

## Ocena stanu psychicznego pacjentek w trakcie jednoczesnego stosowania leków psychotropowych, w tym leków przeciwpsychotycznych, oraz bromokryptyny

### The assessment of the mental state of patients during simultaneous treatment with psychotropic drugs, antipsychotics included, and bromocriptine

Zbigniew Barszcz<sup>1</sup>, Sławomir Mucha<sup>2</sup>, Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi  
Dyrektor: lek. med. W. Bieńkiewicz

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Komorowski

<sup>3</sup>Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

#### Summary

**Aim.** The aim of this study was to assess the mental state of patients treated with psychotropic drugs (LPT) and bromocriptine (BRC) at the same time.

**Methods.** 25 female patients in the stable mental state treated with antipsychotics (LPP) (13 patients were also treated with other LPT) with an average age of 25.56 years were included in the study. All patients presented clinical symptoms of HPRL: menstrual disturbances or galactorrhea and their serum PRL was increased or the test with metoclopramide was incorrect. BRC (1.25–8.75 mg per day) was ordered to eliminate HPRL and observation was conducted over a period of 3 months. Two weeks, a month, 2 months and 3 months after the BRC treatment had been started, an evaluation of the mental state of the patients was conducted. The patients' mental state was evaluated with the Clinical Global Impression Scale (CGI), the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

**Results.** After 3 months of the study in the whole group there was no significant change in the mental state evaluated with the CGI and the HDRS. There was a worsening in PANSS ( $p < 0.05$ ) which was mainly due to the worsening ( $p < 0.01$ ) in the subscale of general psychiatric symptomatology of PANSS (PANSS-G). There was no significant change in the subscales of positive and negative symptoms of PANSS (PANSS-P and PANSS-N respectively).

**Conclusions.** The results show that during the 3 months of the BRC treatment there was no worsening in positive, negative and affective symptoms. The study suggests that adding BRC may be a safe option of management of psychotropic-induced HPRL in some psychiatrically stable patients, although further studies are necessary.

*Słowa kluczowe:* bromokryptyna, hiperprolaktynemia, leki psychotropowe

*Key words:* bromocriptine, hyperprolactinemia, psychotropic drugs

## Wstęp

Leki z grupy agonistów dopaminy (AD) powszechnie stosowane w endokrynologii w leczeniu hiperprolaktynemii (HPRL) o etiologii organicznej czy czynnościowej rzadko dotychczas stosowano w leczeniu HPRL po lekach przeciwpsychotycznych (LPP), przede wszystkim z obawy o spowodowanie wystąpienia lub nasilenia się objawów psychotycznych [1]. Opublikowano dotychczas wyniki niewielu badań na temat stosowania AD HPRL po lekach psychotropowych (LPT), a dostępne prace dotyczą niewielkich grup pacjentów lub są opisami pojedynczych przypadków. W badaniach wykazano, że leczenie bromokryptyną (BRK) obniża poziom PRL i redukuje objawy kliniczne HPRL u większości leczonych [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]; niestety, rzadko analizowano wpływ leczenia BRK na stan psychiczny pacjentek. Większość autorów stwierdzała istotne zmniejszenie się nasilenia HPRL lub ustąpienie jej objawów klinicznych bez pogorszenia się stanu psychicznego, u pojedynczych osób – pogorszenie pod postacią nasilenia się objawów lękowych, ale także w pojedynczych przypadkach poprawę stanu psychicznego.

Istnieją także opisy pojedynczych przypadków skutecznego i bezpiecznego stosowania BRK u pacjentów z HPRL po LPP [9, 10, 11, 12] oraz pojedyncze opisy gwałtownego pogorszenia się stanu psychicznego w takiej sytuacji [13].

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że nie opisano żadnego przypadku wystąpienia psychozy lub pogorszenia się już występujących zaburzeń psychotycznych u pacjentów przyjmujących kabergolinę. Może to wynikać z faktu, że lek ten był dotąd stosowany znacznie rzadziej w leczeniu HPRL niż BRK, ale także przyczyną takiej sytuacji może być jego większe powinowactwo do receptorów dopaminowych w szlakach guzko-lejkowym i nigrostriatalnym niż mezolimbicznych, związanych z powstawaniem objawów psychotycznych [14].

## Cel pracy

Celem była ocena stanu psychicznego badanych pacjentek podczas jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i BRK.

## Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 25 pacjentek w wieku od 17 do 43 lat; średnia wieku wynosiła 25,56 roku. Wszystkie pacjentki były leczone LPP z powodu różnych chorób psychicznych (schizofrenia, zaburzenie schizoafektywne, organiczne zaburzenia urojeniowe) od co najmniej 6 miesięcy i od co najmniej miesiąca przed włączeniem do badania były w stabilnym stanie psychicznym. Niektóre przyjmowały także, poza LPP, inne leki psychotropowe: przeciwdepresyjne, normotymiczne, uspokajające i przeciwłękowe. Do badania włączono pacjentki, u których w trakcie przyjmowania leków psychotropowych wystąpiły i utrzymywały się objawy sugerujące HPRL: zaburzenia miesiączkowania lub mlekotok. Do badania wybrano te, 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 wcześniej stosowanych lekach. Wyłączono pacjentki 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 pacjentki po menopauzie.

Uzyskano zgodę Komisji Etycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na przeprowadzenie badania.

### Metody

HPRL po LPT rozpoznawano, opierając się na objawach klinicznych HPRL – wystąpieniu mlekotoku lub zaburzeń miesiączkowania, potwierdzonych badaniami laboratoryjnymi (podwyższone ponad górną granicę normy stężenie PRL, nieprawidłowy wynik testu z metoklopramidem), u pacjentek, u których wykluczono inne jej przyczyny na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badań laboratoryjnych, w tym hormonalnych, i ewentualnie badaniem RTG bocznym czaszki.

U 25 pacjentek, u których potwierdzono HPRL po LPT, wdrożono leczenie BRK. Aby uniknąć nagłych objawów niepożądanych po BRK, głównie hipotonii i objawów gastrycznych, pacjentki przyjmowały lek w trakcie jedzenia, a leczenie rozpoczynano od bardzo małych dawek (1/4 tabletki à 2,5 mg/dobę), które stopniowo zwiększano w ciągu kilku dni – do dawki 1,5 tabletki à 2,5 mg/dobę. Dawka BRK była następnie modyfikowana na kolejnych wizytach, zależnie od efektu w zakresie eliminowania objawów klinicznych HPRL i obniżania prolaktynemii. Leczenie BRK prowadzono pod kontrolą specjalisty endokrynologa, który decydował o stosowanych dawkach leku.

Badanie zaplanowano na 3 miesiące po rozpoczęciu leczenia BRK. W tym czasie po 2 tygodniach, po miesiącu, po 2 i po 3 miesiącach po włączeniu leczenia oznaczano stężenia PRL w surowicy krwi, oceniano zmiany w zakresie występowania objawów klinicznych HPRL oraz oceniano stan psychiczny pacjentek na podstawie badania psychiatrycznego i za pomocą skali ogólnej oceny klinicznej (CGI), skali objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii (PANSS) oraz skali depresji Hamiltona (HDRS). W przypadku pogorszenia się stanu psychicznego, które w badaniu oznaczało wyższy wynik w skali CGI co najmniej o jeden punkt, BRK odstawiano i odpowiednio modyfikowano leczenie LPT.

W trakcie leczenia bromokryptyną u 11 (0,44) pacjentek wystąpiły objawy niepożądane po leku: objawy dyspeptyczne – u 5 (0,20), senność – u 5 (0,20), bóle i zawroty głowy – u 3 (0,12), inne niespecyficzne objawy niepożądane („ucisk w głowie”) – u 1 (0,04) pacjentki.

Wymienione objawy niepożądane występowały przede wszystkim na początku leczenia, w trakcie zwiększania dawki, i miały charakter łagodny, krótkotrwały i przejściowy. U jednej pacjentki wystąpiły objawy dyspeptyczne po dwóch miesiącach leczenia przy zwiększeniu dawki bromokryptyny do 7,5 mg/dobę, co spowodowało, że pacjentka ta pozostała na dawce 6,25 mg/dobę.

Żadna pacjentka z powodu objawów niepożądanych po bromokryptynie nie przerywała leczenia tym lekiem.

### 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 założenia wymagane do zastosowania testów parametrycznych nie były spełnione, oraz w analizach dotyczących cech mierzonych za pomocą skal porządkowych w przypadku prób zależnych (pomiaru skorelowane), wykorzystywano test Wilcoxon dla par wiązanych. Dla parametrów wyrażonych w skali nominalnej badano strukturę i częstość występowania poszczególnych klas. 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. Po uzyskaniu istotnego testu ogólnego w dalszej kolejności wykonywano analizę kontrastów za pomocą nieparametrycznego testu kolejności par wiązanych Wilcoxon, porównując oceny parametrów dokonane w poszczególnych punktach czasowych ( $t = 1, 2, 3, 4$ ) z pomiarem w  $t = 0$ . Dla testów nieparametrycznych wykorzystano procedurę testów dokładnych według zasad i algorytmów opisanych przez Agresti oraz Mehta i Patel, które są dostępne w pakiecie statystycznym SPSS 12.0 PL (SPSS Exact Tests 7.0 for Windows).

### Wyniki

Wyniki badania dotyczące wpływu stosowania BRK na zmiany stężeń PRL i objawy kliniczne HPRL zamieszczono w osobnej publikacji.

#### Ocena stanu psychicznego pacjentek podczas jednoczesnego stosowania BRK i leków psychotropowych

Stan psychiczny badano za pomocą skal CGI, HDRS i PANSS po 2 tygodniach, po miesiącu, po 2 i po 3 miesiącach leczenia BRK. Ponieważ niektóre pacjentki wcześniej zakończyły udział w badaniu z powodu pogorszenia się stanu psychicznego, ocenianego za pomocą skal 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), dlatego w  $t = 4$  przypisano im ostatnie dostępne wartości (uwzględniono wartości skal z ostatniego pomiaru). W przeciwnym wypadku wyniki analizy byłyby niewiarygodne, obciążone błędem systematycznym. Przeprowadzono analizy zgodnie z intencją leczenia (ITT).

#### Zmiana w skali CGI

Wartości przeciętne uzyskane przez pacjentki w skali CGI na początku i na końcu badania (tabela 1) nie różniły się istotnie statystycznie. Nie obserwowano zatem istotnych zmian w stanie psychicznym ocenianym za pomocą skali CGI w trakcie jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i BRK w całej badanej grupie.

Tabela 1. **Zmiany w skali CGI między końcem a początkiem badania**

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	3,04	3,0	0,8	2	5	1,155	ns
t = 4	25	3,20	3,0	1,2	1	6		

t = 0 – przed włączeniem bromokryptyny, t = 4 – po 3 miesiącach stosowania bromokryptyny,  
 Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcozona,  
 p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, ns –  $p > 0,05$

#### Zmiana w HDRS

Wartości przeciętne nasilenia objawów depresyjnych ocenianych za pomocą HDRS na początku i na końcu badania (tabela 2) nie różniły się istotnie. Nie obserwowano zatem istotnych zmian w stanie psychicznym ocenianym za pomocą HDRS w trakcie jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i BRC.

Tabela 2. **Zmiany w HDRS między końcem a początkiem badania**

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	7,80	7	3,9	2	18	1,632	ns
t = 4	25	9,08	8	6,0	0	23		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcozona,  
 p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, ns –  $p > 0,05$

#### Zmiany w skali PANSS i podskalach: PANSS-P, PANSS-N i PANSS-G

Wartości PANSS uzyskane przez pacjentki na początku i na końcu badania różniły się istotnie. Suma wyników uzyskanych przez nie w poszczególnych podskalach PANSS pod koniec badania była istotnie statystycznie wyższa niż na początku badania (tabela 3).

Tabela 3. **Porównanie wyników uzyskanych przez chore w skali PANSS (wynik całkowity) na końcu i początku badania**

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	51,92	49	13,1	34	72	2,057	< 0,05
t = 4	25	55,76	52	18,5	33	89		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcozona,  
 p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego

Wartości PANSS-P (tabela 4) i PANSS-N (tabela 5) uzyskane przez pacjentki na początku i na końcu badania nie różniły się istotnie. Nie obserwowano zatem zmian w stanie psychicznym ocenianym za pomocą podskal PANSS-P i PANSS-N w trakcie jednoczesnego stosowania leków psychotropowych i BRK.

Tabela 4. Porównanie wyników uzyskanych przez chore w podskali PANSS-P (podskala objawów pozytywnych) na końcu i początku badania

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	11,60	10,0	4,1	7	21	1,088	ns
t = 4	25	12,20	10,0	6,0	7	25		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxona,  
p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, ns –  $p > 0,05$

Tabela 5. Porównanie wyników uzyskanych przez pacjentki w podskali PANSS-N (podskala objawów negatywnych) na końcu i początku badania

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	14,24	15,0	4,3	7	23	0,723	ns
t = 4	25	14,40	15,0	5,3	7	23		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxona,  
p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, ns –  $p > 0,05$

Wartości PANSS-G (tabela 6) uzyskane przez pacjentki na początku i na końcu badania różniły się istotnie. Po 3 miesiącach leczenia BRK pacjentki uzyskiwały istotnie wyższe wyniki w podskali PANSS-G niż przed włączeniem leczenia tym lekiem.

Tabela 6. Porównanie wyników uzyskanych przez pacjentki w podskali PANSS-G (ogólna symptomatologia psychiatryczna) na końcu i początku badania

Czas badania	N	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
t = 0	25	26,08	25,0	6,3	17	37	3,023	< 0,01
t = 4	25	29,24	28,0	8,9	17	46		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcoxona,  
p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego

#### Zmiany w poszczególnych itemach podskali PANSS-G między końcem a początkiem badania

Z uwagi na występowanie istotnych różnic w podskali PANSS-G pomiędzy wynikami uzyskanymi przez pacjentki na początku badania i po 3 miesiącach leczenia BRK postanowiono ocenić, które z 16 itemów podskali PANSS-G są odpowiedzialne za występowanie ww. istotnej różnicy. Rozpiętość skali oceniającej nasilenie poszczególnych objawów PANSS-G wynosi 7 punktów; jest to skala porządkowa. Z tego powodu istotność różnic pomiędzy wynikami uzyskanymi w t = 4 w stosunku do t = 0 oceniano za pomocą testu Wilcoxona dla par wiązanych (tabela 7).

Tabela 7. Porównanie wyników uzyskanych przez chore na początku i na końcu badania w poszczególnych itemach podskali PANSS-G; N = 25

Item PANSS-G	Nazwa itemu (objaw)	t=	Średnia	Mediana	SD	Min.	Maks.	Z	p
1	Troska o ciało	0	2,08	2,0	0,8	1	3	2,111	ns
		4	2,36	2,0	0,8	1	4		
2	Lęk	0	2,00	2,0	0,8	1	3	2,230	< 0,05
		4	2,44	3,0	1,0	1	4		
3	Poczucie winy	0	1,32	1,0	0,7	1	3	0,966	ns
		4	1,44	1,0	0,8	1	3		
4	Napięcie	0	1,84	2,0	0,8	1	3	2,486	< 0,05
		4	2,24	2,0	0,9	1	4		
5	Manieryzmy i zastyganie	0	1,84	2,0	0,7	1	3	0,378	ns
		4	1,80	2,0	0,8	1	3		
6	Depresja	0	1,88	2,0	0,9	1	4	0,996	ns
		4	2,20	2,0	1,3	1	5		
7	Zahamowanie ruchowe	0	1,44	1,0	0,7	1	3	2,449	< 0,05
		4	1,68	2,0	0,7	1	3		
8	Brak współpracy	0	1,24	1,0	0,6	1	3	1,0	ns
		4	1,36	1,0	0,8	1	4		
9	Niezwyczajne treści myślenia	0	1,40	1,0	0,6	1	3	1,633	ns
		4	1,56	1,0	0,9	1	4		
10	Dezorientacja	0	1,00	1,0	0,0	1	1	0,000	ns
		4	1,00	1,0	0,0	1	1		
11	Zaburzenia uwagi	0	1,44	1,0	0,7	1	3	1,265	ns
		4	1,60	1,0	0,8	1	3		
12	Brak krytycyzmu i wglądu	0	2,08	2,0	1,0	1	4	1,414	ns
		4	2,16	2,0	1,0	1	4		
13	Zaburzenia woli	0	1,72	1,0	0,9	1	3	2,714	< 0,01
		4	2,08	2,0	1,0	1	4		
14	Słaba kontrola impulsów	0	1,28	1,0	0,5	1	3	1,890	ns
		4	1,48	1,0	0,9	1	4		
15	Pochłonięcie	0	1,76	2,0	0,7	1	3	2,0	ns
		4	1,92	2,0	0,7	1	3		
16	Czynne unikanie społeczne	0	1,76	2,0	0,8	1	3	1,414	ns
		4	1,92	2,0	1,0	1	4		

Z – standaryzowana wartość rozkładu normalnego dla statystyki testu Wilcozona, p – wartość dokładna dwustronnego prawdopodobieństwa testowego, ns –  $p > 0,05$



Wartości G2 (lęk) na końcu i na początku badania różniły się istotnie. U 12 pacjentek doszło do pogorszenia się wyników, u 2 do ich poprawy, a u 11 chorych wartości się nie zmieniły. Wartości G4 (napięcie) na końcu i na początku badania różniły się istotnie. U 9 pacjentek doszło do pogorszenia się wyników, u 1 do ich poprawy, a u 15 chorych wartości się nie zmieniły. Wartości G7 (zahamowanie ruchowe) na końcu i na początku badania różniły się istotnie. U 6 pacjentek doszło do pogorszenia się wyników, poprawy nie obserwowano u żadnej chorej, wartości nie zmieniły się u 19. Wartości G13 (zaburzenia woli) na końcu i na początku badania różniły się istotnie. Wyniki uległy pogorszeniu u 8 pacjentek, poprawy nie obserwowano u żadnej chorej, a u 17 wyniki się nie zmieniły.

Podsumowując – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między początkiem a końcem badania w następujących skalach oceniających stan psychiczny pacjentek: CGI, HDRS, oraz podskalach skali PANSS: PANSS-P i PANSS-N. Stwierdzono natomiast istotne statystycznie różnice między końcem a początkiem badania w skali PANSS, za co odpowiadają przede wszystkim istotne statystycznie różnice w podskali PANSS-G, w itemach: G2 (lęk), G4 (napięcie), G7 (zahamowanie ruchowe) i G13 (zaburzenia woli).

## Dyskusja

Problem jednoczesnego stosowania BRK i LPT, w tym LPP, rodzi wiele kontrowersji – funkcjonuje wiele mitów, nie mających poparcia w wynikach metodologicznie poprawnych badań. Leki działające dopaminergicznie bardzo rzadko stosuje się w leczeniu HPRL po LPP, prawie nigdy po innych lekach psychotropowych. Zasadniczym argumentem przeciwko stosowaniu AD u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, a przede wszystkim psychotycznymi, wydają się założenia teorii dopaminowej schizofrenii [15, 16]. Zgodnie z nimi, zwiększenie aktywności dopaminergicznej w mózgu przez AD może wyzwalać lub nasilać objawy psychotyczne.

Wielu specjalistów [1, 17] nie stosuje AD u pacjentów leczonych LPP, a więc lekami działającymi antagonistycznie na receptory dopaminowe, obawiając się, że mogą one działać antagonistycznie wobec przyjmowanych jednocześnie LPP, zmniejszać ich skuteczność i tym samym pogarszać stan psychiczny pacjentów. Niektórzy autorzy [18] uważają natomiast, że BRK może być bezpiecznie stosowana u chorych psychicznie, pod warunkiem, że pozostają oni w stabilnym stanie psychicznym i otrzymują LPP. W naszym badaniu wszystkie pacjentki przed rozpoczęciem leczenia BRK były w stabilnym stanie psychicznym od co najmniej miesiąca, w rzeczywistości okres ten wynosił od kilku miesięcy do kilku lat; każda pacjentka przyjmowała LPP.

W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian w stanie psychicznym pacjentek, ocenianym za pomocą skali CGI, porównując wyniki na początku i końcu badania. Skala CGI ocenia całościowe nasilenie zaburzeń i opiera się na wypowiedziach i zachowaniach pacjenta w czasie badania [19]. Wyniki tej skali są więc najbliższe ocenie stanu klinicznego, jakiej dokonuje specjalista psychiatra w czasie wizyty pacjenta. Podobna sytuacja dotyczyła oceny w HDRS. Nie stwierdzono, aby stan badanych pogorszał się w zakresie objawów depresyjnych.



W badaniu wykazano istotne statystycznie zmiany w PANSS, za co odpowiadały przede wszystkim zmiany w podskali PANSS-G, opisującej ogólną symptomatologię psychiatryczną. W tej podskali istotne różnice dotyczyły następujących itemów: lęk, napięcie, zahamowanie ruchowe i zaburzenia woli. Nie stwierdzono jednak zmian w stanie psychicznym w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych (PANSS-P i PANSS-N). To właśnie obawa przed nasileniem się objawów psychotycznych jest argumentem wielu autorów przeciwko stosowaniu AD w HPRL po LPP. Wyniki prezentowanego badania nie potwierdzają tych obaw.

Podskala PANSS-G ocenia bardzo wiele różnorodnych objawów niespecyficznych dla zaburzeń psychotycznych, obecnych w wielu zaburzeniach psychicznych. Zwiększona punktacja w itemach G2 i G4 świadczy odpowiednio o zwiększeniu się lęku i napięcia, a w itemie G7 o nasileniu się zahamowania ruchowego, natomiast w przypadku itemu G13 – zaburzeń woli. Nie można jednoznacznie rozstrzygnąć, czy istotne pogorszenie się w tych 4 kategoriach objawów jest przypadkowe i niezależne od siebie nawzajem, czy też w pewnym stopniu zmiany w zakresie tych właśnie objawów pozostają między sobą w jakimś związku przyczynowo-skutkowym. O ile bowiem lęk (item G2) jest wyrazem subiektywnego przeżywania, o tyle napięcie (item G4) może być przede wszystkim somatycznym przejawem lęku i niepokoju. Zmniejszenie się aktywności ruchowej, zarówno w sferze ruchu, jak i wypowiedzi (item zahamowania ruchowego G7), może być w pewnej sprzeczności z nasileniem się niepokoju manipulacyjnego charakterystycznego dla przeżywania lęku i napięcia, może też jednak, szczególnie w łagodnym nasileniu (dominującym u badanych), opisywać charakterystyczną także dla lęku i napięcia pewną sztywność. Zwiększona punktacja w itemie zaburzeń woli (G13) może opisywać poważne zaburzenia woli, wynikające z formalnych zaburzeń myślenia, ale także, szczególnie przy łagodnym nasileniu, być przejawem niepokoju, obaw, napięcia i lęku. Wszystkie te 4 kategorie objawów to jednocześnie objawy niespecyficzne i opisujące różne stany emocjonalne, wynikające z wielu powodów psychologicznych. Na zwiększenie się przeżywania lęku i wzmożone napięcie może mieć wpływ sam udział w badaniu i konieczność kolejnych wizyt, powtarzanie tych samych procedur, przyjmowanie nowego leku i brak jego oczekiwanej szybkiej skuteczności. Spowolnienie psychoruchowe może być przejawem zniechęcenia do kontynuowania udziału w badaniu, a zaburzenia woli mogą wyrażać wątpliwości co do udziału w badaniu i osoby badającego. Warto też zaznaczyć, że zmiany w czterech ww. itemach podskali PANSS-G są niewielkie i wydają się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego:

a) G2 – lęk. Średnie wartości między końcem a początkiem badania to odpowiednio: 2,44 i 2,00, wartości mediany natomiast to odpowiednio 3,0 i 2,0. Wartość 2 w skali PANSS opisuje minimalne nasilenie lęku: „nieprawidłowość wątpliwą, mogącą sięgać górnej granicy normy” (tłumaczenie skali PANSS za: Wciórka [19]), wartość 3 natomiast to łagodne nasilenie lęku.

b) G4 – napięcie. Średnie wartości między końcem a początkiem badania to odpowiednio: 2,24 i 1,84, wartość mediany natomiast nie zmieniła się po trzech miesiącach

badania i wynosiła 2, co odpowiada „nieprawidłowości wątpliwej, mogącej sięgać górnej granicy normy” na początku i na końcu badania.

c) G7 – zahamowanie ruchowe. Średnie wartości między końcem a początkiem badania to odpowiednio: 1,68 i 1,44, wartości mediany natomiast to odpowiednio 2 punkty i 1 punkt. W skali PANSS 1 oznacza brak patologii opisanej w poszczególnym itemie, 2 natomiast oznacza patologię wątpliwą, mogącą mieścić się w granicach normy.

d) G13 – zaburzenia woli. Średnie wartości między końcem a początkiem badania to odpowiednio: 2,08 i 1,72, wartości mediany natomiast, tak jak w przypadku G7, to odpowiednio 2 i 1.

Najbardziej istotna zmiana dotyczy nasilenia lęku. Podobne obserwacje poczynił Smith [5].

### Wnioski

1. W trakcie trzymiesięcznego stosowania BRK u pacjentek z HPRL po lekach psychotropowych nie zauważono pogorszenia się stanu psychicznego w zakresie objawów pozytywnych a także negatywnych i afektywnych.
2. W badaniu stwierdzono u pacjentek nasilenie się lęku, napięcia, zahamowania ruchowego i zaburzeń woli.
3. Leczenie HPRL po lekach psychotropowych BRK wydaje się bezpieczne przede wszystkim u pacjentek w ustabilizowanym stanie psychicznym otrzymujących LPP.

### Оценка психического состояния пациенток во время приема психотропных лекарств, в том числе противопсихотических и бромкриптина

#### Содержание

**Задание.** Заданием работы была оценка психического состояния пациенток, принимающих одновременно психотропные препараты (ПП), в том числе противопсихотические лекарства (ППСЛ) а также бромкриптин (БКР).

**Метод.** В исследовании приняло участие 25 пациенток (средний возраст 25,56 года), леченных ПП (13 больных принимало также и иные ПП) не менее одного месяца в периоде стабилизации психического состояния с клиническими симптомами нарушения менструирования, выделения молока из молочной железы. Проведенные лабораторные исследования подтвердили повышенную концентрацию пролактина, патологический результат теста с метоклопромидом. Пациентки в течение трех месяцев принимали препарат БКР (в дозе 1,25–8,75 мг/сутки для элиминации, появляющейся у них гиперлактинемии. После 2 недель, после месяца и далее после 2 и 3 месяцев исследования проведена оценка психического состояния при помощи шкал: шкала общей клинической оценки, шкала депрессии Гамильтона, шкала позитивных и негативных симптомов шизофрении.

**Результаты.** Во всей исследованной группе не отмечено существенных изменений в психическом состоянии больных, оцененных шкалами общей клинической оценки и шкалой Гамильтона в конце исследования. Существенные изменения ( $p < 0,05$ ) относились к шкале позитивных и негативных симптомов шизофрении. За это состояние прежде всего отвечали существенные изменения ( $p < 0,01$ ) в подшале общей психиатрической психопатологии, т.е. позитивных и негативных симптомов шизофрении. Не отмечено существенных изменений в

подшкалах позитивных и негативных симптомов шизофрении, соответственно с вариантами П и Н.

**Выводы.** После трех месяцев одновременного применения психотропных препаратов, в том числе и противопсихотических а также бромкриптина у пациенток с гиперпролактемией не отмечено во всей исследованной группе ухудшения психического состояния в радиусе позитивных, негативных и аффективных симптомов. Исследование может укзывать на факт, что прибавление бромкриптина может быть безопасным методом клинического воздействия у пациенток с гиперпролактинемией после применения психотропных препаратов при стабильном психическом состоянии, хотя дальнейшие исследования весьма показаны.

### **Beurteilung des psychischen Befindens der Patientinnen bei gleichzeitiger Behandlung mit psychotropen Medikamenten, Antipsychotika und Bromocriptin**

#### **Zusammenfassung**

**Ziel.** Das Ziel der Arbeit war die Beurteilung des psychischen Befindens der der Patientinnen, die gleichzeitig psychotrope Medikamente (LPT), Antipsychotika (LPP) und Bromocriptin (BRC) einnahmen.

**Methode.** An die Studie wurden 25 Patientinnen eingeschlossen (Durchschnittsalter 25,56 Jahre), die mit LPP behandelt wurden (13 Patientinnen bekamen auch andere LPT), und zwar mindestens seit einem Monat bei der Stabilisierung des psychischen Zustandes, mit klinischen HPRL Symptomen (Störungen der Menstruation oder Laktorrhoe), was mit Laboruntersuchungen bestätigt wurde (erhöhte PRL-Konzentration, nicht richtiges Ergebnis beim Test mit Metoclopramid). Die Patientinnen bekamen das BRC-Präparat 3 Monate lang (in der Dosis 1,25 - 8,75 mg/Tag) zwecks Beseitigung der bei ihnen auftretenden HPRL. Nach 2 Wochen, nach einem Monat und nach 2, 3 Monaten der Studie wurde das psychische Befinden mit folgenden Skalen beurteilt: Skala der allgemeinen klinischen Beurteilung (CGI), Depressionsskala von Hamilton (HDRS), Skala der positiven und negativen Symptome der Schizophrenie (PANSS).

**Ergebnisse.** In der ganzen untersuchten Gruppe wurden keine signifikanten Veränderungen im psychischen Zustand bemerkt, der mit den Skalen CGI und HDRS am Ende der Studie beurteilt wurde. Signifikante Veränderungen ( $p < 0,05$ ) betrafen PANSS, wofür vor allem bedeutende Veränderungen ( $p < 0,01$ ) in der Unterskala der allgemeinen psychiatrischen PANSS - Symptomatik (PANSS - G) verantwortlich waren; es wurden keine signifikanten Veränderungen in den Unterskalen der positiven und negativen PANSS - Symptome (dementsprechend PANSS - P und PANSS - N) festgestellt.

**Schlussfolgerungen.** Nach 3 Monaten der gleichzeitigen Behandlung mit LPT, darunter LPP und BRC bei den Patientinnen mit HPRL wurde in der ganzen untersuchten Gruppe nach psychotropen Mitteln keine Verschlechterung des psychischen Befindens im Bereich der positiven und negativen und affektiven Symptomen beobachtet. Die Studie lässt vermuten, dass das zusätzliche Einreichen von BRC eine sichere Methode bei der Behandlung von HPRL nach LPT bei manchen Patienten im stabilen psychischem Zustand sein kann, obwohl es notwendig ist, weitere Studien zu führen.

### **L'estimation de l'état mental des patientes durant la thérapie simultanée des psychotropes y compris les antipsychotiques et de la bromocriptine**

#### **Résumé**

**Objectif.** Estimer l'état mental des patientes suivant la thérapie simultanée des psychotropes (PT), y compris les antipsychotiques (AP) et de la bromocriptine (BRC).

**Méthode.** On a examiné 25 patientes (moyenne de l'âge - 25,56 ans) suivant la thérapie de AP (13 patientes suivent aussi la thérapie d'autres PT). Elles ont eu des symptômes de HPRL (règles troublées, galactorrhée, concentration augmentée de PRL, teste de metoclopramide incorrect). Ces patientes ont suivi leur thérapie de BRC (dose 1,25-8,75 mg par jour) durant 3 mois pour éliminer HPRL. Leur état mental a été examiné après 2 semaines, 1 mois, 2 et 3 mois à l'aide des échelles :

CGI (the Clinical Global Impression Scale), HDRS (the Hamilton Depression Rating Scale), PANSS (the Positive and Negative Syndrome Scale).

**Résultats.** Dans ce groupe examiné on n'observe pas de changement important de l'état psychique examiné avec CGI et HDRS. On note des changements significants ( $p < 0,05$ ) dans l'échelle PANSS qui résultent de changements ( $p < 0,01$ ) de sous-échelle PANSS-G ; on ne trouve pas de changements des sous-échelles PANSS-P et PANSS-N.

**Conclusions.** Après la thérapie simultanée de PT, AP et BRC chez les patientes avec HPRL on n'observe pas des changements négatifs de l'état psychique – ni dans les domaines des symptômes négatifs ni positifs. Cet étude suggère que la thérapie de BRC combinée avec PT chez les patientes souffrant de HPRL est sûre pourtant cela exige encore d'autres recherches.

### Piśmiennictwo

1. Pawlikowski M. *Choroby układu podwzgórzowo-przysadkowego*. W: Pawlikowski M, red. *Zarys endokrynologii klinicznej*. Warszawa: PZWL; 1996, s. 25–45.
2. Beumont P, Bruwer J, Pimstone B, Vinik A, Utian W. *Brom-ergocryptine in the treatment of phenothiazine-induced galactorrhea*. Brit. J. Psychiatry 1975; 126: 285–288.
3. Cohn JB, Brust J, DiSerio F, Singer J. *Effect of bromocriptine mesylate on induced hyperprolactinemia in stabilized psychiatric outpatients undergoing neuroleptic treatment*. Neuropsychobiol. 1985; 13 (4): 173–179.
4. Matsuoka I, Nakai T, Miyake M, Hirai M, Ikawa G. *Effects of bromocriptine on neuroleptic-induced amenorrhea, galactorrhea and impotence*. J. Psychiatr. Neurol. 1986; 40 (4): 639–646.
5. Smith S. *Neuroleptic-associated hyperprolactinemia. Can it be treated with bromocriptine?* J. Reprod. Med. 1992; 37 (8): 737–740.
6. Cohen LG, Biederman J. *Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2001; 11 (4): 435–440.
7. Cavallaro R, Cocchi F, Angelone SM, Lattuada E, Smeraldi E. *Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study*. J. Clin. Psychiatry 2004; 65 (2): 187–189.
8. Correa N, Opler LA, Kay SR, Birmaher B. *Amantadine in the treatment of neuroendocrine side effects of neuroleptics*. J. Clin. Psychopharmacol. 1987; 7 (2): 91–95.
9. Shenoy RS, Ettigi P, Johnson CH. *Bromocriptine in the treatment of galactorrhea caused by haloperidol: a case study*. J. Clin. Psychopharmacol. 1983; 3 (3): 187–188.
10. Wolf R. *Use of bromocriptine to prevent puerperal lactation during neuroleptic treatment of chronic schizophrenia*. Pharmacopsychiatry 1992; 25 (5): 240–242.
11. Varia IM, Cavenar JO Jr, Taska RJ, Maltbie AA. *Bromocriptine in the treatment of haloperidol-induced galactorrhea*. N. C. Med. J. 1982; 43 (11): 769–770.
12. Popli A, Gupta S, Rangwani SR. *Risperidone-induced galactorrhea associated with a prolactin elevation*. Ann. Clin. Psychiatry 1998; 10 (1): 31–33.
13. Dorevitch A, Aronzon R, Stark M. *Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia*. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1991; 70 (4–5): 375–376.
14. Pertegaz IB, Alberdi JMG, Rodon EP. *Is cabergoline a better drug to inhibit lactation in patients with psychotic symptoms?* Rev. Psychiatr. Neurosc. 2002; 27 (1): 54.
15. Carlsson A. *Does dopamine have a role in schizophrenia?* Biol. Psychiatry 1978; 13 (1): 3–21.
16. Snyder SH. *The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor*. Am. J. Psychiatry 1976; 133 (2): 197–202.

17. Dickson RA, Glazer WM. *Neuroleptic-induced hyperprolactinemia*. Schizophr. Res. 1999; 1 (supl. 35): 75–86.
18. Perovich RM, Lieberman JA, Fleischhacker WW, Alvir J. *The behavioral toxicity of bromocriptine in patients with psychiatric illness*. J. Clin. Psychopharmacol. 1989; 9 (6): 417–422.
19. Pużyński S, Wciórka J. *Narzędzia oceny stanu psychicznego*. W: Bilikiewicz A, red. *Psychiatria*. Tom I: *Podstawy psychiatrii*. Wrocław: Urban & Partner; 2002, s. 453–526.

*Badanie nie było sponsorowane.*

Adres: Zbigniew Barszcz  
Centralny Szpital Kliniczny UM  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 12.06.2007  
Zrecenzowano: 2.10.2007  
Przyjęto do druku: 10.04.2008

*Już wkrótce*

# Psychiatria Polska

ZESZYT NR 5/2008

W następnym zeszycie „Psychiatrii Polskiej” znajdą Państwo między innymi następujące opracowania:

- *Kulturowe i psychologiczne koncepcje samouszkodzeń*  
Autorzy: Cezary Żechowski, Irena Namysłowska
- *Zaburzenia emocjonalne u dzieci i młodzieży z perspektywy teorii przywiązania*  
Autor: Grzegorz Iniewicz
- *Miejsce psychoonkologii we współczesnej psychiatrii*  
Autorzy: Marcin Jabłoński i wsp.
- *Ciężka POCHP i pleć chorych a obecność doznanych urazów psychicznych*  
Autorka: Anna Potoczek

W zeszycie również nasze stałe rubryki, prezentacja nowych pozycji *Biblioteki Psychiatrii Polskiej*.

**Zapraszamy**

---

Informacje na temat składania zamówień na prenumeratę, sposobu jej opłacenia oraz szczegółowy cennik wydawnictw znajdują Państwo na końcu zeszytu lub uzyskają, kontaktując się bezpośrednio z sekretariatem komitetu:

31-138 Kraków, ul. Lenartowicza 14  
tel. +48 (012) 633-12-03, lub tel/fax. (012) 633-40-67