

PROLAKTIN, OSTEOPORÓZA A VOLBA DLOUHODOBÉHO INJEKČNÍHO ANTIPSYCHOTIKA U MLADÝCH NEMOCNÝCH

souborný článek

Jan Hubeňák^{1,2}

¹Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové

²Psychiatrická klinika FNHK, Hradec Králové

Kontaktní adresa:

MUDr. Jan Hubeňák, Ph.D.
Psychiatrická klinika FNHK
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hubenakj@lfhk.cuni.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906).

SOUHRN

Hubeňák J. Prolaktin, osteoporóza a volba dlouhodobého injekčního antipsychotika u mladých nemocných

Při podávání antipsychotik je v literatuře věnován dostatek prostoru jejich účinnosti na pozitivní příznaky. Často jsou diskutovány jejich kardiovaskulární a metabolické nežádoucí účinky a vhodná doporučení k jejich korekci. Recentně je hojně prostoru věnováno i vlivu antipsychotik na negativní příznaky. Téma hyperprolaktinémie a zejména osteoporózy ve vztahu k antipsychotické léčbě je v české literatuře méně časté. Je však pravděpodobné, že zlepšováním léčby psychóz se nemocní dožijí vyššího věku, a tím více se mohou potýkat s následky polékové hyperprolaktinémie včetně osteoporózy. Léčba antipsychotiky mnohdy způsobuje vzestup sérového prolaktinu, což může vést k hypogonadismu. To pak přímo či nepřímo ovlivňuje kostní metabolismus. Schopnost jednotlivých antipsychotik ovlivňovat prolaktinémii pak může být vodítkem v redukci rizika osteoporózy vlivem dlouhodobé léčby.

Klíčová slova: antipsychotika, prolaktin, hyperprolaktinémie, hypogonadismus, osteoporóza.

SUMMARY

Hubeňák J. Prolactin, osteoporosis and the choice of long-term injectable antipsychotic in young patients

When administering antipsychotics, the literature devotes sufficient space to their effectiveness on positive symptoms. Cardiovascular and metabolic side effects of antipsychotic medication and appropriate recommendations for their correction are often discussed. Recently, the impact of antipsychotics on negative symptoms has also been amply depicted. The topic of hyperprolactinemia and especially osteoporosis in relation to antipsychotic treatment is less common in the Czech literature. However, it is likely that by improving the treatment of psychoses, patients will live to an older age, and the more they may face the consequences of drug-induced hyperprolactinemia, including osteoporosis. Antipsychotic treatment often causes an increase in serum prolactin, which can lead to hypogonadism. This then directly or indirectly affects bone metabolism. The ability of particular antipsychotics to affect prolactinemia may direct the steps in reduction of the long-term antipsychotic treatment induced osteoporosis risk.

Key words: antipsychotic drugs, prolactin, hyperprolactinemia, hypogonadism, osteoporosis.

Tab. 1. **Fyziologické a patologické příčiny hyperprolaktinémie** (upraveno podle Peuskens, 2014⁶)

Fyziologické příčiny	Patologické příčiny		
	Hypofyzární poruchy	Poruchy CNS	Systémová onemocnění
Těhotenství	Prolaktinom	Tumory včetně kraniofaryngeomu, tumorů hypotalamu a metastáz	Závažná hypotyreóza
Kojení	Směšené hypofyzární adenomy	Sarkoidóza	Jaterní cirhóza
Stres (jen přechodný nárůst prolaktinu)	Cushingova nemoc	Léze míchy	Chronická renální insuficience
Fyzická aktivita s intenzivním úsilím (jen přechodný nárůst prolaktinu)	Akromegalie	Granulomatózní procesy	Syndrom polycystických ovarií
Sexuální aktivita	Nesecernující adenomy	Vaskulární poruchy	Estrogen secernující tumory
Spánek (jen přechodný nárůst prolaktinu)	Syndrom prázdného sedla (anglicky empty sella syndrome)	Autoimunitní onemocnění	Pseudogravida
Novorozenecký věk	Přetětí hypofyzárního infundibula	Radioterapie v oblasti hlavy	Trauma hrudníku následkem operace, úrazu nebo pásového oparu
	Lymfocytární hypofyzitida	Epilepsie	

Tab. 2. **Farmakologické příčiny hyperprolaktinémie kromě antipsychotik** (upraveno podle Peuskens, 2014⁶)

Gastrointestinální léčiva	Tri- a tetracyklická antidepressiva	Antihypertenziva
metoklopramid	amitriptylin	methyldopa
domperidon	klomipramin	verapamil
cimetidin	maprotilin	reserpin
ranitidin	mianserin	labetalol
	mirtazapin	
Hormonální léčiva	Ostatní	Ostatní
estrogeny	opiáty a kokain	inhibitory proteáz
orální kontraceptiva	alprazolam	alkohol
antiandrogeny	fenfluramin	ojediněle SSRI antidepressiva

ÚVOD

Dopaminové D₂ receptory je možno nalézt i na mamotropních (syn. laktotropních) buňkách adenohipofýzy, které produkují prolaktin. Jeho produkce je fyziologicky inhibována dopaminem agonisticky působícím na D₂ receptorech. Mnoho dnes užívaných antipsychotik však tyto D₂ receptory antagonizuje, a to může vést k odbrždění produkce prolaktinu s následnou hyperprolaktinémií.¹ Ta poté suprimuje pulzní sekreci gonadoliberinu (GnRH) v hypotalamu, což vede ke sníženému výdeji folikulo-stimulačního (FSH) a luteotropního (LH) hormonu adenohipofýzou. Následkem je sekundární (syn. centrální) hypogonadismus se sníženou produkcí pohlavních hormonů (tj. testosteron, progesteron, estrogen). Jejich nedostatek způsobuje vystupňovanou osteoresorpci s výslednou osteoporózou. Hyperprolaktinémie může mít klinické projevy vedoucí ke snížení kvality života (např. sexuální dysfunkce). Stigmatizujícím projevem je gynekomastie mužů a hirsutismus žen. Tyto nežádoucí symptomy pak ovlivňují léčebnou adherenci nemocných.² Zvýšená hladina prolaktinu však často nezpůsobí diskomfort, a pokud nejsou jeho sérové koncentrace pravidelně kontrolovány, přetrvává tento stav u nemocných po dlouhou dobu bez

Tab. 3. **Klinické projevy hyperprolaktinémie** (upraveno podle Peuskens, 2014⁶)

Poruchy menstruačního cyklu (amenorea, anovulace, oligomenorea, metroragie, polymenorea)
Abnormity produkce spermatu (hypospermie, azospermie)
Poruchy fertility včetně infertility
Galaktorea
Gynekomastie u mužů
Sexuální dysfunkce
Snížené libido, porucha vzrušivosti a orgasmu
Erektivní dysfunkce a poruchy ejakulace
Impotence
Hypogonadismus
Hirsutismus a akné u žen
Obezita
Snížená kostní denzita vedoucí k osteoporóze
Možné zvýšení rizika tumoru prsu*

Pozn.: * zatím nebylo ve studiích potvrzeno.

povšimnutí. Přitom ale může narůstat riziko osteoporózy.³ Její léčebné řešení pak nemusí být snadné. Nicméně,

ne vždy jsou hlavní etiologií hyperprolaktinémie antipsychotika. Stresem vyvolanou elevaci prolaktinu je možno nalézt i u dosud neléčených nemocných s první epizodou schizofrenie.⁴ Výčet dalších farmakologických a nefarmakologických příčin i souhrn klinických projevů hyperprolaktinémie uvádějí tab. 1, 2 a 3.

HODNOCENÍ PROLAKTINÉMIE

Odlišit stresové zvýšení prolaktinu od polékového lze zjistit opakovaným odběrem vzorku séra, kdy je nemocný v klidu. Při získávání vzorku v ranních hodinách je nutné dbát na provedení odběru nalačno a nejdříve za jednu hodinu po probuzení, aby nedošlo ke zkreslení spánkovými hladinami prolaktinu, které jsou fyziologicky zvýšené.⁵ Před odběrem je vhodné získat od nemocného anamnézu případných patologických i fyziologických příčin hyperprolaktinémie včetně aktuální lékové anamnézy. Ačkoli se udávané fyziologické rozpětí hodnot prolaktinémie může mezi jednotlivými laboratořemi mírně lišit, většinou je udáváno okolo 20 nanogramů na mililitr (ng/ml) pro muže a 25 ng/ml pro netěhotné ženy. Laboratoře mohou používat různé jednotky sérové koncentrace prolaktinu, a proto jsou k dispozici převodní poměry. Jedna mikrojedinotka (μIU/ml) na mililitr je rovna jedné milijednotce na litr (mIU/L) (tzn. 1 μIU/ml = 1 mIU/L). Převod těchto jednotek na nanogramy na mililitr (ng/ml) lze provést vynásobením hodnotou 0,047 (tzn. 1 μIU/ml nebo 1 mIU/L × 0,047 = 1 ng/ml). Pokud chceme realizovat opačný převod jednotek, pak 1 ng/ml vynásobíme hodnotou 21,2 (tzn. 1 ng/ml × 21,2 = 1 μIU/ml nebo 1 mIU/L).⁶ U zdravých může být nalezena falešně zvýšená hodnota prolaktinu, která vzniká zkreslením přítomností makroprolaktinu. Jedná se zde o molekuly prolaktinu navázané na imunoglobulin G (IgG) tvořené autoimunitním mechanismem jako protilátka proti prolaktinu. Tyto agregáty obvykle nezpůsobí klinické symptomy hyperprolaktinémie. Při použití precipitace s polyetylen glykolem lze odlišit makroprolaktin od prolaktinu, o což je možné požádat laboratoř, pokud to neprovádí rutinně.⁶

ANTIPSYCHOTIKA A PROLAKTIN

Závažnost polékové hyperprolaktinémie je závislá na míře okupance D₂ receptorů na úrovni laktotropních buněk antipsychotikem a jeho aktivními metabolity. Okupance D₂ receptorů narůstá s podanou dávkou a tím i s koncentrací antipsychotika v séru.⁷ Jedním z nejvlivnějších faktorů

rozhodujících o prolaktin šetřícím či prolaktin zvyšujícím profilu antipsychotika je rychlost jeho disociace z D₂ receptorů. Léky s prolaktin šetřícím profilem (např. quetiapin, klozapin) mají nejvyšší rychlost disociace. Při podávání quetiapinu v dávkách 300–600 mg/den dosahuje okupance D₂ receptorů 60 % za 2 hodiny po podání léku a během 12 hodin klesne na 20 %. Naproti tomu u antipsychotik první generace a u risperidonu je disociace z D₂ receptoru pomalá a vede tak k jeho delší blokádě a následně většímu uvolňování prolaktinu. Například u haloperidolu je rychlost disociace stokrát pomalejší ve srovnání s klozapinem.⁸ Tato hypotéza o rychlé disociaci však nevysvětlí prolaktinový profil všech antipsychotik. Kupříkladu amisulprid vykazuje rychlou disociaci z D₂ receptoru, avšak prolaktinémii často významně zvyšuje. Roli pak hraje schopnost antipsychotika penetrovat hematoencefalickou bariéru (HEB).⁶ Zatímco antipsychotický efekt léku závisí na ovlivnění receptorů centrální nervové soustavy ležících za HEB, nárůst prolaktinémie souvisí s blokádou D₂ receptorů laktotropních buněk předního laloku hypofýzy. Ten leží mimo HEB. Některá antipsychotika (např. amisulprid, sulpirid, risperidon) mají v léčebných dávkách malou schopnost penetrovat HEB ve srovnání s jinými, jako je olanzapin nebo quetiapin. Jejich relativní nadbytek v oblasti mimo HEB pak vede k vyšší okupanci D₂ receptorů v předním laloku hypofýzy a tím ke zvýšení prolaktinémie. U parciálních agonistů D₂ receptorů je dostatečná suprese uvolňování prolaktinu zajištěna díky jejich pomalé disociaci z vazby na D₂ receptoru. Zřejmě proto nemají žádnou nebo mají nízkou tendenci k indukci hyperprolaktinémie.⁹ Míra ovlivnění prolaktinémie však do jisté míry může souviset i s genetickými vlivy polymorfismu dopaminových receptorů.¹⁰

V případě, že se při léčbě antipsychotiky projeví poléková hyperprolaktinémie, je vhodná změna antipsychotika za jiné, které má menší pravděpodobnost zvýšení sérového prolaktinu (tab. 4). Pokud záměna není možná například pro závažné riziko relapsu psychózy nebo jiné okolnosti, pak další možností je přikombinovat aripiprazol. Jeho schopnost redukovat prolaktin narůstá s podávanou denní dávkou. Obvykle je doporučováno přikombinovat dávku 5 mg/den a více. U nemocných, kteří aripiprazol netolerují, je přikombinování dopaminových agonistů další možností redukce prolaktinémie.¹¹ V tom případě je doporučován bromokriptin. Případně lze uvažovat i o podávání kabergolinu, který ale momentálně není uvolněn pro preskripci u psychiatrů v České republice (ČR). Lze uvažovat i o amantadinu, který je uvolněn pro preskripci u psychiatrů v ČR, ale v současnosti nemá schválenou indikaci pro léčbu hyperprolaktinémie. Nicméně, všichni

Tab. 4. Vliv antipsychotik na sérovou koncentraci prolaktinu (upraveno podle Taylor, 2021¹¹)

Prolaktin šetřící antipsychotika (prolaktin zvyšují ojediněle)	Prolaktin málo zvyšující antipsychotika (nízké riziko zvýšení prolaktinu)	Prolaktin zvyšující antipsychotika (vysoké riziko zvýšení prolaktinu)
Aripiprazol	Lurasidon	Amisulprid
Brexpiprazol	Olanzapin	Paliperidon
Kariprazin	Ziprasidon	Risperidon
Klozapin		Sulpirid
Quetiapin		Antipsychotika první generace

dopaminergní agonisté teoreticky mohou vyvolat psychózu, a proto je nutná opatrnost při jejich podávání.

ANTIPSYCHOTIKA A OSTEOPORÓZA

Osteoporóza se projevuje nízkou densitou kostní hmoty a poruchou mikroarchitektury kostní tkáně vedoucí k její nestabilitě s tendencí ke vzniku fraktur. Jako primární osteoporózu označujeme úbytek kostní hmoty neznámé příčiny před 65. rokem života (tzn. idiopatická osteoporóza) nebo související s věkem (tzn. senilní osteoporóza). U sekundární osteoporózy je její příčina známá a nejčastěji souvisí s chybným životním stylem, tělesnými onemocněními a rizikovou medikací včetně antipsychotik.¹² U lidí je maximální kostní densita dosaženo obvykle ve věku 25–30 let a od té doby dochází k jejímu poklesu. Maximum dosažené kostní density v rané dospělosti je prediktorem kostní density v dalším věku. Proto je v mládí důležité dosáhnout maximální density s pomocí adekvátní výživy, dostatečného přísunu vápníku, vitamínu D3 a tělesného cvičení. Je také důležité minimalizovat faktory vedoucí k poklesu kostní density,¹³ tzn. vyhnout se kuřáctví a prolaktin zvyšujícím faktorům.¹¹ Kritickou roli v kostním metabolismu hrají pohlavní hormony. Hypogonadismus, ať už vyvolaný hyperprolaktinemií, nebo postmenopauzální, vede k úbytku kostní hmoty. Prolaktin může na kostní hmotu působit nejen prostřednictvím pohlavních hormonů, ale i přímo. Aktivace prolaktinových receptorů na osteoblastech inhibuje jejich diferenciaci a mineralizaci kostní matrix. Na modelaci a remodelaci kostní tkáně má významný vliv i funkce kosterního svalstva. Pokud je jeho aktivita omezena absencí pravidelného pohybu nebo sedativní léčbou, také může dojít k redukci kostní hmoty.¹⁴

Metaanalýza¹⁵ z roku 2014 zahrnující 19 studií a celkem 3038 nemocných se schizofrenií shledala významnou proporcí postižených redukcí kostní density. Z toho osteopenií, coby předstupeň osteoporózy, mělo 40 % a osteoporózu 13,2 % nemocných. Ve srovnání s duševně zdravými kontrolami zde byla redukce kostní hmoty téměř dvakrát častější (odds ratio (OR) = 1,9, $p < 0,001$) a osteoporóza téměř třikrát více vyjádřena (OR = 2,86, $p = 0,01$). Další metaanalýza¹⁶ z roku 2016 s celkem 827 nemocnými se schizofrenií průměrného věku 33,8 roku ukázala, že nemocní se schizofrenií mají oproti duševně zdravým kontrolám výrazně sníženou kostní densitu v oblasti bederní páteře (síla efektu (EF) = - 0,95). A tento výsledek byl významně ovlivněn přítomností hyperprolaktinémie a kuřáctvím. Obě zmíněné metaanalýzy ale nehodnotily vliv medikace na kostní densitu nebo hyperprolaktinemii. Ten byl hodnocen v dvanáctiměsíční prospektivní studii¹⁷ z roku 2014. Kostní densita zde byla stanovována u 163 nemocných s první epizodou schizofrenie (FEP) před léčbou a po dvanácti měsících. Před léčbou nebyl významný rozdíl v denzitě u nemocných s FEP ve srovnání s duševně zdravými kontrolami. Po dvanácti měsících byla významně snížená densita přítomna u pacientů užívajících prolaktin zvyšující antipsychotika (chlorpromazin, perfenazin a sulpirid). U stejné skupiny došlo k poklesu estrogenu. U nemocných užívajících prolaktin šetřící léčiva

(aripiprazol, klozapin a quetiapin) k významnému poklesu denzity ani estrogenu nedošlo. Práce tak dobře demonstrovala vliv hyperprolaktinémie na hypotalamo-hypofýzo-gonadální osu a následně zvýšené riziko osteoporózy.

VOLBA DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍHO INJEKČNÍHO ANTIPSYCHOTIKA

Přímý vztah dlouhodobých injekčních formulací jednotlivých antipsychotik k riziku osteoporózy není v literatuře systematicky popisován a lze tak hypoteticky odvozovat jen nepřímou přes nejvýznamnější činitel – hyperprolaktinémii. Recentní 14. vydání The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry doporučuje, pokud je to možné, nepodávat léčiva zvyšující prolaktin u pacientů mladších 25 let (tzn. před dosažením maxima kostní density). Neměla by se podávat ani u pacientů s již přítomnou osteoporózou, u nemocných s anamnézou prolaktin dependentního tumoru prsu a u mladých žen.¹¹ Vliv antipsychotik na prolaktin je zřejmě stejný u dospělých i adolescentů,⁶ ale hledisko volby dlouhodobého injekčního antipsychotika s ohledem na riziko hyperprolaktinémie s potenciální osteoporózou by mělo být bráno v potaz právě u mladých nemocných. Aktuální síťová metaanalýza¹⁸ dlouhodobě působících injekčních antipsychotik (LAI) srovnávala výsledky 78 studií s celkem 11 505 probandy. Prokázala nejvyšší schopnost prevence relapsu a akceptibility (zde včetně hlediska hyperprolaktinémie) u paliperidonu (v měsíční i tříměsíční formulaci), aripiprazolu a olanzapinu. Při přímém srovnání LAI vůči sobě navzájem (aripiprazol, bromperidol, flufenazin, paliperidon v měsíční formulaci, pipothiazin, risperidon) dosáhl nejvyšší akceptibility aripiprazol. Aripiprazol dosáhl významně nižší prolaktinémie v porovnání s paliperidonem i v další studii s LAI u mladých nemocných do 25 let věku.¹⁹ Je tak nasnadě doporučit LAI aripiprazolu nebo olanzapinu jako volby s relativně nejmenší pravděpodobností polékové hyperprolaktinémie. Lze uvažovat i o favorizaci samotného aripiprazolu, který je coby molekula doporučován v redukci hyperprolaktinémie po jiných antipsychotikách. Nicméně, vždy je třeba počítat s individuální reakcí nemocného na léčivou látku. Hyperprolaktinémie se může vyskytnout při užívání LAI olanzapinu²⁰ a kazuisticky je ojedinele popisována i po perorálním aripiprazolu.²¹ Přítomnost polékové hyperprolaktinémie nemusí automaticky vést k rozvoji osteoporózy. Protektivní roli při zachování kostní hmoty zde může sehrát dostatek pravidelné fyzické aktivity a přísun vápníku i vitamínu D3 v potravě.

ZÁVĚR

Poléková hyperprolaktinémie je rizikovým faktorem pro rozvoj osteoporózy, proto je u nemocných léčených antipsychotiky vhodné volit léčiva prolaktin šetřící, pokud to jejich stav dovoluje. Je také vhodné zvážit vyšetření prolaktinémie po nasazení nebo změně antipsychotické medikace i u nemocných, kde nejsou přítomny klinické symptomy hyperprolaktinémie.

LITERATURA

1. Meaney AM, Smith S, Howes OD et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 503–508.
2. Ivkovic J, Lindsten A, George V, Eriksson H, Hobart M. Effect of Brexpiprazole on Prolactin: An Analysis of Short- and Long-Term Studies in Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2019; 39 (1): 13–19.
3. di Filippo L, Doga M, Resmini E, Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary* 2020; 23 (3): 314–321.
4. Petruzzelli MG, Margari M, Pescechera A et al. Hyperprolactinemia and insulin resistance in drug naive patients with early onset first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 2018; 18 (1): 246.
5. Marek J. Hyperprolaktinémie v praxi. *Interní medicína pro praxi* 2008; 10 (12): 549–554.
6. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014; 28 (5): 421–453.
7. Tsuboi T, Bies RR, Suzuki T et al. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013; 45: 178–182.
8. Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics? A New Hypothesis. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158 (3): 360–369.
9. Carboni L, Negri M, Michielin F et al. Slow dissociation of partial agonists from the D2 receptor is linked to reduced prolactin release. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012; 15 (5): 645–656.
10. López-Rodríguez R, Román M, Novalbos J et al. DRD2 Taq1A Polymorphism Modulates Prolactin Secretion Induced by Atypical Antipsychotics in Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31 (5): 555–562.
11. Taylor DM, Barnes TR, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons 2021: 956.
12. Řehořková P. Osteoporóza u mužů. *Remedia: farmakoterapeutický dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty* 2006; 16 (4): 339–345.
13. Kishimoto T, De Hert M, Carlson HE, Manu P, Correll CU. Osteoporosis and fracture risk in people with schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 2012; 25 (5): 415–429.
14. Calarge CA, Ivins SD, Motyl KJ et al. Possible mechanisms for the skeletal effects of antipsychotics in children and adolescents. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3 (5): 278–293.
15. Stubbs B, De Hert M, Sepehry AA et al. A meta-analysis of prevalence estimates and moderators of low bone mass in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130 (6): 470–486.
16. Gomez L, Stubbs B, Shirazi A et al. Lower Bone Mineral Density at the Hip and Lumbar Spine in People with Psychosis Versus Controls: a Comprehensive Review and Skeletal Site-Specific Meta-analysis. *Curr Osteoporos Rep* 2016; 14 (6): 249–259.
17. Wang M, Hou R, Jian J et al. Effects of antipsychotics on bone mineral density and prolactin levels in patients with schizophrenia: a 12-month prospective study. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29 (2): 183–189.
18. Ostuzzi G, Bertolini F, Del Giovane C et al. Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotics for People With Nonaffective Psychoses: A Network Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2021; 178 (5): 424–436.
19. Shymko G, Grace T, Jolly N et al. Weight gain and metabolic screening in young people with early psychosis on long acting injectable antipsychotic medication (aripiprazole vs paliperidone). *Early Interv Psychiatry* 2020.
20. Detke HC, Lauriello J, Landry J, McDonnell DP. Within-drug benefit-risk evaluation of olanzapine long-acting injection at one and two years of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res* 2014; 23 (4): 439–450.
21. Gunes S. Hyperprolactinemic Galactorrhea as a Side Effect of Aripiprazole: An Adolescent Case (Aripiprazole-Related Hyperprolactinemic Galactorrhea). *J Clin Psychopharmacol* 2018; 38 (2): 161–162.