

Przypadek „psychozy okołostymulacyjnej” w przebiegu procedury zapłodnienia pozaustrojowego z zastosowaniem cytrynianu kłomifenu oraz bromokryptyny

„Mid-stimulation psychosis” in the course of in vitro fertilization procedure with the use of clomiphene citrate and bromocriptine – case study

Justyna Holka-Pokorska¹, Agnieszka Piróg-Balcerzak²,
Artur Stefanowicz³

¹ III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

² Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. F. Rybakowski

³ Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej,
II Wydział Lekarski WUM
Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Sawicki

Summary

Aim. A few cases of psychosis induced by clomiphene citrate have been described so far. However, data on the prevalence of psychotic symptoms among women treated for infertility are inconclusive. Still a little is known about possible psychiatric complications of medications used in assisted reproduction techniques (ART). We present a case of a patient who developed transient psychotic symptoms in the course of the in vitro fertilization procedures. To our knowledge, this is the first case of ‘mid-stimulation psychosis’, which has been observed during ART using clomiphene citrate and bromocriptine. The aim of this study is to describe the determinants of pharmacotherapy undertaken in ART, which can result in the development of psychotic symptoms.

Methods. The case presentation.

Conclusions. The use of clomiphene citrate for ovulation induction in combination with bromocriptine used for chronic hyperprolactinemia is a likely mechanism that might have triggered psychotic symptoms in the case presented. However, combination therapy with clomiphene citrate and bromocriptine may be the pharmacological model of hyper-dopaminergia followed by chaotic changes in serum estrogen levels and might lead to an increased sensitivity of dopamine receptors. The above therapeutic schema may increase susceptibility to the de-

velopment of psychotic symptoms in treated women. This impact should be considered in the case of any psychotic complications in patients undergoing assisted reproduction techniques

Słowa kluczowe: niepłodność, psychoza, cytrynian klomifenu

Key words: psychosis, infertility, clomiphene citrate

Wstęp

Współcześnie niepłodność (sterilitas) definiowana jest przez Światową Organizację Zdrowia (World and Health Organization – WHO) jako „niemożność poczęcia dziecka mimo regularnych stosunków płciowych podejmowanych z częstotliwością 4–5 razy w tygodniu, utrzymywanych powyżej 24 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek metod antykoncepcyjnych” [1, 2]. Definicja Europejskiego Towarzystwa Reprodukcyjnego Człowieka i Embriologii (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ujmuje natomiast niepłodność jako zmniejszoną w stosunku do populacji ogólną zdolność do poczęcia dziecka, zaś niepłodne pary dzieli na takie, które są niezdolne do reprodukcji bez odpowiedniej terapii, oraz takie, których płodność jest obniżona, ale mają zachowaną zdolność prokreacji [3].

Według szacunków WHO z lat 90. niepłodność dotyka od 10 do 18% par będących w wieku reprodukcyjnym [4]. Najnowsze dane szacunkowe WHO na podstawie analizy 277 badań przesiewowych z różnych regionów świata wskazują, że po blisko dwóch dekadach współczynnik ten istotnie się nie zmienił [5]. Natomiast do regionów z najwyższym współczynnikiem niepłodności zaliczono Azję Południową, Afrykę Subsaharyjską oraz Europę Wschodnią i Centralną.

W Polsce nie prowadzono badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia zjawiska niepłodności. Dane szacunkowe dla naszego kraju przeprowadzone przez ESHRE określają, że problem ten może dotyczyć średnio 10–15% par, co może odpowiadać liczbie około miliona par w wieku reprodukcyjnym. Jednak jedynie 19% spośród nich podejmuje leczenie [6]. Jako przyczyny niepłodności z podziałem na czynnik męski i żeński WHO na podstawie analizy danych 7 273 niepłodnych par podaje, że tzw. czynnik żeński odpowiadał za niepłodność w 41% przypadków, oba czynniki stwierdzono w 24% przypadków, czynnik męski występował w przypadku 24% par, natomiast w odniesieniu do 11% par nie udało się określić jednoznacznie konkretnej przyczyny niepłodności [7].

Dane na temat zależności pomiędzy niepłodnością a zaburzeniami psychicznymi są niejednoznaczne. Z niedawno opublikowanej pracy Baldur-Felskov i wsp. wynika, że diagnozę niepłodności połączoną z nieefektywną terapią tego schorzenia (która nie doprowadziła do urodzenia żywego dziecka) można traktować jako niezależny czynnik rozwoju zaburzeń psychicznych [8]. W kohortowym badaniu rejestrowym dotyczącym 98 320 duńskich kobiet, które były konsultowane z powodu niepłodności w latach 1973–2008, ujawniono, że u kobiet diagnozowanych w kierunku niepłodności, które w kolejnych latach nie urodziły dziecka, obserwowano wyższy odsetek hospitalizacji z powodu zaburzeń psychicznych w porównaniu z kobietami, które mimo wstępnej diagnozy niepłodności urodziły dzieci [8]. Najczęstszą przyczyną hospitalizacji psychiatrycznej w tej grupie osób były zaburzenia psychiczne związane z piciem alkoholu

i używaniem substancji psychoaktywnych, a zaraz potem zaburzenia psychotyczne, m.in. schizofrenia [8].

Na podstawie badania kohortowego dotyczącego grupy 9 175 fińskich pacjentek można wnioskować o niższej niż w populacji ogólnej częstości hospitalizacji z powodu zaburzeń psychotycznych w populacji nieplodnych kobiet, które podjęły leczenie [9]. Jednak na tej podstawie nie można oszacować występowania objawów psychotycznych u kobiet, które nie podjęły leczenia psychiatrycznego, lub częstości podejmowania przez pacjentki z nieplodnością terapii przeciwpsychotycznej w trybie ambulatoryjnym [9]. Kontrapunktem dla tego odkrycia pozostają wyniki badania Laursena i Munk-Olsen, którzy, analizując dane rejestrowe dotyczące wzorców płodności pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w populacji duńskiej począwszy od 1950 r., zauważyli, że najniższy wskaźnik dzietności obserwuje się u osób ze schizofrenią. Następnie nieco wyższy wskaźnik płodności występuje u osób z chorobą afektywną dwubiegunową, a następnie osób z chorobą afektywną jednobiegunową [10].

Według innego badania jednym z najczęściej zgłaszanych przez pacjentów z nieplodnością objawów psychopatologicznych są objawy depresyjne [11]. Natomiast diagnoza nieplodności oraz długotrwały stres związany z terapią medyczną stawia leczone kobiety w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju objawów depresyjnych, zwłaszcza przy niepowodzeniu terapii [11, 12, 13]. Z drugiej strony prawdopodobieństwo wystąpienia nieplodności u kobiet z depresją jest wyższe niż u kobiet zdrowych [14]. Natomiast wcześniejsze leczenie z powodu depresji stanowi czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia depresji w przebiegu procedur rozrodu wspomaganego [15]. W jednym z nowszych badań z tego zakresu, w populacji 112 kobiet leczonych z powodu nieplodności, zaburzenia psychiczne rozpoznano u 40,2% badanych, zaburzenia depresyjne w rozumieniu dużej depresji (major depressive disorder) u 17%, natomiast dystymię u 9,8% badanych [16]. W badaniu dotyczącym wzajemnych powiązań pomiędzy zaburzeniami nastroju a nieplodnością wykazano występowanie nasilonych objawów depresyjnych u ponad 11% leczonych kobiet oraz ponad 4% spośród ich partnerów [11]. Zaburzenia lękowe występują zaś u 12–23% kobiet leczonych z powodu nieplodności [9, 13, 17].

Konieczność wieloletniego stosowania leczenia hormonalnego oraz okresowo preparatów indukujących owulację w przebiegu terapii nieplodności może wpływać na destabilizację mechanizmów regulacyjnych nastroju związanych z fizjologicznymi, cyklicznymi wahaniami stężeń hormonów płciowych, charakterystycznymi dla fizjologicznego cyklu miesięcznego. Z drugiej strony niewiele danych dotyczy powiązań pomiędzy rozpoznaną dużą depresją a destabilizacją osi podwzgórze–przysadka–gonady u kobiet w wieku reprodukcyjnym [18]. Z analizy dotychczasowych badań z tego obszaru wynika, że terapia stosowana w przebiegu procedur rozrodu wspomaganego w sposób niezależny może wpływać na nastrój [14]. Prawdopodobny mechanizm patofizjologiczny tego zjawiska może łączyć się z efektem wywieranym na poziom estrogenów i progesteronu, które z kolei modulują przeobrażenie serotonergiczne [14]. Można zakładać, że opisywany mechanizm u osób podatnych może wywierać efekt skutkujący nie tylko obniżeniem nastroju, ale także powodować osłabienie

protekcynego, przeciwpsychotycznego działania estrogenów na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) i prowadzić do rozwoju psychozy [19].

Z drugiej strony w większości badań dotyczących powiązań pomiędzy terapią niepłodności a występowaniem zaburzeń nastroju nie analizowano rodzaju ani dawek stosowanych preparatów. W badaniu porównującym rodzaj i nasilenie objawów niepożądanych dwóch preparatów, często stosowanych w celu indukcji owulacji w przebiegu procedur rozrodu wspomaganego, tj. cytrynianu klomifenu oraz ludzkiej gonadotropiny menopauzalnej, wykazano, że ponad 77% spośród grupy 162 kobiet leczonych cytrynianem klomifenu zgłaszało psychologiczne objawy niepożądane terapii [20]. W kwestionariuszu do pomiaru objawów niepożądanych leczenia farmakologicznego najczęściej obserwowano drażliwość, wahania nastroju lub obniżenie nastroju [20]. Jednak w opisywanym badaniu nie stosowano specyficznych narzędzi dotyczących skriningu obecności objawów psychopatologicznych ani zaburzeń psychicznych. Nie można zatem wnioskować o ewentualnym występowaniu objawów zwiastunowych psychozy czy też objawów psychotycznych.

Poza wspomnianymi już badaniami Yli-Kuha [9] oraz Baldur-Felskov [8], w żadnym z dotychczasowych badań dotyczących rozpowszechnienia objawów psychopatologicznych u pacjentów leczonych z powodu niepłodności nie donoszono o występowaniu objawów psychotycznych.

Poniżej prezentujemy przypadek pacjentki, u której w przebiegu drugiej z kolei procedury zapłodnienia pozaustrojowego obserwowano przemijające objawy psychotyczne.

Cel

Celem niniejszego opracowania jest omówienie ewentualnego propsychotycznego wpływu preparatów farmakologicznych stosowanych podczas procedur rozrodu wspomaganego, który należy rozważyć w przypadku wystąpienia ewentualnych powikłań skutkujących objawami psychotycznymi u pacjentek poddawanych takim procedurom.

Opis przypadku

34-letnia pacjentka, z wyższym wykształceniem, przez ostatnie kilkanaście lat pracowała jako analityk laboratoryjny. W wywiadzie rodzinnym nie występowały obciążenia chorobami psychicznymi, alkoholizm ani zachowania samobójcze. Pacjentka pochodziła ze wsi, gdzie jej rodzice do tej pory prowadzą własne gospodarstwo rolne. Od 7 lat chora pozostawała w udanym związku małżeńskim. W okresie 4 lat przed opisywaną hospitalizacją psychiatryczną chora rozpoczęła diagnostykę i leczenie niepłodności. Ze względu na stwierdzoną w badaniu ultrasonograficznym wielotorbielowatość jajników oraz hiperandrogenizm u nieregularnie miesiączkującej pacjentki rozpoznano zespół wielotorbielowatych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS). Stwierdzono także współwystępowanie hiperprolaktynemii objawiającej się mlekotokiem. Poza tym ani u chorej, ani u jej partnera nie rozpoznano innych możliwych przyczyn niepłodności.

Terapia ginekologiczno-endokrynologiczna

Początkowo podjęto leczenie hormonalne w celu uregulowania cyklu miesięczkowego, stosując preparaty z grupy doustnych środków antykoncepcyjnych (DTA). Z powodu nasilonej hiperprolaktynemii zastosowano bromokryptynę (w dawkach do 7,5 mg/dobę), którą chora przyjmowała okresowo przez kolejne lata terapii. Kilkakrotnie stosowano cytrynian klomifenu w celu indukcji owulacji, a następnie podejmowano próby inseminacji domacicznej (IUI). Z uwagi na brak efektów dotychczasowego leczenia chora została zakwalifikowana do leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego w specjalistycznym ośrodku medycyny rozrodu. W pierwszym cyklu rozrodu wspomaganego przeprowadzono stymulację jajników za pomocą rekombinowanego ludzkiego hormonu folikulotropowego – follitropiny alfa [21]. Prawdopodobnie w związku z niską rezerwą jajnikową uzyskano jedynie 5 komórek jajowych, z czego 3 niedojrzałe. Ostatecznie przeprowadzono transfer do jamy macicy 2 zarodków w odpowiedniej fazie rozwoju komórkowego. Nie uzyskano ciąży.

Kolejny cykl rozrodu wspomaganego odbywał się po 8 miesiącach od pierwszej nieudanej próby. Z uwagi na wysokie wyjściowe wartości FSH oraz niską rezerwę jajnikową wybrano procedurę, w której stosowano stymulację jajczkowania za pomocą cytrynianu klomifenu [22]. Uzyskano 2 komórki jajowe, z czego rozwinął się jeden zarodek w odpowiedniej dla transferu fazie cyklu komórkowego. Opisywana próba rozrodu wspomaganego również nie skutkowałą ciążą. Jednak już od momentu stymulacji cytrynianem klomifenu w połączeniu z terapią bromokryptyną u chorej zaczęły rozwijać się objawy silnego niepokoju, obniżenie nastroju oraz urojeniowe interpretacje zachowań osób z otoczenia pacjentki. Podejrzała, że pracodawca celowo pogarsza warunki wykonywania pracy, prowokując ją do popełniania błędów w oznaczeniach laboratoryjnych, co miało dostarczyć pretekstu do wypowiedzenia przez niego umowy o pracę. Koleżankę z pracy natomiast podejrzewała o celowe zamienianie odczynników laboratoryjnych, co miało prowadzić do popełniania przez pacjentkę błędów zawodowych.

Ambulatoryjna terapia psychiatryczna

Pacjentka od dzieciństwa była osobą dość nieśmiałą, lękliwą, mającą problemy z nawiązywaniem i kontynuowaniem nowych znajomości. Jednak w okresie dzieciństwa i adolescencji nie obserwowano u niej żadnych objawów, które wskazywałyby na konieczność konsultacji psychologicznej lub psychiatrycznej. Chora skończyła studia na kierunku technologii żywienia, wyszła za mąż, planowała dziecko. Jednak mimo dwóch lat starań nie zaszła w ciążę. Chora podjęła diagnostykę niepłodności, a następnie terapię ginekologiczną. Po kilku nieudanych próbach inseminacji chora zaczęła skarżyć się na obniżony nastrój, okresowy lęk oraz poczucie nieradzenia sobie z sytuacją życiową, zamartwiała się o przyszłość. W treściach wypowiedzi dominowały wątki o charakterze negatywnej oceny siebie w roli kobiety, braku nadziei na macierzyństwo z powodu rozpoznania zaburzeń ginekologicznych. W ciągu 4 lat chora była kilkakrotnie konsultowana psychiatrycznie. Z uwagi na objawy łagodnego stanu

depresyjnego, występującego w reakcji na przedłużone narażenie na stresującą sytuację, jaką była długotrwała, nieskuteczna terapia niepłodności, u pacjentki rozpoznawano zaburzenia adaptacyjne (F43.2) [23], a następnie reakcję depresyjną przedłużoną (F43.21) wg ICD-10 [23]. Chora była kierowana na indywidualną psychoterapię wspierającą, jednak nie kontynuowała żadnej z 3 prób psychoterapii, traktując je jedynie jako interwencję kryzysową składającą się z 3–6 sesji. Po tym okresie jej nastrojów, jak twierdziła, ustabilizował się na tyle, aby wrócić do codziennej aktywności oraz ponowić terapię ginekologiczną. Psychiatrzy konsultujący chorą dwukrotnie zalecili jej leczenie przeciwdepresyjne przy użyciu sertraliny, a następnie escitalopramu. Po pierwszej konsultacji nie podjęła ona terapii farmakologicznej, a przy kolejnym nawrocie dokuczliwych objawów depresyjnych z bezsennością przyjmowała escitalopram jedynie przez 4 miesiące, po czym zawiesiła terapię, obawiając się jej teratogennego efektu w razie ewentualnej koncepcji.

Epizod psychotyczny

Wystąpienie pierwszego epizodu psychotycznego w życiu prezentowanej pacjentki łączyło się w czasie z udziałem w drugim w historii jej terapii niepłodności cyklu zapłodnienia pozaustrojowego. Stymulację owulacji przeprowadzono w nim za pomocą cytrynianu klomifenu w dawce 50 mg podawanego od 3 do 9 dnia cyklu; dodatkowo stosowano bromokryptynę w dawce 5 mg/dobę. Od 5 dnia stymulacji chora zaczęła przejawiać objawy coraz bardziej nasilonego niepokoju, obniżenia nastroju, zaburzenia zasypiania oraz pogorszenia jakości snu. Po kilku dniach, już po przeprowadzonym transferze zarodka do jamy macicy, u pacjentki nasilił się niepokój, dołączył spadek łaknienia, silne poczucie zagrożenia oraz wrażenie, że jest śledzona. Podjęta próba rozrodu wspomaganego zakończyła się niepowodzeniem. Chora powróciła do pracy, gdzie doszło do nasilenia objawów urojeniowych. Dołączyło poczucie, że jest śledzona, podsłuchiwana i podglądana. Miała wrażenie, że ktoś zamienia jej dokumenty i odczynniki. Do izby przyjęć chora została przyprowadzona przez męża zaniepokojonego dość raptownym pogorszeniem stanu psychicznego żony. Przy przyjęciu do szpitala chora była spowolniona, wylekwniona, z objawami wyraźnego niepokoju manipulacyjnego. Podejrzliwie rozglądała się po gabinecie, mówiła szeptem. Spontanicznie relacjonowała urojenia prześladowcze, natłok myśli dotyczących głównie urojeniowego postrzegania sytuacji w pracy oraz urojeniowych interpretacji zachowań współpracowników i pracodawcy. Chora przeczyła występowaniu omamów. W wypowiedziach badanej nie stwierdzano zaburzeń formalnych myślenia. Potwierdzała obecność myśli samobójczych, ale bez tendencji do realizacji. W trakcie hospitalizacji wprowadzono leczenie przy użyciu olanzapiny w dawce maks. 10 mg, z dość dobrym efektem terapeutycznym pod postacią wyrównania rytmów okołodobowych, zmniejszenia poziomu niepokoju oraz tendencją do wygaszania się objawów psychotycznych. Początkowo skarżyła się na lęk, brak łaknienia, zaburzenia koncentracji oraz zaburzenia snu. W wypowiedziach nadal obecne były urojenia ksobne oraz prześladowcze, ale coraz mniej nasilone. Kontynuowano terapię olanzapiną oraz dołączono lek przeciwdepresyjny – sertralinę w dawce maks. 100 mg/dobę. Z uwagi na kliniczne objawy hiperprolaktynemii (pod postacią mlekoto-

ku), przy stężeniu prolaktyny 34 ng/ml przy normie laboratoryjnej 2,8–29,2 ng/ml, po 3 tygodniach terapii zmniejszono dawkę olanzapiny do 5 mg/dobę oraz kontynuowano terapię bromokryptyną w dawce 2,5 mg/dobę, z dobrym efektem w zakresie ustąpienia objawów mlekotoku. Chora została wypisana z kliniki po 4 tygodniach hospitalizacji w stabilnym stanie psychicznym, w wyrównanym nastroju oraz napędzie psychoruchowym, bez objawów psychotycznych, bez myśli lub tendencji samobójczych.

W celu wykluczenia somatycznego podłoża psychozy oraz ewentualnej patologii w obrębie przysadki mózgowej wykonano badania dodatkowe, tj. EEG i NMR mózgu, nie obserwując patologicznych odchyleń.

Dalszy przebieg leczenia

Przez kolejne 3 miesiące chora kontynuowała terapię sertralina w dawce 100 mg/dobę, a dawkę olanzapiny zmniejszono do 2,5 mg po kolejnych 12 tygodniach od wprowadzenia kuracji przeciwpsychotycznej z uwagi na planowaną zmianę leku przeciwpsychotycznego, którego zastosowanie związane byłoby z mniejszym ryzykiem wystąpienia hiperprolaktynemii. Stan psychiczny chorej pozostawał stabilny, nastrój wyrównany, nie obserwowano objawów psychotycznych. Chora złożyła wypowiedzenie z pracy i rozpoczęła poszukiwania nowego zajęcia, podjęła kurs prawa jazdy, rozważała uzupełnienie wykształcenia poprzez studia podyplomowe. W 4 miesiącu od rozpoznania epizodu psychotycznego oraz wprowadzenia terapii farmakologicznej chora w sposób naturalny zaszła w ciążę. Z uwagi na obawy dotyczące teratogennego działania przyjmowanych leków chora przerwała leczenie farmakologiczne. W związku z ustabilizowaniem się stanu psychicznego podjęto zatem próbę odstawienia obu leków – zarówno olanzapiny, jak i sertraliny w 3–4 tygodniu ciąży. Zakładano ewentualną konieczność powrotu do leczenia farmakologicznego w razie nasilenia objawów psychopatologicznych po zakończeniu pierwszego trymestru ciąży. W trakcie dalszej obserwacji okazało się jednak, że ani objawy lękowo-depresyjne, ani psychotyczne nie powróciły aż do okresu związanego z przygotowaniem do porodu, tj. 31 tyg. ciąży. W tym okresie nasilił się niepokój, bezsenność oraz obniżenie nastroju, ale nie obserwowano objawów psychotycznych. Ostatecznie zdecydowano, że korzystnie na zmniejszenie poziomu lęku może wpłynąć zalecenie dotyczące rozwiązania ciąży elektywnym cięciem cesarskim, co spowoduje większą kontrolę nad przebiegiem porodu i zmniejszy lęk przed nim. Wprowadzono także sertralina w dawce maks. 50 mg/dobę z zamiarem ewentualnego zwiększenia dawki już po porodzie. Chora urodziła zdrową, donoszoną córkę. Nie podjęła karmienia piersią z powodu kontynuacji terapii sertralina. W trakcie kolejnych 2 lat obserwacji nie odnotowano zaostrzenia objawów psychotycznych. Pacjentka nie wymagała terapii przeciwpsychotycznej, natomiast terapię sertralina kontynuowano przez 8 miesięcy, po czym lek odstawiono.

Omówienie

W literaturze dostępnej za pośrednictwem bazy Medline opisano dotychczas 4 przypadki psychozy w trakcie terapii cytrynianem klomifenu (CK) [24–27]. Wszyst-

kie opisywane przypadki łączyło wystąpienie objawów psychotycznych z wyraźnym komponentem paranoidalnym od 2 do 7 doby od zapoczątkowania terapii CK [27]. W opisywanych przypadkach w obrazie klinicznym dominowała nasilona labilność afektywna oraz elementy paranoidalne. U jednej pacjentki obecna była wcześniejsza historia leczenia psychiatrycznego z powodu choroby afektywnej dwubiegunowej [26]. Dwie z opisywanych kobiet wcześniej nie chorowały psychicznie [24, 25]. Patomechanizm występowania objawów psychopatologicznych z kręgu psychotycznego w trakcie terapii CK pozostaje nadal niejasny.

Różnicując objawy psychopatologiczne, które były obserwowane u opisywanej przez nas pacjentki, można wziąć pod uwagę takie kategorie jak duża depresja z objawami psychotycznymi (F32.3) [23], choroba afektywna dwubiegunowa (F31) [23], ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne bez objawów schizofrenii z towarzyszącym ostrym stresem (F 23.01) [23], psychoza indukowana farmakologicznie (drug induced psychosis) w przebiegu dysregulacji neuroendokrynej podczas stosowania w skojarzeniu dwóch preparatów: bromokryptyny o działaniu prodopaminergicznym oraz selektywnego modulatora receptorów estrogenowych (cytrynian klomifenu), a także „psychozę okołostymulacyjną”. Współwystępujące z objawami depresyjnymi objawy psychotyczne u opisywanej pacjentki mogły nasuwać rozpoznanie ciężkiego epizodu depresji z objawami psychotycznymi wg ICD-10 (F32.3) [23]. Objawy depresyjne występują często w fazie prodromalnej schizofrenii czy w naturalnym przebiegu schizofrenii, jednak depresja z objawami psychotycznymi jest mało charakterystyczna dla młodych kobiet, a raczej dla osób w wieku podeszłym i często współwystępuje z melancholią [28]. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu dotyczącym populacji polskiej depresja z objawami psychotycznymi była częstsza u osób z chorobą afektywną dwubiegunową (w porównaniu z chorobą afektywną jednobiegunową) [29]. Dodatkowo charakterystycznym okresem jej występowania był okres poporodowy [29] związany z całkowitą dysregulacją gospodarki hormonów gonadalnych (oraz wytwarzanych w czasie ciąży przez łożysko). Zaobserwowano także, że dekompensacje stanu psychicznego związane z cyklem miesięcznym, ciążą i porodem częściej występują u pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową niż u kobiet zdrowych [29, 30]. Według Munk-Olsen i wsp. prawdopodobny czynnik spustowy poporodowych zaostrzeń choroby afektywnej dwubiegunowej stanowią zaburzenia homeostazy hormonalnej [31]. Zagadnienie to jest blisko związane z dysregulacją hormonalną, która obserwowana jest podczas cykli stymulacyjnych u kobiet korzystających z procedur ART.

U opisywanej chorej, mimo historii leczenia psychiatrycznego, nie obserwowano wcześniej objawów, które mogły zostać zinterpretowane jako psychotyczne. Zaś występujące wcześniej u pacjentki objawy z kręgu lękowo-depresyjnego nie spełniały kryteriów zespołu atenuowanych objawów psychotycznych [32]. Krytycznym momentem okazała się dopiero stymulacja owulacji przy użyciu cytrynianu klomifenu w połączeniu z bromokryptyną podczas kolejnego już programu zapłodnienia pozaustrojowego. Podczas pierwszego cyklu rozrodu wspomaganego w celu stymulacji jajczkowania u pacjentki stosowano ludzką rekombinowaną gonadotropinę (r-hFSH), nie obserwując destabilizacji stanu psychicznego.

Obserwowane u opisywanej pacjentki objawy psychopatologiczne mogły przypominać ostre i przemijające zaburzenia psychotyczne bez objawów schizofrenii z towarzyszącym ostrym stresem (F23.01 wg ICD-10) [23]. Charakterystyczny dla ostrych zaburzeń psychotycznych początek – od stanu bez cech psychotycznych do wyraźnie nieprawidłowego stanu psychicznego – u opisywanej pacjentki był ograniczony do 48 godzin. Jednak rozwój objawów psychotycznych łączył się czasowo z okresem stymulacji jajeczkowania w przebiegu procedury rozrodu wspomaganego, co może sugerować psychozę indukowaną farmakologicznie. Ryzyko rozwoju psychozy może łączyć się z zastosowaniem u chorej dwóch preparatów w skojarzeniu tj. działającej pro-dopaminergicznie bromokryptyny oraz użytego w celu indukcji owulacji selektywnego modulatora receptorów estrogenowych – cytrynianu klomifenu, co mogło skutkować dysregulacją neuroendokrynną.

Dotychczas nie opisywano psychoz związanych z okresem okołostymulacyjnym w przebiegu terapii niepłodności. „Psychoza okołostymulacyjna” może przypominać „psychozę menstruacyjną” (tzw. menstrual psychosis) opisaną przez Brockingtona [33]. Dla obrazu tej psychozy charakterystyczne jest jej występowanie w okresie menarche oraz w okresie poporodowym, kiedy obserwuje się wiele bezowulacyjnych cykli menstruacyjnych. Obraz kliniczny „psychozy menstruacyjnej” przypomina psychozę poporodową z nagłym początkiem, burzliwym, lecz krótkim przebiegiem, z pełną remisją objawów, objawami psychotycznymi, zaburzeniami świadomości, stuporem lub mutyzmem, objawami maniakalnymi, urojeniami i halucynacjami. Jednak najbardziej charakterystyczne dla „psychozy menstruacyjnej” jest jej cykliczne występowanie. Psychozy przedmenstruacyjne rozwijają się w drugiej fazie cyklu, ustępując wraz z pojawieniem się krwawienia miesięczkowego [33, 34]. Według Seeman spotyka się także cykliczne psychozy występujące w okresie okołooowulacyjnym, jednak są zjawiskiem niezwykle rzadkim i niewiele wiadomo na temat ich charakterystyki oraz przebiegu [34].

Można założyć, że środowisko hormonalne związane z okresem okołostymulacyjnym przypomina warunki endokrynologiczne okresu poporodowego, późnej fazy lutealnej czy menopauzy. Dla psychoz poporodowych charakterystyczne jest to, że bardzo często występują w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Według Chaudron i Pies 70–80% chorych, u których rozwinęła się psychoza poporodowa, cierpi na chorobę afektywną dwubiegunową, natomiast 12% na schizofrenię paranoidalną [35]. Z przeprowadzonej przez nich analizy prac dotyczących tego tematu wynika, że predyktorami obecności choroby afektywnej dwubiegunowej u chorych na psychozę poporodową jest występowanie niezdiagnozowanych lub niezauważonych epizodów zaburzeń nastroju oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku występowania chorób afektywnych [35]. U opisywanej chorej obserwowano wcześniej objawy depresyjne. Były one jednak interpretowane jako zaburzenia adaptacyjne związane z rozpoznaniem niepłodności, a nie jako zaburzenia depresyjne nawracające czy atenuowane objawy psychotyczne [32]. Wydaje się jednak, że w opisywanym przypadku obraz kliniczny „psychozy okołostymulacyjnej” najbliższy był rozpoznania ostrych i przemijających zaburzeń psychotycznych bez objawów schizofrenii z towarzyszącym ostrym stresem (F 23.01) wg ICD-10 [23].

Za mechanizmem farmakologiczno-endokrynologicznym wyzwalającym psychozę u prezentowanej pacjentki przemawia ścisły związek czasowy rozwoju pierwszych objawów psychotycznych z zastosowaniem cytrynianu klomifenu w skojarzeniu z bromokryptyną. W opisywanej sytuacji klinicznej można także rozpatrywać niepożądany propsychotyczny efekt działania bromokryptyny. Bromokryptyna jest agonistą dopaminy stosowaną w leczeniu hiperprolaktynemii o różnej etiologii. Wykazuje efekt agonistyczny wobec receptorów D2 i D3, oddziałując na poziomie postsynaptycznych receptorów dopaminergicznego szlaku nigrostriatalnego i guzowo-lejkowego [36]. Natomiast niektóre substancje działające dopaminergicznie mogą stanowić farmakologiczne modele psychoz, zgodnie z dopaminową teorią schizofrenii [37], według której zwiększenie aktywności dopaminergicznej w mózgu przez substancje działające agonistycznie wobec receptorów dopaminowych może powodować wyzwolenie lub nasilenie psychozy. W literaturze już dawno opisano dopaminergiczny mechanizm, za pośrednictwem którego bromokryptyna stosowana w terapii hiperprolaktynemii może powodować rozwój objawów psychotycznych [38]. Odnotowano też wiele przypadków psychoz w przebiegu terapii bromokryptyną u zdrowych psychicznie osób leczonych z powodu hiperprolaktynemii [39–42]. Jednak według części badaczy dla tego rodzaju psychoz charakterystyczne jest zastosowanie bromokryptyny w dawce przekraczającej 15 mg/dobę lub dodatni wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń psychotycznych [42]. Warto w tym miejscu zauważyć, że terapia dopaminergiczna z zastosowaniem bromokryptyny była u opisywanej pacjentki stosowana wcześniej okresowo przez kilka lat, nie powodując istotnych psychopatologicznych objawów niepożądanych. Natomiast dekompensację psychotyczną obserwowano dopiero przy zastosowaniu leczenia skojarzonego z bromokryptyną i cytrynianem klomifenu, które stosowane łącznie mogły powodować synergistyczny efekt propsychotyczny.

Cytrynian klomifenu należy do grupy selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, używanych w celu indukcji owulacji [43]. Jest uważany za lek pierwszego rzutu u kobiet z zespołem wielotorbielowatych jajników, u których występuje przewlekły lub sporadyczny brak owulacji [44]. Poprzez działanie kompetycyjne wobec estrogenów na poziomie miejsc receptorowych wiążących estrogeny powoduje spadek ekspresji wewnątrzkomórkowych receptorów dla estrogenów między innymi na poziomie podwzgórza [45]. Powoduje to osłabienie ujemnego sprzężenia zwrotnego estradiolu na poziomie osi podwzgórze–przysadka–jajnik. W przebiegu tego procesu następuje wzrost wydzielania gonadoliberyny (GnRH), która stymuluje przysadkę mózgową do uwalniania gonadotropin przysadkowych (FSH i LH). Pod wpływem gonadotropin przysadkowych rozwija się i dojrzewa jeden lub większa liczba pęcherzyków jajnikowych. Następnie wzrastające stężenie estradiolu przyczynia się do wyrzutu luteotropiny i jajczkowania [46].

Status hormonalny oraz ewentualne objawy psychopatologiczne mogące pojawić się w wyniku terapii CK porównywane są przez niektórych autorów do środowiska hormonalnego, jak i objawów towarzyszących zespołowi napięcia przedmiesiączkowego lub psychoz poporodowych [26, 27]. Wiadomo także, że zarówno w trakcie samego protokołu przygotowującego do punkcji komórek jajowych, zapłodnienia pozaustrojowego oraz kolejno embriotransferu, jak i w kilku cyklach miesięcznych

poprzedzających leczenie metodą zapłodnienia pozaustrojowego stosowanych jest wiele preparatów hormonalnych wykazujących powinowactwo do receptorów ośrodkowego układu nerwowego, jak choćby antagoniści oraz agoniści GnRH czy doustna terapia antykoncepcyjna [47, 48]. Może to powodować нефизjologiczne fluktuacje stężeń endogennych hormonów gonadalnych (zwłaszcza estrogenów), hormonów przysadkowych i podwzgórzowych oraz łączyć się z różnego rodzaju destabilizacją stanu psychicznego. Według Stahla wahania stężenia estrogenów mogą powodować zaburzenia regulacji trójmonoaminergicznego układu neuroprzekazników w obrębie obwodów pośredniczących w występowaniu objawów depresji [49]. Natomiast według Seeman kaskadowe spadki stężenia estrogenów mogą zwiększać ryzyko rozwoju bądź zaostrzenia psychozy [19, 34]. Według estrogenowej koncepcji schizofrenii „estrogeny zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio modyfikują ekspresję symptomów schizofrenii i odpowiadają za obserwowane różnice międzypłciowe w przebiegu schizofrenii” [19]. W świetle tej hipotezy estrogeny wywierają protekcyjny wpływ na rozwijający się układ nerwowy już w życiu płodowym. Natomiast w okresie dojrzałości mogą przejawiać działanie antydopaminergiczne podobne do leków przeciwpсихотycznych, przez co opóźniają również wystąpienie wczesnego, ostrego początku schizofrenii u kobiet [19]. Nadal istnieje wiele kontrowersji dotyczących dokładnego mechanizmu działania estrogenów w ośrodkowym układzie nerwowym. Jednak we współczesnych badaniach eksperymentalnych wykazano, że działanie estrogenów w OUN może naśladować antydopaminergiczne działanie przeciwpсихотycznych leków atypowych, uzupełnione o mechanizm serotoninergiczny oraz modulujący przekaznictwo glutaminianergiczne [50–53]. Dodatkowo ujawniono także potencjalizujący działanie leków przeciwpсихотycznych efekt stosowania małych dawek estrogenów [54]. Jeszcze przed erą neuroleptyków zarówno Bleuler, jak i Kretschmer zwrócili uwagę na zjawisko hipoestrogenizmu u kobiet chorych na schizofrenię, które przejawiało się zaburzeniami cykli miesięczkowych, anomaliami wtórnych cech płciowych oraz zwiększonym stopniem wirylizacji [55]. Natomiast współczesne badania dotyczące kobiecego cyklu życiowego wykazały, że kobiety są bardziej narażone na rozwój pierwszego epizodu, jak i nawroty zaburzeń psychotycznych podczas dwóch najważniejszych okresów łączących się ze zmianami hormonalnymi, tj. z okresem poporodowym (kiedy spada stężenie estrogenów) oraz menopauzy (kiedy ustaje ich produkcja). Z drugiej strony obserwuje się fluktuację nasilenia objawów psychotycznych podczas fizjologicznego cyklu miesięczkowego z zaostrzeniem objawów w jego niskoestrogenowej fazie [56].

Powyższe okresy, tj. poporodowy, okołomenopauzalny oraz późna lutealna faza cyklu miesięczkowego, mogą odzwierciedlać wahania stężenia estrogenu podczas cykli stymulacyjnych. W okresie okołomenopauzalnym oraz poporodowym również dochodzi do chaotycznych zmian stężeń estrogenów w kolejnych cyklach, spośród których jedne bywają owulacyjne, a inne bezowulacyjne. Wspomniane fluktuacje wpływają na zakłócenia funkcji podwzgórza, powodując wiele objawów okresu okołomenopauzalnego, a w tym objawy psychopatologiczne, tj. zaburzenia koncentracji, bezsenność, anamię, zaburzenia łaknienia oraz zaburzenia libido [49]. W trakcie wspomnianych cykli stymulacyjnych może także zanikać zmieniające się fazowo w cyklu

miesiączkowym ochronne działanie estrogenów na OUN, powodując zwiększenie ryzyka rozwoju objawów psychiatrycznych.

Według Seeman odwołującej się do pracy Deuchara i Brockingtona [57], w przypadku cykli bezowulacyjnych stosunkowo wysokie stężenia estrogenów penetrują OUN przed tym, jak dochodzi do przedmiesiączkowego spadku stężenia tych hormonów. Jest to sytuacja analogiczna do tej występującej po porodzie, kiedy kaskadowo zmniejsza się stężenie estrogenów po towarzyszącym ciąży długo utrzymującym się okresie wysokiego stężenia tych hormonów [34]. Według Seeman u pacjentek zagrożonych rozwojem psychozy powinno unikać się stosowania leków przeciwpsychotycznych podnoszących poziom prolaktyny oraz blokujących owulację [34]. Seeman, odwołując się do prac Wieck [58] i Kendler [59], postuluje, że w czasie kobiecej fazy lutealnej (kiedy stężenie progesteronu jest najwyższe, natomiast stężenie estrogenów najniższe w czasie cyklu miesiączkowego) dochodzi do rozwoju zwiększonej wrażliwości receptorów dopaminowych [43, 27]. Może to mieć bezpośredni wpływ na zaostrzenie objawów schizofrenii poprzez nadreaktywność w zakresie szlaków dopaminowych [27, 44].

Natomiast w wielu protokołach przygotowujących do procedur rozrodu wspomaganego w cyklach poprzedzających wstępnie blokuje się owulację, podając w celu synchronizacji cyklu doustne środki antykoncepcyjne estrogenowo-progestagenne. Następnie zaś stymuluje się rozwój pęcherzyków jajnikowych, któremu towarzyszy początkowy spadek, a następnie wzrost stężenia estrogenów [45].

Wnioski

Opisywany przez nas przypadek różni się od innych podobnych przypadków psychoz opisanych w literaturze zastosowaniem w okresie okołostymulacyjnym cytrynianu klomifenu wraz z kontynuacją terapii bromokryptyną w wysokiej dawce. „Psychozy okołostymulacyjne” związane ze stosowaniem CK łączyły się z użyciem tego leku w monoterapii. Natomiast terapia skojarzona z CK i bromokryptyną może stanowić farmakologiczny model hiperdopaminergii wraz z indukowaniem niefizjologicznych wahań poziomu estrogenów w osoczu, co może prowadzić do zwiększenia wrażliwości receptorów dopaminowych. Stan taki może warunkować wzrost podatności na rozwój objawów psychiatrycznych.

W związku z tym, że dotychczas w literaturze opisano jedynie kilka przypadków „psychoz okołostymulacyjnych” związanych z terapią cytrynianem klomifenu, nie wydaje się, żeby powikłanie to stanowiło istotny problem związany z terapią niepłodności. Jednak opisywane w literaturze psychozy stanowiły problem kliniczny, który w wymienionych przypadkach mógł uniemożliwić kontynuację terapii niepłodności. Wydaje się zatem, że przy występowaniu istotnych wskazań klinicznych do stosowania opisywanego skojarzenia preparatów w trakcie terapii niepłodności należy stosować je z pewną ostrożnością, przy uwzględnieniu wcześniejszego wywiadu psychiatrycznego, oceny ryzyka rodzinnego dotyczącego występowania zaburzeń psychiatrycznych oraz szczegółowego omówienia z chorymi konieczności monitorowania stanu psychicznego podczas hormonalnej stymulacji. Natomiast w razie wysokiego ryzyka rozwoju psychozy u danej pacjentki bezpieczniejsza wydaje się stymulacja owulacji z wyko-

rzystaniem antagonistów lub agonistów GnRH [48]. Dodatkowo zwiększonej uwagi wymagają kobiety, które po wykorzystaniu możliwości związanych z technikami rozrodu wspomaganego nie zaszły w ciążę. Według najnowszych badań epidemiologicznych znajdują się one w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń psychotycznych oraz zaburzeń związanych z nadużywaniem alkoholu i substancji psychoaktywnych [8]. W związku z tym, że nie wypracowano jeszcze standardów postępowania profilaktycznego ani terapeutycznego wobec osób pozostających w tak specyficznej sytuacji psychologicznej oraz zdrowotnej, każdy przypadek związany z powikłaniami psychiatrycznymi w trakcie lub po zakończeniu terapii niepłodności należy rozpatrywać indywidualnie.

Piśmiennictwo

1. Gardner DG, Shoback D. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011.
2. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Hermann P, Trol K, Tigges J, Freundl G. *Definition and prevalence of subfertility and infertility*. Hum. Reprod. 2005; 20: 1144–1147.
3. Crosignani PG, Rubin BL. *Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group*. Hum. Reprod. 2000; 15(3): 723–732.
4. *Infertility: a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. Programme on Maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health*. Geneva: World Health Organization; 1991.
5. Macarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens G. *National, regional and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys*. PLoS Med. 2012;9(12):e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356.
6. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. *Assisted Reproductive Technology in Europe 2001. Results generated from European registers by ESHRE*. Hum. Reprod. 2005; 20: 1158–1176.
7. Kubo H. *Epidemiology of infertility and recurrent pregnancy loss in society with fewer children*. JMAJ 2009; 52(1): 23–28.
8. Baldur-Felskov B, Kjaer SK, Albieri V, Steding-Jessen M, Kjaer T, Johansen C. i wsp. *Psychiatric disorders in women with fertility problems: results from a large Danish register-based cohort study*. Hum. Reprod. 2013; 28(3): 683–690.
9. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Koivisto E, Hemminki E. *Psychiatric disorders leading to hospitalization before and after infertility treatments*. Hum. Reprod. 2010; 25(8): 2018–2023.
10. Laursen TM, Munk-Olsen T. *Reproductive patterns in psychotic patients*. Schizophr. Res. 2010; 121(1–3): 234–240.
11. Petersen BD, Sejbaek SC, Pirritano M, Schmidt L. *Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners?* Hum. Reprod. 2014; 29(1): 76–82.
12. Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, Seibel M, Friedman R. *The prevalence and predictability of depression in infertile women*. Fertil. Steril 1992; 58: 1158–1163.

13. Volgsten H, Skoog S, Ekselius L, Lundkvist O, Sundstrom P. *Prevalence of psychiatric disorders in infertile women and men undergoing in vitro fertilization treatment*. Hum. Reprod. 2010; 23: 2056–2063.
14. Williams KE, Marsh WK, Rasgon NL. *Mood disorders and fertility in women: a critical review of the literature and implications for future research*. Hum. Reprod. 2007; 13(6): 607–616.
15. Vahratian A, Smith Y, Dorman M, Flynn H. *Longitudinal depressive symptoms and state anxiety among women using assisted reproductive technology*. Fertil. Steril. 2011; 95: 1192–1194.
16. Chen TH, Chang SP, Tsai CF, Juang KD. *Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic*. Hum. Reprod. 2004; 19: 2313–2318.
17. Sbaragli C, Morgante G, Goracci A, Hofkens T, De Leo V, Castrogiovanni P. *Infertility and psychiatric morbidity*. Fertil. Steril. 2008; 90: 2107–2111.
18. Young EA, Korzun A. *The hypothalamic-pituitary-gonadal axis in mood disorders*. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2002; 31: 63–78.
19. Seeman MV, Lang M. *The role of estrogens in schizophrenia gender differences*. Schizophr. Bull. 1990; 16: 185–194.
20. Choi SH, Shapiro H, Robinson GE, Irvine J, Neuman J, Rosen B. i wsp. *Psychological side effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropine*. J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2005; 26(2): 93–100.
21. Lai Q, Zhang H, Zhu G, Li Y, Jin L, He L. i wsp. *Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles*. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013; 6(9): 1903–1910.
22. Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Alagna F. i wsp. *Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomized controlled non-inferiority trial*. Reprod. Biol. Endocrinol. 2012; 10: 114.
23. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 2000.
24. Cashman EE. *Clomiphene-induced mood swings*. J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. 1991; 20: 321–327.
25. Altmark D, Tomer R, Sigal M. *Psychotic episode induced by ovulation-initiating treatment*. Isr. J. Med. Sci. 1987; 23: 1156–1157.
26. Kapfhammer HP, Messer T, Hoff P. *Psychotische Erkrankung während einer Behandlung mit clomifen*. Dtsch. Med. Wschr. 1990; 115: 936–939.
27. Siedentopf F, Horstkamp B, Stief G, Kentenich H. *Clomiphene citrate as a possible cause of a psychotic reaction during infertility treatment*. Hum. Reprod. 1997; 12: 706–707.
28. Tully E, McGlashan T. *Faza prodromalna schizofrenii*. W: Lieberman J, Stroup T, Perkins D. red. *Schizofrenia*. Washington, London: American Psychological Association; 2006. s. 355.
29. Rybakowski J, Suwalska A, Łojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study*. Psychopathology 2007; 40: 153–158.
30. Fornaro M, Perugi G. *The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients*. Eur. Psychiatry 2010; 25: 450–454.
31. Munk-Olsen T, Laursen T, Pedersen C, Mors O, Mortensen P. *New parents and mental disorders: a population-based register study*. JAMA 2006; 296: 2582–2589.

32. Pawelczyk T, Pawelczyk A, Rabe-Jabłońska J. *Deklarowane przez polskich psychiatrów sposoby postępowania wobec osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy: wyniki ogólnopolskiego badania sondażowego*. Psychiatr. Pol. 2011; 45(3): 379–390.
33. Brockington I. *Menstrual psychosis*. World Psychiatry 2005; 4: 9–17.
34. Seeman M. *Menstrual exacerbation of schizophrenia symptoms*. Acta Psychiatr. Scand. 2012; 125: 363–371.
35. Chaudron LH, Pies RW. *The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 1284–1292.
36. *Bromocriptine. Full prescribing information*. www.mims.com [dostęp: 15.12.2013].
37. Murray RM, Paparelli A, Morrison PD, Marconi A, DiForti M. *What can we learn about schizophrenia from studying the human model, drug-induced psychosis?* Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2013; 10: 162B(7): 661–670.
38. Goodkin DA. *Mechanisms of bromocriptine-induced hallucinations*. N. Engl. J. Med. 1980; 302(26): 1479.
39. Parson KC. *Mental disorders from low-dose bromocriptine*. N. Engl. J. Med. 1981; 16(3): 173.
40. Shukla S, Turner WJ, Newman G. *Bromocriptine-related psychosis and treatment*. Biol. Psychiatry 1985; 20(3): 326–328.
41. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. *Bromocriptine-induced schizophrenia*. J. Natl. Med. Assoc. 1993; 85(9): 700–701.
42. Al-Semaan YM, Clay HA, Meltzer HY. *Clozapine in treatment of bromocriptine-induced psychosis*. J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17(2): 126–128.
43. Shelly W, Draper MW, Krishnan V, Wong M, Jaffe RB. *Selective estrogen receptor modulators: an update on recent clinical findings*. Obstet. Gynecol. Surv. 2008; 63(3): 163–181.
44. Kar S. *Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: a prospective randomized trial*. J. Hum. Reprod. Sci. 2012; 5(3): 262–265.
45. *Clomiphene citrate. Full prescribing information*. www.mims.com [dostęp: 15.12.2013].
46. Wang H, Land JA, Bos HJ, Bakker MK, de Jong-van den Berg LTW. *Clomiphene citrate utilization in the Netherlands 1998-2007*. Hum. Reprod. 2011; 26(5): 1227–2231.
47. Griesinger G, Felberbaum RE, Schultze-Mosgau A, Dietrich K. *Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive techniques: are there clinical differences between agents?* Drugs 2004; 64(6): 563–575.
48. Pu D, Wu J, Liu J. *Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF*. Hum. Reprod. 2011; 26: 2742–2749.
49. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka*. Tom 3. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne Via Medica; 2010.
50. Hafner H, Behrens S, De Vry J. *An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior; implications for sex differences in schizophrenia*. Psychiatry Res. 1991; 38: 125–134.
51. Moses E, Drevets W, Smith G, Mathis C, Kalro B, Butters M. i wsp. *Effects of estradiol and progesterone administration on human serotonin 2A receptor binding: a PET study*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 854–860.
52. Taylor G, Maloney S, Dearborn J, Weiss J. *Hormones in the mentally disturbed brain; steroids and peptides in the development and treatment of psychopathology*. Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem. 2009; 9: 331–360.

53. Arad M, Weiner I. *Contrasting effects of increased and decreased dopamine transmission on latent inhibition in ovariectomized rats and their modulation by 17beta-estradiol; an animal model of menopausal psychosis?* Neuropsychopharmacology 2010; 35: 1570–1582.
54. Arad M, Weiner I. *Sex-dependent antipsychotic capacity of 17-betaestradiol in the latent inhibition model; a antipsychotic drug in both sexes, atypical antipsychotic drug in males.* Neuropsychopharmacology 2010; 35: 2179–2192.
55. Riecher- Rossler A, Hafner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. *Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology?* Schizophr. Bull. 1994; 20: 203–213.
56. Kulkarni J, Fitzgerald P, Bailey M. *Estrogen in severe mental illness. A potential new treatment approach.* Arch. Gen. Psychiatry 2008; 65(8): 955–960.
57. Deuchar N, Brockington I. *Puerperal and menstrual psychoses: the proposal of a unitary etiological hypothesis.* J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 1998; 19: 104–110.
58. Wieck A, Davies R, Hirst A, Brown N, Papadopoulos A, Marks M. i wsp. *Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder.* J. Psychopharmacol. 2003; 17(2): 204–209.
59. Kendler S, Schaffner KF. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: an historical and philosophical analysis.* Philos. Psychiatry Psychol. 2011; 18: 41–63.
60. March CM. *Indukcja owulacji gonadotropinami i gonadoliberyną.* W: Mishell DR, Brenner PF. red. *Endokrynologia ginekologiczna.* Bielsko-Biała: Alfa-medica Press; 1996. s. 145.

Adres: Justyna Holka-Pokorska
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 12.08.2013
Zrecenzowano: 24.02.2014
Otrzymano po poprawie: 15.03.2014
Przyjęto do druku: 1.09.2014