPT obserwowano w całej badanej grupie istotne obniżenie stężeń PRL oraz istotne zmniejszenie częstości występowania zaburzeń miesiączkowania.
2. Nie obserwowano w całej badanej grupie na końcu badania istotnego zmniejszenia częstości występowania mlekotoku.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Pawlikowski M.: Choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego. W: Pawlikowski M. (red.): Zarys endokrynologii klinicznej. PZWL, Warszawa 1996: 25-45.
2. Beumont P., Bruwer J., Pimstone B. i wsp.: Bromocriptine in the treatment of phenothiazine-induced galactorrhoea. *Br. J. Psychiatry* 1975; 126: 285-288.
3. Cohn J.B., Brust J., DiSerio E., Singer J.: Effect of bromocriptine mesylate on induced hyperprolactinemia in stabilized psychiatric outpatients undergoing neuroleptic treatment. *Neuropsychobiology* 1985; 13: 173-179.
4. Matsuoka I., Nakai T., Miyake M. i wsp.: Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhoea, galactorrhoea and impotence. *J. Psychiatry Neurol.* 1986; 40: 639-646.
5. Smith S.: Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine? *J. Reprod. Med.* 1992; 37: 737-740.
6. Cohen L.G., Biederman J.: Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2001; 11: 435-440.
7. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S.M. i wsp.: Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study. *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 187-190.
8. Correa N., Opler L.A., Kay S.R., Birmaher B.: Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1987; 7: 91-95.
9. Shenoy R.S., Ettigi P., Johnson C.H.: Bromocriptine in the treatment of galactorrhoea caused by haloperidol: a case study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1983; 3: 187-188.
10. Wolf R.: Use of bromocriptine to prevent puerperal lactation during neuroleptic treatment of chronic schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 240-242.

that severity of galactorrhoea was significantly reduced in 5 out of 9 patients, but in none of them did it resolve completely. Matsuoka et al.⁽⁴⁾ used bromocriptine in women with antipsychotics-related HPRL and stated that severity of galactorrhoea decreased significantly in 3 out of 6 patients and resolved completely in 2 cases (after 2 and 10 weeks). Cohen and Davies⁽²⁰⁾ report that galactorrhoea resulting from antipsychotics-induced HPRL resolves much slower than dysmenorrhoea, but may persist in a mild form in spite of bromocriptine treatment as long as antipsychotic drugs are being administered. It has been proven, that in patients with psychotropics-related HPRL on bromocriptine treatment, the incidence of dysmenorrhoea is significantly reduced. After a 2 months' treatment, there was a statistically significant decrease of incidence of dysmenorrhoea ($p < 0,05$) and this significance was even greater after another month of treatment ($p < 0,01$). Our results are concordant with literature data, which report normalization of menstruation after 2-3 months of bromocriptine treatment^(20,21).

In summary, the results of this study indicate, that co-medication with psychotropic drugs (including antipsychotics) and bromocriptine in patients with psychotropics-induced HPRL results in a significant decrease of serum PRL level and effective resolution of dysmenorrhoea.

CONCLUSIONS

1. A 3 months' course of bromocriptine in patients with psychotropics-related HPRL resulted in a significant decrease of serum PRL level and a significantly lower incidence of dysmenorrhoea.
2. No clinically meaningful reduction of incidence of galactorrhoea was seen at the end of study in the entire patient population.

11. Varia I.M., Cavenar J.O. Jr, Taska R.J., Maltbie A.A.: Bromocriptine in the treatment of haloperidol-induced galactorrhoea. *N. C. Med. J.* 1982; 43: 769-770.
12. Popli A., Gupta S., Rangwani S.R.: Risperidone-induced galactorrhoea associated with a prolactin elevation. *Ann. Clin. Psychiatry* 1998; 10: 31-33.
13. Patelaros E.: Treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. A case report. *Encephalos. Arch. Neurol. Psychiatry* 2003; 40.
14. Krzeska D., Skórka B., Bartoszewicz Z.: Hiperprolaktynemia. *Endokrynol. Pol.* 1997; 48: 135-150.
15. Spark R.F., Dickstein G.: Bromocriptine and endocrine disorders. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 949-956.
16. Bunker M.T., Marken P.A., Schneiderhan M.E., Ruehler V.L.: Attenuation of antipsychotic-induced hyperprolactinemia with clozapine. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1997; 7: 65-69.
17. Besser G.M., Parke L., Edwards C.R. i wsp.: Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma

- prolactin levels by brom-ergocriptine. Br. Med. J. 1972; 3: 669-672.
18. Vance M.L., Evans W.S., Thorner M.O.: Bromocriptine. Ann. Intern. Med. 1984; 100: 78-91.
19. Marken P.A., Haykal R.F., Fisher J.N.: Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. Clin. Pharmacy 1992; 11: 851-856.
20. Cohen M.A., Davies P.H.: Drug therapy and hyperprolactinaemia. Adverse Drug Reaction Bulletin 1998; 190: 723-726.
21. Melmed S., Braunstein G.D.: Disorders of the hypothalamus and anterior pituitary. W: Stein J.H. (red.): Internal Medicine. Mosby-Year Book, Inc, St. Louis, Missouri 1994: 1293-1312.

Informacja dla autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Psychiatria i Psychologia Kliniczna” wyższą indeksację KBN i Index Copernicus, zwracamy się do autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Praca oryginalna powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **od 200 do 250 słów**, a praca poglądowa i kazuistyczna – **150-200 słów**.

Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: wstęp, materiał i metoda, wyniki, wnioski.

- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż **5**. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.

– **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: wstęp, materiał i metoda, wyniki, dyskusja, wnioski, piśmiennictwo.

- **Piśmiennictwo** powinno być ułożone w **kolejności cytowania**.

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 128.