

아미설프라이드로 유발된 고프로락틴혈증 : 예비 연구

이정우¹ · 박영민^{1†} · 이승환¹ · 강승걸² · 이분희³ · 박은진¹

Amisulpride-Induced Hyperprolactinemia : Preliminary Study

Jung-Woo Lee, M.D.,¹ Young-Min Park, M.D., Ph.D.,^{1†} Seung-Hwan Lee, M.D., Ph.D.,¹
Seung-Gul Kang, M.D., Ph.D.,² Bun-Hee Lee, M.D., Ph.D.,³ Eunjin Park, M.D.¹

국문초록

연구목적

고프로락틴혈증은 항정신병약물로 인한 흔한 부작용이다. 그럼에도 불구하고 이러한 고프로락틴혈증에 대한 임상가들의 관심은 적은 편이다. 왜냐하면 고프로락틴혈증으로 인한 부작용의 심각성이 널리 알려지지 않았기 때문이다. 특히 아미설프라이드로 인한 고프로락틴혈증에 대한 국내 연구는 전무한 실정이다. 본 연구에서는 한국인에서의 아미설프라이드로 인한 프로락틴 수치의 변화를 알아보려고 한다.

방 법

2008년 1월부터 2010년 12월까지 일산백병원 신경정신과의 외래와 입원 환자 24명을 대상으로 의무기록을 검토하여 자료를 분석하였다. 이를 통해 아미설프라이드 사용 전후의 프로락틴 수치의 변화를 비교하였다. 또한 아미설프라이드 용량, 투약 기간과 프로락틴 수치 변화율과의 상관관계를 통계적으로 분석하였다.

결 과

아미설프라이드를 투여한 모든 환자에서 고프로락틴혈증이 발생하였다. 아미설프라이드 투여 후의 프로락틴 수치는 투여 전 보다 유의하게 상승하였다($z=-3.702, p=0.000$). 아미설프라이드 용량과 프로락틴 상승의 정도는 유의한 상관관계를 보였으나($r=0.61, p=0.002$), 아미설프라이드 투여 기간과 프로락틴 상승의 정도는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 또한 아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치 변화율은 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

결 론

아미설프라이드를 포함한 항정신병약물은 프로락틴 수치를 증가시켜 장·단기간의 부작용을 발생시킬 수 있다. 따라서 아미설프라이드를 사용하는 임상가는 프로락틴 수치를 정기적으로 측정하여야 하며 고프로락틴혈증과 관련된 부작용을 평가하여야 한다.

중심 단어 : 고프로락틴혈증 · 아미설프라이드.

서 론

정동장애, 양극성장애, 치료저항성 우울증, 강박증, 틱장애 등의 신경정신과 질환에서 사용되며 전형 항정신병약물을 빠르게 대체하고 있다. 비전형 항정신병 약물은 전형 항정신

최근에 도입된 비전형 항정신병약물은 정신분열병, 분열

접수일 : 2011년 4월 30일 / 게재확정일 : 2011년 6월 10일

이 논문은 2007년도 정부(과학기술부)의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. M10644000005-06N4400-00510).

¹인제대학교 의과대학 일산백병원 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

²대구카톨릭대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

³카프병원 *KARF Hospital, The Korean Alcohol Research Foundation, Goyang, Korea*

[†]Corresponding author

병 약물에 비하여 보다 안전하고 효과적이라고 알려져 왔다. 하지만 고프로락틴혈증의 경우 리스페리돈과 아미설프라이드와 같은 비전형 항정신병 약물 사용이 전형 항정신병약물에 비해 이득이 없으며¹⁾ 이러한 고프로락틴혈증은 환자에게 심각한 위해를 줄 수 있다는 연구들이 제시되고 있다.^{2,3)} 고프로락틴혈증은 단기적으로는 여성형 유방, 유루증, 성기능 장애, 월경불순, 다모증을 발생시키고 장기적으로는 체중 증가, 골다공증, 심지어 종양과의 연관성도 제시되고 있는 상황이다.^{2,3)} 하지만 현재까지도 항정신병약물 투여시 프로락틴 호르몬 측정이 개별적 임상가들의 판단에 의존하여 이루어지고 있어 정기적 프로락틴 호르몬 측정이 이루어지지 않고 있다.⁴⁾ 특히 아미설프라이드는 다른 비전형 항정신병약물인 리스페리돈, 올란자핀에 비해 고프로락틴혈증을 더 잘 유발하며⁵⁾ 전형 항정신병약물과 유사한 빈도와 정도의 프로락틴 상승작용이 있다.⁶⁾ 이전 연구에서 Schlösser 등⁷⁾은 아미설프라이드 투여시 기저치에 비해 유의한 프로락틴 상승을 보고하였고 Kopecek 등⁸⁾은 50mg의 저용량 아미설프라이드에 의해 모든 환자에서 평균 113ng/mL의 고프로락틴혈증이 있었음을 보고하였다. Raj와 Sidhu⁹⁾는 역시 아미설프라이드사용과 연관된 고프로락틴혈증의 증례를 보고 하였다.

하지만 국내에서 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증 연구는 전무하다. Lin 등¹⁰⁾의 연구에 의하면 서양인의 체표면적은 동양인에 비하여 유의하게 컸고 통계적으로 체표면적을 보정한 후 동양인이 서양인보다 항정신병약물에 의한 프로락틴 증가가 더 심하다는 연구결과를 고려하면 한국인에서 아미설프라이드에 의한 고프로락틴혈증에 대한 연구가 꼭 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서는 의무기록 검토를 통하여 한국인에서 아미설프라이드로 인한 고프로락틴혈증의 현황을 파악하고자 한다. 이를 위해 아미설프라이드 사용 전후의 프로락틴 수치 변화, 아미설프라이드 용량, 투약 기간과 프로락틴 수치와의 상관관계를 통계적으로 분석하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 대상 및 방법

본 연구는 2008년 1월부터 2010년 12월까지 일산백병원 신경정신과 입원 및 외래 환자 중 아미설프라이드를 400mg 이상 사용한 정신증 환자를 대상으로 의무기록을 검토하여 이루어졌다. 본 연구에서 연구 대상을 400mg 이상으로 제한한 이유는 아미설프라이드는 50~300mg/day에서

Table 1. Diagnosis, amisulpride dosage, concomitant medication of the patients

Pt	Sex (F/M)	Age (years)	Diagnosis	Amisulpride dosage (mg/day)	Concomitant medication (mg/day)
1	F	28	BPD-M	1,000	Depakine 1,000, trihexiphenidyl 8, proimer 10, lexapro 10, ativan 0.5
2	F	40	SPR-P	800	Ativan 0.5, benzotropine 1
3	F	35	MDD-P	600	Ativan 0.5, benzotropine 1
4	F	61	S-A	1,000	Effexor 150, proimer 10, pranol 60
5	F	40	SPR-P	400	Lamictal 100
6	F	40	SPR-P	400	(-)
7	F	70	SPR-P	400	Ativan 0.5
8	F	25	BPD-M	400	Orfil 600
9	F	41	BPD-M	800	Orfil 1200
10	F	41	SPR-P	1,200	Clonazepam 1
11	F	43	SPR-P	800	Diazepam 5, topamax 25, benzotropine 1
12	F	60	SPR-P	600	Ativan 1, benzotropine 1
13	M	19	BPD-D	400	Tegretol 800, prozac 20, gasmotin 10
14	M	22	BPD-M	400	Lithan 900, valium 10, depakote 1000, benzotropine 1
15	M	29	SPR-P	600	(-)
16	M	38	SPR-P	400	Benzotropine 0.5, ativan 0.5, Stilnox cr 6.25
17	M	36	MDD-P	400	Ativan 0.5
18	M	24	MDD-P	400	Sertraline 50, ativan 1
19	M	54	SPR-P	400	Ativan 1
20	M	56	B-PSY	400	Clonazepam 0.5, gliatilin 400
21	M	18	SPR-P	600	Orfil 900, benzotropine 1
22	M	79	MDD-P	400	Effexor 225, paxil 60, Clonazepam 1, alpram 1.5
23	M	29	SPR-P	400	Ativan 2, zolpiram 10
24	M	19	SPR-P	600	Clonazepam 0.5, zolpiram 10, benzotropine 2

Diagnosis : SPR-P : Schizophrenia, paranoid type, BPD-M : Bipolar I disorder, manic, BPD-D : Bipolar I disorder, depressed, MDD-P : Major depressive disorder with psychotic feature, B-PSY : Brief psychotic disorder

는 주로 음성증상에, 400~800mg/day에서는 양성증상에 효과적인 다른 약물학적 특성을 가지며¹¹⁾ 이러한 용량 기준에 따라 약물의 도파민 수용체 차단효과가 유의하게 다르다는 사실에 기반 하였다.¹²⁾

대상자들은 해당기간 동안의 연구자의 외래, 입원 환자로만 구성 되었다. 아미설프라이드를 투여하고 있는 전체 50명의 환자가 확인되었으나, 프로락틴을 증가시키는 질환을 가진 경우(pituitary tumor, renal failure, hypothyroidism, adrenal insufficiency, hepatic insufficiency, pregnancy)와 프로락틴에 강력한 영향을 주는 약물(dopamine antagonist)을 투여하고 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.¹³⁾ 이 기준에 따라 프로락틴을 증가시키는 질환을 가진 환자 9명이 연구 대상에서 제외 되었고 다른 항정신병 약물을 아미설프라이드와 동시에 사용하고 있는 17명이 제외 되었다(퀴티아핀 5명, 올란자핀 4명, 리스페리돈 4명, 클로자핀 2명, 아리피프라졸 2명). 연구 포함기준에 부합되는 총 대상 환자 수는 50명에서 26명을 제외한 후 24명이었으며 남자 12명, 여자 12명이었다. 모든 대상자들은 DSM-IV 진단기준에 따라 정신분열병, 양극성 장애, 분열정동장애, 단기 정신병적 장애, 정신병적 증상을 동반한 우울증으로 진단된 환자였고 임상적인 변화에 따라 아미설프라이드의 용량을 조절 하였다(Table 1). 프로락틴 혈액 검체는 오전 중 대상자들로부터 채취되어 인제대학교 일산백병원내 위치한 검사실에서 전기적 화학발광법인 Electrochemiluminescence (ECLA)을 이용한 프로락틴 정량검사인 Elecsys Prolactin을 사용하여 확인되었다. 프로락틴 수치의 정상 범주는 남성의 경우는 4.0~15.2ng/mL 여성의 경우는 4.8~23.3ng/mL로 정의되었다. 본 연구는 인제대학교 일산백병원 임상연구심의위원회의 승인을 받고 이루어졌다.

2. 자료분석

본 연구에서 얻어진 자료는 SPSS를 이용하여 분석하였다. 아미설프라이드 사용 전후의 프로락틴 수치 변화를 확인하기 위하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였고 Mann-whitney test를 사용하여 성별에 따른 아미설프라이드 용량, 아미설프라이드 투여 전후 프로락틴 수치의 차이를 비교하였고 약물 사용량과 프로락틴 그리고 약물사용기간과 프로락틴과의 연관성은 Spearman's correlation을 사용하여 조사하였으며 통계적 유의수준을 0.05 미만으로 정

의 하였다.

결 과

1. 인구학적 및 기저 시점 임상 자료

연구 포함기준에 부합되는 총 대상 환자 수는 24명이었으며 남자 12명, 여자 12명이었다. 평균 나이는 39.46 ± 16.58 세, 평균 아미설프라이드 일일용량은 575 ± 238.2 mg이었다. 아미설프라이드 투여 전 프로락틴 평균 수치는 45.24 ± 40.57 ng/mL, 아미설프라이드 투여 후 프로락틴 평균 수치는 112.66 ± 68.49 ng/mL이었다. 아미설프라이드 투여 후 프로락틴의 범위는 최소 19.2ng/mL, 최대 332.2ng/mL였다. 아미설프라이드 투여 전 평균 프로락틴은 남자 21.86 ± 30.42 ng/mL, 여자 49.77 ± 45.6 ng/mL였고 아미설프라이드 투여 후 평균 프로락틴은 남자 69.04 ± 39.91 ng/mL, 여자 156.29 ± 63.75 ng/mL로 상승하였다. 아미설프라이드 투여 전 남자와 여자 환자 간의 프로락틴 수치에는 유의한 차이가 없었으나($Z = -1.796$, $p = 0.079$) 투여 후에는 유의한 차이가($Z = -3.464$, $p = 0.000$) 있었다(Table 2).

2. 아미설프라이드 투여 전후의 프로락틴 수치변화

아미설프라이드 투여 전후의 프로락틴 수치 변화를 확인하기 위하여 Wilcoxon signed rank test를 시행하였다. 아미설프라이드 투여 후 프로락틴 수치(112.66 ± 68.49 ng/mL)는 아미설프라이드 투여 전(45.24 ± 40.57)보다 유의하게 증가하였다($z = -3.702$, $p = 0.000$).

3. 아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치와의 연관성

아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치와의 연관성을 확인하기 위하여 Spearman's correlation이 시행되었다. 아미설프라이드 사용량이 증가할수록 프로락틴 수치가 유의하게 증가하였다($r = 0.61$, $p = 0.002$) (Fig. 1). 또한 아미설프라이드 투여 후 프로락틴 수치를 아미설프라이드 투여 전 프로락틴 수치로 나눈 비율(ratio)과 아미설프라이드 용량과의 연관성을 확인하기 위하여 Spearman's correlation이 시행되었다. 아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치 변화율은 연관성이 없었다($r = -0.372$, $p = 0.128$).

4. 아미설프라이드 사용기간과 프로락틴 수치와의 연관성

아미설프라이드 사용기간과 프로락틴 수치와의 연관성을

Table 2. Demographic and clinical variables of patients

	Age (years)	Duration of administration (day)	Dosage (mg/day)	Baseline PRL (ng/mL)	Follow up PRL (ng/mL)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Total patients (n=24)	39.46 ± 16.58	69.42 ± 133.51	575 ± 238.2	45.24 ± 40.57	112.66 ± 68.49
Male patients (n=12)	35.25 ± 18.85	111 ± 177.22	450 ± 90.45	29.14 ± 32.15	69.04 ± 39.91
Female patients (n=12)	43.67 ± 13.43	27.83 ± 45.75	700 ± 276.34	59.72 ± 43.37	156.29 ± 63.75

PRL : prolactin

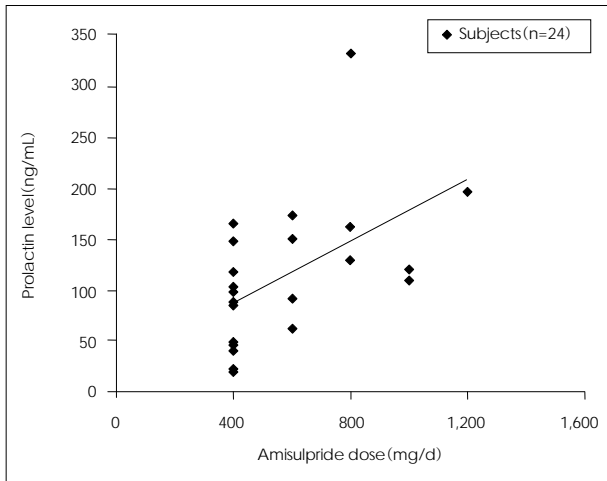


Fig. 1. Amisulpride dose and prolactin levels.

확인하기 위하여 Spearman's correlation이 시행되었다. 아미설프라이드 사용기간과 프로락틴 수치는 연관성이 없었다 ($r=-0.237, p=0.265$).

고 찰

이 연구는 일산백병원 신경정신과에서 외래 및 입원치료를 받은 환자 중 아미설프라이드를 투여 받은 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 아미설프라이드와 전형항정신병 약물을 비교한 메타분석에서 아미설프라이드는 전반적 정신 분열 증상, 음성 증상 모두에서 우월한 효능을 보였다.¹⁴⁾ 아미설프라이드는 리스페리돈, 올란자핀과 대등한 효과가 있고 리스페리돈, 올란자핀과 비교하여 추체외로장애와 체중 증가와 같은 부작용이 적으며 순응도가 높은 효과적인 항정신병약물^{15,16)}로 현재 널리 사용되고 있다. 특히 최근 발표된 메타분석에서 아미설프라이드는 클로자핀, 올란자핀과 거의 동등한 효능을 보였으며 일부 영역에서는 리스페리돈보다 우월한 효능을 보였다. 그리고 양성, 음성 증상, 전반적인 증상 변화와 같은 주요 영역에서 전형항정신병 약물보다 효과적이었다.¹¹⁾ 그러나 아미설프라이드는 리스페리돈, 올란자핀과 비교하여 고프로락틴혈증을 더 잘 일으키며⁵⁾ 본 연구 결과에서도 모든 환자에서 고프로락틴혈증을 일으켰다. 아미설프라이드 투여 후 평균 프로락틴 수치는 112.66ng/mL이었다. 심지어 프로락틴 수치가 333.2ng/mL까지 상승한 환자도 있었다. 고프로락틴혈증과 관련된 부작용이 발생하더라도 임상가가 물어보지 않으면 환자 스스로 증상을 호소하는 것을 주저하는 경향이 높다.³⁾ 따라서 임상가는 항정신병약물을 투여하는 환자의 경우 반드시 문진을 통해 고프로락틴혈증과 관련된 부작용을 확인할 필요가 있다. 또 하나 중요한 것은 무증상의 고프로락틴혈증이 프로락틴 수치가 높은 상황에서도 자주 나타날 수 있다는 점이다. Eberhard

등¹⁷⁾은 프로락틴 수치와 성기능 관련 부작용이 연관성이 없다는 결과를 제시하였고 Johnsen 등²⁾은 프로락틴 수치가 정상 범위의 4~5배인 상황에서도 많은 환자들에서 관련 증상이 없었다는 보고를 하였다. 본 연구에서도 고프로락틴혈증이지만 고프로락틴혈증과 관련된 증상을 호소하는 환자는 한 명도 발견할 수 없었다. 그러므로 임상가는 환자가 증상을 호소하지 않더라도 고프로락틴혈증이 발생할 수 있음을 반드시 고려해야 한다. 최근까지 항정신병약물을 투여 받는 환자에서의 고프로락틴혈증에 대한 임상 지침에서는 정기적인 프로락틴의 측정을 기본적으로 시행하는 것을 추천하지 않았다.⁴⁾ 하지만 최근 연구들은 고프로락틴혈증에 대해 소극적으로 대처하면 환자들의 건강에 치명적인 문제를 일으킬 수도 있기 때문에 항정신병 약물 투여 전후 프로락틴 수치의 측정을 강력하게 주장하고 있다.¹⁸⁾ 특히 동양인이 서양인보다 프로락틴 수치의 증가가 심하기 때문¹⁰⁾에 아미설프라이드 투여에 의한 프로락틴 변화에 대한 철저한 확인이 필요할 것이다. 다시 말하면 임상에서 아미설프라이드를 투여 받는 환자는 기본적으로 프로락틴에 대한 정기적인 평가를 시행해야 함을 의미한다. Serri 등¹⁹⁾에 의하면 프로락틴 수치가 100ng/mL 이상이면 고프로락틴혈증의 제일 심각한 단계로 반드시 치료적 중재를 시도하라고 주장하고 있다. 왜냐하면 고프로락틴혈증이 지속되면 단기적으로는 여성형 유방, 유루증, 성기능 장애, 월경불순, 다모증이 발생할 수 있고 장기적으로는 체중증가, 골다공증, 심지어 중앙까지도 발생할 수 있기 때문이다.²³⁾ 최근 Akkaya 등²⁰⁾은 아미설프라이드의 투여와 관련된 뇌하수체 선종 발생에 대한 3개의 케이스를 보고하였다. 따라서 항정신병약물 중 아미설프라이드를 투여 받는 환자는 특히 고프로락틴혈증에 대한 주의가 필요하다. 본 연구에서는 남자 환자보다 여자 환자에서 프로락틴 수치가 더 유의하게 증가하였다. 이는 기존의 Kopecek 등⁸⁾과 Paparrigopoulos 등²¹⁾의 연구와 일치하는 결과였다. 하지만 본 연구에서는 여자 환자의 아미설프라이드 용량이 남자 환자보다 더 높은 점도 영향을 주었을 것이다.

본 연구에서는 아미설프라이드 용량이 높을수록 프로락틴 수치가 유의하게 증가하였다. 이러한 결과는 기존의 Fric과 Laux²²⁾의 아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치는 연관성이 없다는 연구와는 상반되었다. 하지만 리스페리돈 용량과 프로락틴 수치와의 연관성을 제시한 Volavka 등²³⁾의 연구, 올란자핀 용량이 프로락틴 수치와 연관성이 있음을 제시한 Karagianis와 Baksh²⁴⁾의 연구, 리스페리돈과, 퀘티아핀 용량과 프로락틴 수치와 연관성이 있음을 제시한 Stevens 등²⁵⁾의 연구와는 일치하는 결과를 보였다. 추후 아미설프라이드 용량과 프로락틴 수치와의 연관성을 명확히 할 수 있는 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 아미설프라이드 투여 기간과 프로락틴 수치 변화와는 유의한 연관성이 없었다. 이는 Findling²⁶⁾과 Migliardi 등²⁷⁾이 주장한 항정신병약물 투여 기간이 증가할수록 프로락틴 수치가 감소할 수 있다는 결과와는 상반된다. 그들은 이러한 이유를 수용체의 내성이나 항상성을 유지하려는 신체의 적응으로 설명하였다. 더 많은 연구가 필요하겠지만 초기 프로락틴이 상승하였을 때 시간이 지나면 프로락틴 수치가 감소할 것이라는 낙관적인 기대보다는 정리적인 프로락틴 수치의 검사가 필요하다.

본 연구의 제한점은 첫째, 대상 환자의 수가 24명으로 적다는 점이다. 이는 추후 전향적인 대단위 연구를 통하여 보완하고자 한다. 둘째, 본 연구에서는 아미설프라이드 이외의 항우울제, 벤조디아제핀, 기분조절제를 투여한 환자가 연구에 포함되었다(Table 1). 하지만 이와 같은 약물의 투여시 프로락틴 상승은 적은 것으로 알려져 있어^{28,29)} 추적 관찰에서 나타난 고프로락틴혈증은 아미설프라이드의 영향일 가능성이 크다. 셋째, 혈중 프로락틴 농도가 남자 50ng/mL, 여자 100ng/mL 이상을 초과시에는 반드시 프로락틴 분비샘종을 의심해야 하지만²⁰⁾ 본 연구에서 이 기준을 초과한 남자 5명, 여자 10명의 아미설프라이드 투여 전 혈중 프로락틴 수치의 측정시 두부 자기공명검사가 이루어진 경우가 남자 1명, 여자 1명에 불과했다. 이로 인해 아미설프라이드 투여로 인하여 고프로락틴혈증이 생긴 것인지, 이전에 비기능성 선종이었던 것이 기능성으로 변하여 고프로락틴혈증이 유발된 것인지, 아미설프라이드 그 자체에 의한 효과인지를 판단 할 수 없다는 제한점이 존재하였다.²⁰⁾ 넷째, 아미설프라이드 투여 전 평균 프로락틴은 남자 21.86 ± 30.42ng/mL, 여자 49.77 ± 45.6ng/mL였고 이는 정상치를 상회하는 수치이다. 20명의 환자들은 이전 항정신병약물 사용 과거력이 없는 환자였으나 남자 2명이 각각 할로페리돌(Haloperidol)과 퀴티아핀을 여자 2명은 각각 올란자핀과 지프라스돈(Ziprasidone)을 사용하였고, 사용하였던 항정신병약물의 충분한 wash-out period가 부족하여 연구결과에 영향을 주었을 것으로 추정 된다. 다섯째, 결과에서 아미설프라이드 용량과 프로락틴의 상관 관계는 유의하였으나($r=0.61$, $p=0.002$) 아미설프라이드 용량과 프로락틴 변화율은 유의한 상관 관계가 없었다($r=-0.372$, $p=0.128$). Stevens 등²⁵⁾은 항정신병약물의 용량과 약물 사용 후 프로락틴 수치에서 상관관계를 보고하였으나 본 연구에서는 분석 방법에 따라 상반된 결과가 존재하여 결과 해석에 제한점이 있었다.

본 연구는 국내에서 아미설프라이드 투여와 이와 관련된 고프로락틴혈증 유발 가능성에 대한 최초의 연구이다. 아미설프라이드와 같이 고프로락틴혈증을 잘 일으키는 항정신병약물 투여 전후 에 프로락틴 수치를 측정하는 것이 반드시

필요할 것이다. 향후 본 연구의 제한점을 배제할 수 있는 통제된 대단위의 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

- (1) Stanniland C, Taylor D. Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf* 2000;22:195-214.
- (2) Johnsen E, Kroken RA, Abaza M, Olberg H, Jørgensen HA. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:686-690.
- (3) Maguire GA. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63:56-62.
- (4) Citrome L. Current guidelines and their recommendations for prolactin monitoring in psychosis. *J Psychopharmacol* 2008;22:90-97.
- (5) McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 2004;18:933-956.
- (6) Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C. Hyperprolactinemia associated with psychotropics-a review. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:281-297.
- (7) Schlosser R, Grunder G, Angheliescu I, Hillert A, Ewald-Grunder S, Hiemke C, Benkert O. Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels. *Neuropsychobiol* 2002;46:33-40.
- (8) Kopecek M, Bares M, Svare J, Dockery C, Horacek J. Hyperprolactinemia after low dose of amisulpride. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:419-422.
- (9) Raj R, Sidhu BS. Hyperprolactinaemia with amisulpride. *Indian J Psychiatry* 2008;50:54-56.
- (10) Lin KM, Poland RE, Lau JK, Rubin RT. Haloperidol and prolactin concentrations in Asians and Caucasians. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8:195-201.
- (11) Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-41.
- (12) la Fougere C, Meisenzahl E, Schmitt G, Stauss J, Frodl T, Tatsch K, Hahn K, Moller HJ, Dresel S. D2 receptor occupancy during high- and low-dose therapy with the atypical antipsychotic amisulpride: a 123I-iodobenzamide SPECT study. *J Nucl Med* 2005;46:1028-1033.
- (13) Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:929-951.
- (14) Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-190.
- (15) Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacol* 2002;27:1071-1081.
- (16) Mortimer A, Martin S, Loo H, Peuskens J. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine

- for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:63-69.
- (17) Eberhard J, Lindstrom E, Holstad M, Levander S. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:268-276.
- (18) Peveler RC, Branford D, Citrome L, Fitzgerald P, Harvey PW, Holt RI, Howard L, Kohen D, Jones I, O'Keane V, Pariente CM, Pendlebury J, Smith SM, Yeomans D. Antipsychotics and hyperprolactinemia: clinical recommendations. *J Psychopharmacol* 2008;22:98-103.
- (19) Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003;169:575-581.
- (20) Akkaya C, Kaya B, Kotan Z, Sarandol A, Ersoy C, Kirli S. Hyperprolactinemia and possibly related development of prolactinoma during amisulpride treatment: three cases. *J Psychopharmacol* 2009;23:723-726.
- (21) Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, Mourikis I, Soldatos C. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:92-96.
- (22) Fric M, Laux G. Prolactin Levels and Symptoms of Hyperprolactinemia in Patients Treated with Amisulpride, Risperidone, Olanzapine and Quetiapine. *Psychiatr Prax* 2003;30:97-101.
- (23) Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry* 2004;65:57-61.
- (24) Karagianis JL, Baksh A. High-dose olanzapine and prolactin levels. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1192-1194.
- (25) Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJ. Elevated prolactin levels in male youths treated with risperidone and quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:893-900.
- (26) Findling RL, Kusumakar V, Daneman D, Moshang T, De Smedt G, Binder C. Prolactin levels during long-term risperidone treatment in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1362-1369.
- (27) Migliardi G, Spina E, D'Arrigo C, Gagliano A, Germano E, Siracusano R, Diaz FJ, de Leon J. Short- and long-term effects on prolactin of risperidone and olanzapine treatments in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1496-1501.
- (28) Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinemia: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2010;24:563-574.
- (29) Marken PA, Haykal RF, Fisher JN. Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia. *Clin Pharm* 1992;11:851-856.

Amisulpride-Induced Hyperprolactinemia : Preliminary Study

Jung-Woo Lee, M.D.,¹ Young-Min Park, M.D., Ph.D.,¹ Seung-Hwan Lee, M.D., Ph.D.,¹
Seung-Gul Kang, M.D., Ph.D.,² Bun-Hee Lee, M.D., Ph.D.,³ Eunjin Park, M.D.¹

¹*Department of Neuropsychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea*

²*Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

³*KARF Hospital, The Korean Alcohol Research Foundation, Goyang, Korea*

Objective : Hyperprolactinemia is common side effect associated with antipsychotics use. Nevertheless, hyperprolactinemia is relatively neglected by clinician. Especially, there is no study related to amisulpride-induced hyperprolactinemia in Korea. This study aimed to determine whether amisulpride can be induced hyperprolactinemia in Korean psychiatric patients.

Methods : This study methodology consisted of a retrospective review of medical charts and prolactin levels. Serum prolactin levels were measured in 24 Korean patients (12 males and 12 females) with psychosis who were treated over 400mg of amisulpride per day.

Results : All patients had hyperprolactinemia. Prolactin levels significantly increased after receiving amisulpride ($z = -3.702$, $p = 0.000$). The prolactin level was significantly higher in females (156.29 ± 63.75 ng/mL) than in males (69.04 ± 39.91 ng/mL) after administering amisulpride ($p = 0.000$). There was a correlation between dosage and prolactin levels ($r = 0.61$, $p = 0.002$). However, there was no correlation between duration of treatment and prolactin levels.

Conclusions : Antipsychotics, especially amisulpride can increase serum prolactin levels and may result in short and long term side effects. Routine clinical assessment of initial and additional prolactin level and associated symptoms should be done

KEY WORDS : Hyperprolactinemia · Amisulpride.

Corresponding author: Young-Min Park, Department of Neuropsychiatry, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 2240 Daehwa-dong, Ilsanseo-gu, Goyang 411-706, Korea
Tel: +82-31-910-7927, Fax: +82-31-910-7268, E-mail: medipark@hanmail.net