

## Psychotropic-induced Galactorrhea

Shalbafan MR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Psychiatric Department, Mental Health Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Psychiatric disorders are one of the most common health problems among different communities including Iran. According to the latest national-width survey, the prevalence of psychiatric disorders among Iranian general population is 23.44% by (1). Therefore, psychotropics, which are prescribed by psychiatrists, other specialists, and general practitioners, are among the most popular and best-selling medications.

Galactorrhea is one of the noticeable side effects of some psychotropics, which can be annoying, especially, for young women. Galactorrhea is defined as the secretion of breast milk without being pregnant or breast feeding. It is a common manifestation of hormonal dysregulation which can be induced by medications or pituitary adenomas. Other causes such as hypothyroidism, pregnancy and renal failure should also be considered. Several symptoms like amenorrhea, decrease in sexual desire and infertility may be present in patients with galactorrhea. This complication may be diagnosed by surgeons, internists or gynecologists (2).

As rates of prescription of medications which can cause galactorrhea continue to increase, it is important for specialists to have knowledge about this side effects.

Antipsychotics, used in a broad range of disorders such as schizophrenia, bipolar disorders and depression, are a common cause of prolactin increase and galactorrhea. They decrease dopamine which inhibits prolactin through tuberoinfundibular pathway. This agents are divided into two main groups: First Generation Antipsychotics (FGAs) and Second Generation Antipsychotics (SGAs). The main effect of FGAs like haloperidol, chlorpromazine, trifluoperazine, perphenazine, thiothixene, thioridazine and fluphenazine includes the reduction of D2 level, a subtype of dopamine, and therefore it causes increasing of Prolactin which may cause decreased sexual desire, amenorrhea and infertility. It is important for physicians to take the drug history because some of these medications have long-acting injectable forms which are injected every 2-4 weeks. (3)

SGAs such as risperidone, clozapine, olanzapine, quetiapine, aripiprazole act in a different way on neurotransmitters. Risperidone inhibits both D2 and 5-hydroxy-tryptamine 2A (5HT2A) receptors and is mostly likely to cause sexual side effects as well as galactorrhea among antipsychotics (3, 4). Other SGAs have lower risk of this adverse effect due to less affinity to dopamine. Interestingly aripiprazole, which is a dopamine partial agonist, can reduce prolactin and, subsequently, cause relative improvement of galactorrhea (5).

Antidepressants, which are one the most popular psychiatric medications, do not have significant effects on dopamine receptors, so, they don't cause, usually, dysregulation of prolactin or galactorrhea (6). Nevertheless, there are several case reports of galactorrhea induced by some antidepressants such as paroxetine, citalopram, venlafaxine and duloxetine.

Other psychotropics like lithium, sodium valproate, carbamazepine, buspirone and sedative agents such as benzodiazepines rarely show galactorrhea as an adverse effect, therefore consideration of other causes is a plausible approach to galactorrhea and use of these medications concurrently. (6)

Finally, evaluation of serum prolactin level as well as thyroid hormones, renal function and possibility of pregnancy should be considered as cause of galactorrhea among psychiatric patients. Subsequently, if results of laboratory test show abnormal findings, referring to endocrinologist for further investigations and treatments as well as neurosurgeon to more assessment and perform Magnetic Resonance Imaging (MRI), more specifically, in probable pituitary adenomas cases should be considered (2). Whereas, there is an absolute suggestion that reduction or replacement of causative agents should be performed by psychiatrist, more specifically, about patients who suffer from major psychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder and depression.

**Keywords:** Galactorrhea, Prolactin, Psychotropic Drugs, Antipsychotics

## گالاکتوره ناشی از داروهای روان‌پزشکی

تاریخ ارسال: ۹۸/۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۸/۲/۲۸

محمدرضا شالبافان<sup>۱\*</sup>

پست الکترونیکی:

Shalbfan.mr@iums.ac.ir

<sup>۱</sup> گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات بهداشت روان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اختلالات روان‌پزشکی از جمله شایع‌ترین بیماری‌ها و مسایل سلامت عمومی در همه جوامع از جمله ایران هستند به گونه‌ای که در آخرین پایش کشوری ۲۳,۴۴٪ از جمعیت عمومی ایران مبتلا به اختلالات روان‌پزشکی در نظر گرفته شدند (۱). لذا داروهای روان‌پزشکی در حال حاضر از پر فروش‌ترین و پر استفاده‌ترین داروها به‌شمار می‌روند که نه تنها توسط روان‌پزشکان، بلکه توسط سایر متخصصان و پزشکان عمومی تجویز می‌شوند. یکی از عوارض قابل توجه تعدادی از داروهای روان‌پزشکی، گالاکتوره به‌شمار می‌رود که به‌ویژه برای زنان جوان که درصد قابل توجهی از مبتلایان به اختلالات روان‌پزشکی را شامل می‌شوند می‌تواند بسیار آزاردهنده باشد. گالاکتوره که به ترشح شیر در افرادی به جز زنانی که در حال شیردهی هستند تعریف می‌شود از تظاهرات تقریباً شایع در بدن‌تنظیمی هورمونی بدن است که به طور شایع متعاقب مصرف داروها و آدنوم‌های هیپوفیز رخ می‌دهد. البته عواملی چون کم کاری تیروئید، بارداری و مشکلات کلیوی نیز در رده‌های بعدی می‌توانند علت این مشکل باشند. گالاکتوره در صورت تداوم می‌تواند منجر به مشکلات متعددی از جمله آمنوره، اختلال در میل جنسی و مشکلات باروری بشود و ممکن است توسط جراح عمومی، متخصصان داخلی یا فوق تخصص زنان تشخیص و مورد ارزیابی قرار گیرد (۲). لذا با توجه به تجویز بالای این داروها و همچنین احتمال مراجعه بیماران به متخصصان رشته‌های مختلف متعاقب این عارضه، آشنایی پزشکان با این عارضه و داروهایی که می‌توانند چنین مشکلی را ایجاد کنند اهمیت فراوانی دارد.

داروهای ضد روان‌پریشی یا آنتی‌سایکوتیک‌ها که به‌رغم نامشان ممکن است در اختلالات مختلفی از جمله اسکیزوفرنیا، اختلال دوقطبی و افسردگی تجویز شوند، به واسطه اثر کاهنده بر نوروترانسمیتر دوپامین که مهارکننده ترشح پرولاکتین در مسیر توبروفارینفاندیولار مغزی است به طور شایعی می‌توانند منجر به افزایش پرولاکتین و در نتیجه گالاکتوره شوند. این داروها به دو دسته اصلی نسل اول و نسل دوم تقسیم می‌شوند. داروهای نسل اول که از آن جمله می‌توان به هالوپریدول، کلرپرومازین، تریفلوپرازین، پرفنازین، تیوتیکسن، تیوریدازین و فلوفازین اشاره کرد، به عنوان مهم‌ترین اثر، منجر به کاهش زیرگروهی از دوپامین به نام D2 می‌شوند و افزایش پرولاکتین که به همراه گالاکتوره می‌تواند منجر به عوارضی چون کاهش میل جنسی، آمنوره و ناباروری شود را منجر شود. نکته قابل توجه برای پزشکان در هنگام بررسی وضعیت مصرف داروهای بیماران آن است که تعدادی از این داروها دارای فرم تزریقی طولانی اثر هستند که به صورت ۲-۴ هفته یک بار در بیماران تجویز می‌شوند (۳).

ضد روان‌پریشی‌های نسل دوم که از آن جمله می‌توان به ریسپریدون، کلوزاپین، الانزاپین، کوئتیاپین و آریپیپرازول نام برد عملکرد متفاوتی بر نوروترانسمیترهای مغزی دارند. ریسپریدون مهارکننده D2 و یکی از زیرگروه‌های سروتونین به نام 5HT2A است و در میان ضد روان‌پریشی‌های نسل دوم و حتی مجموع داروهای این دسته بیشترین احتمال عوارض جنسی و همچنین گالاکتوره را به خود اختصاص می‌دهد (۳، ۴). سایر داروهای ضد روان‌پریشی نسل دوم به واسطه اثر کمتر بر دوپامین با احتمال کمتری از این عارضه مواجه هستند و نکته جالب توجه این است که داروی آریپیپرازول در این دسته که به عنوان آگونیست نسبی دوپامین شناخته می‌شود می‌تواند منجر به کاهش پرولاکتین و گاهی بهبودی نسبی گالاکتوره شود (۵).

ضد افسردگی‌ها که مصرف بسیار بالایی در میان داروهای روان‌پزشکی دارند بیش از سایر نوروترانسمیترها بر سروتونین و نوراپیپنفرین موثرند و بر این اساس تغییر پرولاکتین و گالاکتوره از عوارض رایج این داروها به‌شمار نمی‌رود. البته گزارشات مختلفی از گالاکتوره با داروهای مختلف ضد افسردگی از جمله پاروکستین، سیتالوپرام، ونلافاکسین و دولوکستین ارائه شده است (۶). سایر داروهای روان‌پزشکی از جمله لیتیم، سدیم والپروات، کاربامازپین، بوپیرون و داروهای خواب‌آوری چون بنزودیازپین‌ها به ندرت با عارضه گالاکتوره همراه هستند و پیشنهاد می‌شود در صورت مشاهده این مشکل در بیمارانی که در حال مصرف این داروها هستند در ابتدا به علل دیگر توجه شود (۶).

در نهایت پیشنهاد می‌شود که در صورت مواجهه با عارضه گالاکتوره در بیمارانی که در حال مصرف داروی روان‌پزشکی هستند ضمن اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین، اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید، عملکرد کلیه و احتمال بارداری مدنظر قرار گیرد و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات، ضمن ارجاع بیمار به پزشک فوق تخصص غدد جهت ارزیابی بیشتر و مداخله درمانی، به‌ویژه در صورت احتمال آدنوم هیپوفیز جهت ارزیابی و انجام MRI ارجاع به جراح اعصاب نیز مدنظر قرار گیرد و توسط همه پزشکان ارزیابی کننده به احتمال بروز این عارضه متعاقب مصرف داروهای روان‌پزشکی توجه شود (۲). البته موکداً پیشنهاد می‌شود به‌ویژه در بیمارانی که به علت مشکلات عمده روان‌پزشکی از جمله اسکیزوفرنیا، اختلال دو قطبی و افسردگی توسط روان‌پزشک برای آن‌ها داروی متهم تجویز شده است، کاهش یا تعویض دارو به روان‌پزشک واگذار شود.

**واژه‌های کلیدی:** گالاکتوره، پرولاکتین، داروهای روان‌پزشکی، ضد روان‌پریشی‌ها

## References

1. Noorbala AA, Faghihzadeh S, Kamali K, Bagheri Yazdi SA, Hajebi A, Mousavi MT, et al. Mental Health Survey of the Iranian Adult Population in 2015. *Archives of Iranian medicine*. 2017 Mar;20(3):128-34. PubMed PMID: 28287805. Epub 2017/03/14. eng.
2. Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. *American family physician*. 2012 Jun 1;85(11):1073-80. PubMed PMID: 22962879. Epub 2012/09/12. eng.
3. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. [Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance]. *L'Encephale*. 2014 Feb;40(1):86-94. PubMed PMID: 23928066. Epub 2013/08/10. Hyperprolactinemies induites par les antipsychotiques : physiopathologie, clinique et surveillance. fre.
4. Shalbafan M, Saeedi V, Kamalzadeh L. Significant improvement of risperidone-induced retrograde ejaculation on drug holidays: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019:1-3.
5. Kelly DL, Powell MM, Wehring HJ, Sayer MA, Kearns AM, Hackman AL, et al. Adjunct Aripiprazole Reduces Prolactin and Prolactin-Related Adverse Effects in Premenopausal Women with Psychosis: Results from the DAAMSEL Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):317-26. PubMed PMID: 29912799. Pubmed Central PMCID: PMC6103648. Epub 2018/06/19. eng.
6. Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clinical pharmacy*. 1992 Oct;11(10):851-6. PubMed PMID: 1341991. Epub 1992/10/01. eng.