

*Olgu sunumu:*

## Risperidona bağlı gelişen hiperprolaktineminin tedaviye aripiprazol eklenmesiyle düzelmesi

Medine Gıynaş Ayhan, Faruk Uęuz, Nazmiye Kaya

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

**Amaç:** Hiperprolaktinemi antipsikotik tedavisinin önemli bir yan etkisidir. Tipik antipsikotiklerin hepsi ve atipik antipsikotiklerden risperidon ve amisülpiridin serum prolaktin seviyesini yükselttiği bilinmektedir. Atipik antipsikotiklerden ketiapin, olanzapin, klozapin, ziprasidon ve aripiprazolün serum prolaktin düzeylerini çok az ya da hiç yükseltmediği ileri sürülmektedir. Hiperprolaktinemi jinekomasti, galaktore, cinsel işlev bozukluğu, infertilite, oligomenore ve amenoreye neden olmaktadır. Ayrıca kemik mineral yoğunluğunu azaltarak osteoporozu yol açmaktadır. Bu önemli yan etkiler, remisyona girmiş hastaların tedaviye devam etmesinde sorun oluşturmaktadır.

**Olgu Sunumu:** Risperidon ile yanıt alınmış ancak hiperprolaktinemi ve buna bağlı amenore gelişmiş iki hastanın tedavisine aripiprazol eklenmesiyle prolaktin seviyelerinin düşmesi anlatılmıştır. **Sonuç:** Psikotik belirtilerde belirgin düzelme olup hiperprolaktinemi gelişen olgularda tedaviye aripiprazol eklenmesi ilk seçenek olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Hiperprolaktinemi, amenore, antipsikotik, risperidon, aripiprazol

### Improvement of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole

**Objective:** Hyperprolactinemia is an important side effect of antipsychotic treatment. All of typical antipsychotics and atypical antipsychotics such as risperidone and amisulpiride have been shown to cause marked elevation in serum prolactin levels, whereas most other atypical antipsychotics such as quetiapine, olanzapine, clozapine, ziprasidone and aripiprazole appear to have little or no effect on serum prolactin levels. Hyperprolactinemia can lead to gynecomastia, galactorrhea, sexual dysfunction, infertility, oligomenorrhea and amenorrhea. It also reduces the bone mineral density contributes to osteoporosis in a long term. These important side effects cause patients in remission not to continue treatment. **Case Report:** We report two clinical cases treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia and amenorrhea by the partial dopamine agonist aripiprazol induces prolactin normalization. **Conclusion:** Addition of aripiprazole to treatment may be considered as a first option in cases significant improvement in psychotic symptoms with hyperprolactinemia.

Key words: Hyperprolactinemia, amenorrhea, antipsychotic, risperidone, aripiprazole

### Genel Tıp Derg 2011;21(2): 65-69

Prolaktin, ön hipofiz bezinin laktotrop hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda sirkadiyen ritim ile salgılanan bir hormondur. Salınımı uyku, yemek yeme, meme başı uyarısı ile artmaktadır (1). Prolaktin salınımının fizyolojik kontrolü, hipotalamusun periventriküler nükleusundan salgılanan dopamin tarafından sağlanır

(tuberoinfundibuler yolak). Dopamin, laktotrop hücrelerinde bulunan D2 reseptörlerine bağlanarak prolaktin salınımını azaltır (1).

Şizofreni ve diğer psikotik bozukluklarda kullanılan antipsikotik ilaçların endokrin sistemle ilgili yan etkilerinden biri prolaktin düzeyindeki artıştır (2). Antipsikotiklerin neden olduğu hiperprolaktineminin en belirgin belirtileri; göğüste duyarlılık, galaktore, menstruel döngü anormallikleri, amenore (3), azalmış libido, kemik mineral dansitesinde azalmadır (1).

Yazışma adresi: Dr.Medine G. Ayhan, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı 42080 Meram/Konya  
E-posta: mgynas@yahoo.com

Gönderim Tarihi: 09.06.2010 Kabul tarihi: 04.03.2011

Antipsikotik kullanımına bağlı olarak prolaktin seviyesinin yükselmesi kan-beyin bariyerinin dışında yer alan ön hipofizdeki D2 reseptörlerinin blokajı ile olur. Atipik antipsikotikler, klasik antipsikotiklere göre daha düşük potensli D2 reseptör antagonistlerdir, bu nedenle prolaktin seviyesini orta düzeyde ya da geçici şekilde artırır (4). Risperidon yüksek oranda prolaktin artışına yol açan yeni nesil bir antipsikotiktir. Hiperprolaktinemiyle gelişen amenore, galaktore, jinekomasti, seksüel disfonksiyon gibi endokrinolojik yan etkilerinin sıklığı % 1-10 kadardır (1). Prolaktin yükseltici etkileri sıklıkla doza bağımlıdır ve tedavi edici dozlarda prolaktin düzeyleri 30-60 ng/ml'ye ulaşmaktadır (5). Bu olgu sunumunda, risperidona bağlı hiperprolaktinemi ve bu nedenle amenore gelişen iki kadın şizofreni hastasında tedaviye parsiyel dopamin agonisti aripiprazolün eklenmesiyle prolaktin kan düzeyinin normal seviyeye düşmesi ve hastaların normal menstrüel siklusuna dönmesinden bahsedilmiştir. Daha önce 3 adet benzer olgu sunumu bildirilmiştir.

### **Olgu 1**

19 yaşında, bekar, ilkokul mezunu, kadın hasta. İlk şikayetleri 12 yaşındayken durgunluk, içe kapanma, yeme-içme reddi, kimseyle konuşmama şeklinde başlamış. Başvurduğu psikiyatrist tarafından fluvoksamin reçete edilmiş. Ancak şikayetleri devam eden ve beraberinde alınganlık, kötülük göreceği düşüncesi ve garip el kol hareketleri, kendine bakımda azalma, sürekli aynı soruları sorma, toplum içinde uygunsuz konulardan bahsetme şikayetleri başlayan hastaya başvurduğu psikiyatrist tarafından şizofreni tanısıyla olanzapin 40 mg/gün'e kadar verilmiş. Kliniğinde belirgin düzelme olmaması nedeniyle 1 sene önce kliniğimize yatırılan hastaya şizofreni tanısıyla risperidon başlanıp 6 mg/gün'e kadar çıkıldı.

Taburcu olduktan sonraki takiplerinde kliniğinde belirgin bir düzelme olan hastanın amenore şikayeti başladı. Prolaktin seviyesi 125,1 ng/ml olarak gelen hastada risperidon tedricen azaltılıp kesildi. Hiperprolaktinemi yan etkisinin daha az olduğu öne sürülen, etki mekanizması açısından risperidona benzeyen paliperidon 6 mg/gün başlandı. Garip el-kol hareketleri, saçma konuşmaları, sürekli aynı soruları sorması, kendine bakımında azalma, kendi

kendine konuşmasının artması, prolaktin düzeyinin 100 ng/ml olması üzerine paliperidon 60. günde kesilerek risperidon tekrar başlanıp 6 mg/gün'e çıkıldı.

Kliniğinde belirgin düzelme olmasına rağmen ancak prolaktin düzeyi 91,84 ng/ml olan ve amenore şikayeti devam eden hastanın risperidon dozu 3 mg/gün'e düşülüp ziprasidon 80 mg/gün tedavisine eklendi. Risperidon dozunun azaltılmasına bağlı olarak prolaktin düzeyi 60,65 ng/ml'e düştü. Ancak klinik izlemde EKG'de QT uzaması tespit edilmesi üzerine ziprasidon kesildi. Hasta risperidondan belirgin fayda gördüğü için risperidon dozu 1,5 mg/gün'e düşülerek aripiprazol 30 mg/gün eklendi. Bu tedavinin 1. ayında fiziksel agresyonu ve psikotik belirtilerinde alevlenme olan hasta kliniğe tekrar yatırıldı. Aripiprazol 30 mg/gün'e ek olarak risperidon 6 mg/gün'e çıkıldı. Bu sırada bakılan prolaktin düzeyi 60,55 ng/ml idi. Mevcut tedavisi ile psikotik belirtilerinde belirgin düzelme olan hastanın prolaktin düzeyi bir ay sonraki kontrolünde 13,26 ng/ml olarak geldi. Hasta halen kliniğimizde yatmaktadır.

### **Olgu 2**

38 yaşında, bekar, üniversite mezunu, kadın hasta. İlk şikayetleri 10 yıl önce kararsızlık, ümitsizlik, hayattan zevk alamama, suçluluk hissi, iştahsızlık, çok alışveriş yapma, uykusuzluk, çok fazla ev temizliği yapma, sık sık ellerini yıkama, banyoda uzun süre kalma şeklinde başlamış. Kliniğimizde bipolar bozukluk tip 2 + obsesif kompulsif bozukluk tanlarıyla yatırılarak takip edilmiş. Verilen antidepressanların hipomaniyi provoke etmesinden dolayı hasta karbamazepin 400 mg/gün, lityum karbonat 1200 mg/gün ile taburcu edilmiş. Daha sonra dış merkezde takip edilen hastanın suçluluk düşünceleri, karar verememe, alınganlık, kötülük göreceğini ve takip edildiğini düşünme şeklinde şikayetleri başlamış. Üç sene boyunca amisülpirid 400 mg/gün kullanmış. Ancak adet görememe ve klinik tablosunun kötüleşmesi üzerine amisülpirid kesilip aripiprazol 30 mg/gün reçete edilmiş. Aripiprazol ile adetleri düzenli olsa da kliniğinde belirgin bir düzelme olmamış. Bu nedenle son 2 yıldır risperidon 25 mg/15 günde bir intramuskuler formu ve sertralin 100 mg/gün kullanan hastanın şüphecilik, karar verememe, alınganlık, sosyalliğinin

azalması şikayetleri kısmen azalmış. Adet görmeme şikayeti devam etmiş. Hasta, tanısının yeniden gözden geçirilmesi ve tedavisini düzenlemek amacıyla kliniğimize yatırıldı. İsteksizlik, hayattan zevk alamama, sürekli ağlama, ölüm düşünceleri şüphecilik, alınganlık, sosyal geri çekilme, suçluluk düşünceleri (ben babam ölsün istediğim için babam öldü vb.), kararsızlık, yanından bir erkek geçtiğinde “acaba ona baktım mı?” şeklinde düşünceleri olan hastanın yapılan ruhsal durum muayenesinde bilinç açık, koopere, oryantasyon tam olarak değerlendirildi. Düşünce içeriğinde şüphe obsesyonu, perseküsyon, suçluluk ve referans hezeyanlar saptandı. Konuşmada fakirleşme ve bloklar mevcuttu. Duygulanım depresif olarak değerlendirildi. Davranışta psikomotor retardasyon vardı.

Şizofreni+depresyon tanısı konulan hastada risperidon depo 37,5 mg/15 gün'e ve sertralin 200 mg/gün'e çıkılarak tedavisine devam edildi. Bu esnada bakılan prolaktin düzeyi 60,65 ng/ml olarak geldi. Amenoresi olan hastaya aripiprazol 10 mg/gün başlanıp tedricen artırılarak 30 mg/gün olarak eklendi. Bir hafta sonra bakılan prolaktin düzeyi 15,6 ng/ml şeklinde geldi. Zamanla hastanın sosyal işlevselliği arttı, düşünce içeriği normale döndü. Depresif yakınmaları azaldı. Kendini daha iyi ifade etmeye başladı. Hasta 2 aydır kliniğimizde yatarak tedavi görmekte olup en son prolaktin düzeyi 23 ng/ml olarak gelmiş ve adet görmeye başlamıştır.

## Tartışma

Şizofreni, şizoafektif bozukluk ve bipolar bozukluğun tedavisinde sıkça kullanılan risperidon hem çocuklarda hem de erişkinlerde yüksek oranda hiperprolaktinemiye neden olmaktadır. Oral risperidon alanların % 72-100'ünde, uzun etkili intramusküler risperidon formu kullananların % 53-67'sinde hiperprolaktinemi saptanmıştır. Bu oranlar klozapin ve olanzapinle görülen hiperprolaktinemiden oldukça yüksektir (6-10). Risperidon, doz bağımlı olarak serotonin ve dopamin antagonistisi olarak etki eder. Diğer atipik antipsikotiklere kıyasla 5-HT2 reseptörlerine ve D2 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır, bunun prolaktin yüksekliğine daha fazla neden olduğu ileri sürülmektedir (1,11). Tedavi edici dozlarda prolaktin düzeyleri 30-60 ng/ml'ye ulaşır (5). Risperidona

bağlı semptomatik hiperprolaktinemi kadınlarda erkeklerden yüksek oranda görülmektedir (11).

Antipsikotik kullanımına bağlı gelişen hiperprolaktinemi, kan-beyin bariyerinin dışında yeralan ön hipofizdeki D2 dopamin reseptörlerinin blokajı nedeniyle olur (4,12). Kan-beyin bariyerini kolayca geçen ve dopamin reseptörlerinden çabuk ayrılan antipsikotiklerin hiperprolaktinemi etkisi uzun sürmez (13). Çoğu klasik antipsikotikler potent D2 reseptör antagonistidir, bu nedenle hiperprolaktinemiye neden olurlar. Atipik antipsikotikler genel olarak daha düşük potentli D2 reseptör antagonistidirler, prolaktin seviyesini orta düzeyde ya da geçici şekilde artırırılar. Risperidon orta düzeyde potense sahiptir ve uzun süreli prolaktin yüksekliğine neden olur (4). Bir çalışmada 6 mg/gün risperidon ve 20 mg/gün haloperidol ile tedavi edilen şizofreni hastalarının doza bağımlı serum prolaktin düzeyleri karşılaştırılmış ve risperidonun serum prolaktin düzeyinde haloperidol kadar artışa neden olduğu saptanmıştır (14). Kinon ve arkadaşları (15) risperidonla tedavi edilen hastaların % 88'inde hiperprolaktinemi geliştiğini bildirmişlerdir.

Aripiprazol yeni nesil antipsikotikler arasında ilk potent D2 parsiyel agonistidir. Hiperdopaminerjik durumda antagonist, hipodopaminerjik durumda agonist etkileri nedeniyle dopamin düzenleyicisi olarak anılmaktadır. Aripiprazol D3 reseptörlerine de yüksek afinite ile bağlanmaktadır. 5-HT1a reseptörlerinin parsiyel agonisti iken, 5-HT2a reseptörlerinin antagonistidir (16). Aripiprazol, psikotik hastalarda semptomatik hiperprolaktineminin etkilerini azaltmak ve antipsikotik etki yapmak amacıyla kullanılabilir (17). Bir çalışmada (18) aripiprazolün % 5'ten daha az oranda hiperprolaktinemiye yol açtığı, başka çalışmalarda ise iyi tolere edildiği ve plaseboya göre prolaktin seviyesini daha fazla azalttığı bildirilmiştir (19,20). Hoffer ve arkadaşları ise 17 çalışmayı içeren bir gözden geçirmede aripiprazolün prolaktin seviyesini ortalama % 74 oranında azalttığını bildirmişlerdir (19). Aripiprazol ile risperidonu karşılaştıran 4 haftalık büyük bir randomize kontrollü çalışmada; hiperprolaktinemi oranı risperidon 6 mg/gün kullanan hastalarda % 91, aripiprazol 30 mg/gün kullanan hastalarda % 3,3 oranında bulunmuştur (21). Çift kör kontrollü çalışmalardan elde edilen bilgiler ise; aripiprazolün prolaktin artışına yol açmadığı

şeklinde. Bazı çalışmalarda, normalin üstünde prolaktin değerine sahip hastalarda bu değeri normale döndürebileceği yönünde kanıtlar gösterilmiştir. İki çalışmada diğer antipsikotiklerden aripiprazole geçilmiş vakalarda hem prolaktin düzeylerinde anlamlı düzelme hem de erkeklerde erektil ve ejakulatuvar işlev bozuklukları, kadınlarda menstrüel düzensizlik ve her iki cinste ise libidoda anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir (22,23).

Antipsikotik tedavisiyle gelişen hiperprolaktinemi saptandığında eşlik eden bir başka belirti yoksa çoğu zaman endişe verici ve ilacı kesmeye neden olacak bir sorun olarak görülmez. Hiperprolaktinemi saptandığında hastalar bireysel olarak ele alınıp zarar oranına göre karar verilmeli ve gerekirse endokrinolojik tetkikleri yapılmalıdır (24). Antipsikotik dozunu azaltmak, prolaktin düzeyini etkilemeyen bir başka bir antipsikotiğe geçmek, parsiyel bir dopamin agonisti eklemek, hipoöstrojenik kadın hastalarda östrojen yerine koyma tedavisi uygulamak bazı seçeneklerdir (25).

Bu olgu sunumunda, risperidona bağlı hiperprolaktinemi ve buna bağlı amenore gelişen 2 şizofreni hastasında tedaviye parsiyel dopamin agonisti aripiprazolün eklenmesiyle prolaktin seviyelerinin normal seviyesine düşmesi ve hastaların normal menstrüel siklusuna dönmesinden bahsedilmiştir. Olgularda hiperprolaktinemi yan etkisi az olan ya da hiç olmayan antipsikotik tedaviler verince klinik belirtilerde alevlenme gözlenmiştir. Psikotik belirtilerin alevlenmesi olasılığı ile de dopamin agonisti başlanmamıştır. Klinik belirtilerde belirgin düzelme olup hiperprolaktinemi gelişen olgularda tedaviye aripiprazol eklenmesi ilk seçenek olarak düşünülebilir.

## Kaynaklar

1. Torre D, Falorni A, Pharmacological causes of hyperprolactinemia, Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3:929-51.
2. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. Ruhsal Bozukluklarda İlaç Sağaltımı, 2. cilt, on birinci baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
3. Naidoo U, Goff DC, Klibanski A. Hyperprolactinemia and bone mineral density: the potential impact of antipsychotic agents. Psychoneuroendocrinology 2003;28:97-100.
4. Knegtering R, Baselmans P, Castelein S, Bosker F, Bruggeman R, van den Bosch R. Predominant role of the 9-

hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. Am J Psychiatry 2005;162:1010-2.

5. Knegtering H, van der Moolen AE, Castelein S, Kluiters H, van den Bosch RJ. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? Psychoneuroendocrinol 2003;28:109-23.
6. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: In vitro and in vivo receptor binding. Psychopharmacol, 1996;124:57-73.
7. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia J Psychopharmacol 2008;22:46.
8. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. J Clin Psychiatry 2004;65:1607-18.
9. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. Clin Ther 2000;22:1085-96.
10. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. Am J Psychiatry 1999;156:294-8.
11. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone, but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. J Clin Psychiatry 2003;64:761-6.
12. Lee BH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: A pilot study. Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatry 2006;30:714-7.
13. Fitzgerald P, Timothy G Dinan Prolactin and dopamine: What is the connection? A Review. J Psychopharmacol 2008;22:12.
14. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, Zhang PY, Wu GY, Shen YC. Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: A double blind and randomized study. Psychopharmacology 2005;178:35-40.
15. Kinon B, Gilmore J, Liu H, Halbreich UM. Prevalance of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology 2003;28:55-68.
16. Taylor DM, Aripiprazole: A review of its pharmacology and clinical use. Int J Clin Pract, 2003;57:49-54.
17. Hoffer ZS, Roth RL, Mathews M. Evidence for the partial dopamine-receptor agonist aripiprazole as a first-line treatment of psychosis in patients with iatrogenic or tumorogenic hyperprolactinemia. Psychosomatics 2009;50:317-24.
18. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo controlled 26-week study, J Clin Psychiatry 2003;64:1048-56.
19. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia-therapeutic implications. Brain Res Rev 2000;31:342-9.
20. Stahl SM. Dopamine system stabilizers, aripiprazole, and the next generation of antipsychotics, part I: "Goldilocks" actions at dopamine receptors. J Clin Psychiatry 2001;62:841-2.

21. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arc Gen Psychiatry* 2003;60:681-90.
22. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: A switching or add-on study. *J Psychopharmacol* 2008;22: 244-53.
23. Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2006;30:714-7.
24. Martina H, Johannes H. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Current Med Res and Opin* 2004;20:189-97.
25. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.