

SEKSUALNE NUSPOJAVE ANTIPSIHOTIKA

NINOSLAV MIMICA^{1,2}, SUZANA UZUN^{1,3}, OLIVER KOZUMPLIK^{1,3}, MARIJA KUŠAN JUKIĆ⁴
i STIPE DRMIĆ⁵

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb, ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb,
³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, ⁴Nastavni zavod za javno
zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Centar za mentalno zdravlje i prevenciju ovisnosti, Zagreb i
⁵Klinička bolnica Dubrava, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

Istraživanja su pokazala da seksualna disfunkcija kao nuspojava liječenja psihofarmacima bitno utječe na kvalitetu života i održavanje partnerskih veza. Rezultati istraživanja pokazuju da simptomi seksualne disfunkcije koji se javljaju tijekom liječenja više zabrinjavaju psihičke bolesnike nego ekstrapiramidni simptomi. Seksualne disfunkcije opisane su kod 50 % bolesnica na terapiji psihofarmacima. Unatoč mišljenju većine psihijatar da je seksualno funkcioniranje važno za pacijente, dvije trećine psihijatar uobičajeno ne postavlja pacijentima pitanja o seksualnom funkcioniranju. Stoga se seksualna disfunkcija kao nuspojava psihofarmaka nedovoljno često prepoznaje i liječi. Atipični antipsihotici imaju brojne potencijalne prednosti u odnosu na tipične antipsihotike s obzirom na njihov učinak na seksualno funkcioniranje. Pažnju je potrebno usmjeriti na hiperprolaktinemiju tijekom dugotrajnog liječenja, posebno kod primjene visokih doza, osoba ženskog spola, osoba s ranijim početkom bolesti i kod teških bolesnika. Prema rezultatima istraživanja podatci ukazuju da se povezanost između seksualne disfunkcije i psihopatologije odnosila samo na žene. Stoga, prigodom vođenja brige o pacijentima osnovno je razmotriti spolno-specifične odnose između psihopatologije i seksualnih problema. Kod muškaraca liječenih antipsihoticima opisane su različite vrste seksualnih disfunkcija uključujući erektilnu, ejakulatornu i orgazmičku. Seksualnoj disfunkciji induciranoj antipsihoticima treba pristupiti uvažavajući osjetljivost i individualne potrebe svakog bolesnika. Zaključno možemo reći da su seksualne disfunkcije kod primjene novijih antipsihotika značajan i često slabo prepoznati problem. Adekvatnim izborom atipičnog antipsihotika s odgovarajućim farmakološkim profilom smanjuje se mogućnost pojave seksualnih poteškoća. Buduća istraživanja novih lijekova trebaju uzeti u obzir javljanje seksualnih disfunkcija.

Ključne riječi: antipsihotici, hiperprolaktinemija, liječenje, seksualne nuspojave

Adresa za dopisivanje: Doc. prim. dr. sc. Suzana Uzun, dr. med.
Klinika za psihijatriju Vrapče
Bolnička cesta 32
10 090 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: suzana.uzun@bolnica-vrapce.hr

UVOD

Liječenje psihofarmacima popraćeno je različitim nuspojavama od kojih neke dovode do prekidanja uzimanja lijekova, pogoršanja zdravstvenog stanja i učestalih rehospitalizacija. Seksualnost je bitna odrednica ljudskog života kao oblik izražavanja individualnosti. Tijekom mnogo dekada seksualno funkcioniranje bilo je zanemareno područje među pacijentima sa shizofrenijom. Postojala je pretpostavka da pacijenti sa shizofrenijom mogu biti aseksualni te da bi to moglo biti između ostalih sekundarno deluzijama, halucinacijama, hostilnosti i negativnim simptomima. Poteškoće u seksualnom funkcioniranju postoje zbog čimbenika kao što su negativni simptomi (apatija, avolucija i amotivacija) i također kao rezultat prefrontalne

disfunkcije, tj. nemogućnosti planiranja i ostvarivanja smislenog odnosa. Neželjeni učinci psihofarmaka, osobito tipičnih antipsihotika, npr. distonija, izražena sedacija i hiperprolaktinemija mogu interferirati s pacijentovom seksualnom aktivnošću (1).

Istraživanja su pokazala da seksualna disfunkcija kao nuspojava liječenja psihofarmacima bitno utječe na kvalitetu života i održavanje partnerskih veza (2).

Također prema rezultatima istraživanja Bernera i sur. seksualna disfunkcija povezana s liječenjem psihofarmacima jedan je od glavnih razloga nesuradljivosti tijekom liječenja (3). Rezultati istraživanja pokazuju da simptomi seksualne disfunkcije koji se javljaju tijekom liječenja više zabrinjavaju psihičke bolesnike nego ek-

strapiramidalni simptomi (4). Seksualna disfunkcija odnosno barem jedan njen simptom javlja se u 82 % muških i 96 % ženskih pacijenata (5), a češća je u oboljelih od shizofrenije koji se liječe antipsihoticima (6). Seksualne disfunkcije posljedica su hiperprolaktinemije, ali i adrenolitičkog i antikolinergičkog učinka antipsihotika (7). Tijekom terapije flufenazinom, haloperidolom i pimozidom česta je impotencija. Prijapizam, poremećaji ejakulacije i bol pri orgazmu mogu se javiti pri primjeni klorpromazina, flufenazina, klopazina i sl. Sertindol i risperidon dovode do smanjenja ejakulacijskog volumena. Seksualne nuspojave često dovode do odbacivanja i neprihvatanja antipsihotične terapije (8).

Park i sur. zaključuju na osnovi provedenog istraživanja da se tijekom liječenja risperidonom i paliperidonom u psihijatrijskih bolesnika može javiti hiperprolaktinemija (9). Prema rezultatima istraživanja hiperprolaktinemija je zabilježena u 61,3 % bolesnika u ukupnom uzorku ispitanika: 61,6 % u žena i 60,8 % u muških bolesnika. U ukupnom uzorku 15,1 % bolesnika javilo je umjereno teške do teške simptome povezane s laktacijom i nelagodnom u prsima. Oko 30,4 % žena potvrdilo je ozbiljne promjene u menstrualnom ciklusu. U 24,2 % muških ispitanika došlo je do erektilne disfunkcije (10).

U bolesnika liječenih risperidonom može se javiti priapizam, erektilna ili ejakulacijska disfunkcija i anorgazmija (11). Eretilna disfunkcija (ED) može se definirati kao stanje u kojem muškarac ne može postići ili održati erekciju do završetka seksualne aktivnosti, u većini seksualnih aktivnosti, duže od šest mjeseci (12).

Liječenje SSRI pomaže u redukciji seksualnih problema u bolesnika s PTSP-om (13). Jedna trećina bolesnika potvrdila je promjene u seksualnom funkcioniranju tijekom terapije benzodiazepinima (14).

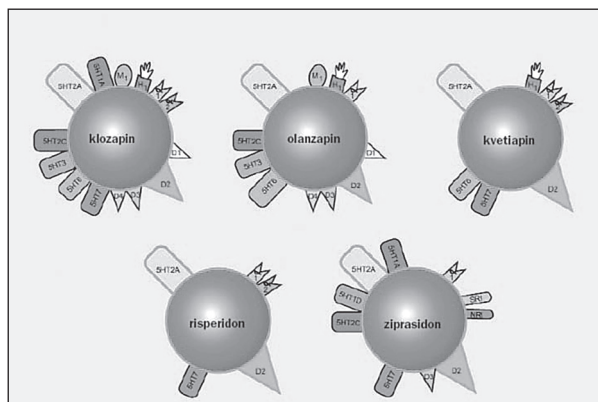
Unatoč mišljenju većine psihijatarata (oko 88 %) da je seksualno funkcioniranje važno za pacijente, dvije trećine psihijatarata uobičajeno ne postavlja pacijentima pitanja o seksualnom funkcioniranju. Stoga se seksualna disfunkcija kao nuspojava psihofarmaka nedovoljno često prepoznaje i liječi (15).

Istraživanja koja su se oslanjala isključivo na spontane izjave bolesnika bilježila su zamjetno manju učestalost seksualnih nuspojava od istraživanja u kojima su primijenjeni strukturirani intervjui odnosno upitnici (16).

MEHANIZMI NASTANKA SEKSUALNE DISFUNKCIJE UZROKOVANE ANTIPSIHOTICIMA

Antipsihotici se koriste u liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja kao što su npr. shizofrenija, su-

manuti poremećaji i bipolarni afektivni poremećaj. Antipsihotici nove generacije djeluju na receptore više neurotransmitterskih sustava putem kojih ostvaruju terapijski učinak, ali i izazivaju nuspojave (sl. 1). To su dopaminski, serotoninski, muskarinski, histaminski i adrenergički receptori (tablica 1). Poznato je da su antipsihotici prve i druge generacije otprilike podjednako učinkoviti u uklanjanju halucinacija, sumanutih misli i formalnih poremećaja mišljenja (17). Oni taj svoj učinak postižu blokadom D_2 receptora, posebno onih u stanju visokog afiniteta za dopamin. Naime, D_2 receptori postoje u dva stanja: stanju visokog afiniteta i stanju niskog afiniteta. Premda oni mogu brzo oscilirati između ta dva stanja, samo je stanje visokog afiniteta klinički relevantno za pojavu simptoma shizofrenije, a njegova blokada odgovorna je za poboljšanje simptoma i nuspojave antipsihotika. Afinitet za dopamin, odnosno preciznije konstanta disocijacije dopamina od D_2 receptora iznosi 1,7 - 1,8 nm/L. Antipsihotici prve generacije općenito imaju tu konstantu manju od 1,75 nmol/L što znači da se snažnije vežu za receptore od dopamina i potiskuju ga iz optičaja. Nasuprot tome, konstanta disocijacije druge generacije antipsihotika je višestruko viša, odnosno oni se manje ili više labavo i prolazno vežu za D_2 receptore pa omogućuju povremeno pristup endogenog dopamina. Konstanta disocijacije za klopazin i kvetiapin je preko 20 nm/L pa nikada ne izazivaju EPS (18). Svoj terapijski učinak antipsihotici postižu blokadom više od 65 % D_2 receptora. Ako je blokada ispod 60 % (npr. kod subdoziranja ili ako bolesnik izbjegava uzimati lijek), psihotični simptomi se vraćaju. Nadalje, pri blokadi više od 80 % receptora većina ljudi iskusi EPS. Kod prve generacije antipsihotika raspon između doze kojom se postiže terapijski učinak i doze kojom se izazivaju nuspojave je vrlo uzak, a često se te doze i preklapaju, dok je kod druge generacije taj raspon puno širi pa se pri terapijskom učinku obično izbjegavaju EPS, ali princip je zapravo isti (19).



Tablica 1.
 Terapijski učinak i nuspojave antipsihotika s obzirom na receptore

Receptori	Terapijski učinak	Nuspojave
Dopaminski	antipsihotični	EPS, hiperprolaktinemija
Serotoninski	antipsihotični, manje EPS	metaboličke nuspojave
Muskarinski	manje EPS	antikolinergičke
Histaminski	sedacija	pojačan tek
Adrenergički	antipsihotični	ortostatska hipotenzija

EPS = ekstrapiramidne smetnje

U normalnu seksualnu funkciju uključeni su: dopamin, noradrenalin, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT), acetilkolin, ϕ -aminomaslačna kiselina, oksitocin, dušični oksid, arginin-vazopresin, angiotenzin II, gonadotropin-oslobađajući hormon, tvar P, neuropeptid Y i kolekistokinin. Od njih, dopamin, serotonin i dušični oksid imaju najvažniju ulogu u patofiziologiji i liječenju seksualne disfunkcije uzrokovane antipsihoticima (6). Glavni mehanizam antipsihotičnog djelovanja je blokada dopamina. Donedavno su bila istražena četiri dopaminergična puta u središnjem živčanom sustavu: mezokortikalni dopaminski put, nigrostrijatni put, tuberoinfundibulni put i mezolimbčki put. U novije vrijeme govori se i o petom, talamičkom putu. Za pojavu seksualnih nuspojava najvažniji je tuberoinfundibulni dopaminski put. Normalna funkcija dopamina u tuberoinfundibulnom putu koči oslobađanje prolaktina. Kod žena nakon poroda aktivnost u ovom putu se smanjuje što omogućuje laktaciju. Ako je narušena funkcija ovog puta, npr. antipsihoticima koji blokiraju D_2 receptore, može doći do hiperprolaktinemije s posljedičnim nuspojavama poput galaktoreje, amenoreje i seksualne disfunkcije. Atipični antipsihotici koji se najviše povezuju s hiperprolaktinemijom su risperidon i amisulprid (tablica 2). Osim dopaminskog sustava važan je i serotoninski neurotransmitterski sustav. Serotonin regulira otpuštanje dopamina u središnjem živčanom sustavu. U perifernom živčanom sustavu serotonin ima vazokonstriksijski i vazodilacijski učinak i sudjeluje u normalnom ciklusu seksualnog odgovora kroz seksualno uzbuđenje (20). Promjene serotoninske aktivnosti uzrokovane selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i atipičnim antipsihoticima mogu na taj način utjecati na seksualnu funkciju.

Tablica 2.
 Djelovanje antipsihotika na serumsku koncentraciju prolaktina

Amisulprid, flufenazin, haloperidol, klorpromazin, risperidon, sulpirid, zyklopentiksol	+++
Promazin, tioridazin	++
Olanzapin	+
Ziprasidon	+/-
Aripiprazol, klozapin, kvetiapin, sertindol	-

+++ jako; ++ umjereno jako; + slabo; +/- umjereno slabo; - izrazito slabo

Neki atipični antipsihotici imaju značajan afinitet za 5-HT₂ receptore kao i za dopaminske D₂ receptore. Budući da 5-HT₂ antagonisti mogu stimulirati seksualno ponašanje – primjena lijekova koji pokazuju istovjetan učinak popraćena je manjom učestalosti seksualnih nuspojava (20).

U patofiziologiji seksualne disfunkcije važan je i adrenergički sustav koji je uključen u integracijsku fazu erekcije i ejakulacije, pa će antipsihotici koji imaju izraženiji afinitet za alfa-2 adrenergičke receptore kao npr. sertindol izazivati više erektilnih i ejakulacijskih poteškoća (21,22).

SEKSUALNA DISFUNKCIJA UZROKOVANA ANTIPSIHOTICIMA U ŽENA I MUŠKARACA

Rezultati istraživanja pokazuju da antipsihotici, iako oporavljaju seksualnu želju koja se gubi u shizofreniji, mogu štetno djelovati na izvedbu seksualnog čina (23). Kod muškaraca liječenim antipsihoticima opisane su različite vrste seksualnih disfunkcija uključujući erektilnu, ejakulacijsku i orgazmičku disfunkciju (24). Seksualna disfunkcija povezana s psihotropnim lijekovima utječe na bolesnikovu kvalitetu života i glavni je razlog nesuradljivosti. Psihotropni lijekovi mogu oštetiti seksualni odgovor na različite načine ovisno o njihovom neurobiološkom modelu djelovanja (3).

Premda su opsežna istraživanja pokazala da noviji antipsihotici u liječenju psihotičnih poremećaja nisu učinkovitiji od konvencionalnih, njihov profil nuspojava prihvatljiviji je za pacijente te je i suradljivost u liječenju bolja (25).

U pogledu seksualnosti autori preporučuju atipične antipsihotike kao prvu liniju liječenja za pacijente koji do tada nisu bili liječeni antipsihoticima, kao i one koji su bili liječeni antipsihoticima uzimajući u obzir zamjenu tipičnih antipsihotika atipičnim antipsihoticima. Aripiprazol, klozapin, olanzapin i kvetiapin pokazuju koristi u pogledu oporavka seksualnog funkcioniranja zbog njihovog atipičnog mehanizma djelovanja (1). Spontana ejakulacija bez uzbuđenja opisana je kod različitih tipičnih i atipičnih antipsihotika. Autori su opisali slučaj muškarca koji je imao spontanu ejakulaciju nakon prekida terapije risperidonom i započimajući terapije aripiprazolom u dnevnoj dozi od 30 mg. Spontane ejakulacije nestale su nakon snižavanja doze aripiprazola na 15 mg/dan. Bolesnik je negirao seksualne fantazije ili pojačanu seksualnu želju u razdoblju u kojem su se javljale spontane ejakulacije. Parcijalni agonistički učinak aripiprazola na D₂ receptore mogao je pojačati mezolimbčki dopaminergički put, koji je bio suprimiran risperidonom, uzrokujući spontane

ejakulacije u ovih pacijenata. Serotoninergički učinci aripiprazola također bi trebali biti razmotreni (1).

Odgođeni orgazam kod liječenih žena može biti analogan inhibiciji ejakulacije koja se javlja kod muškaraca i čini se da postoji određeni stupanj sličnosti između seksualnih nuspojava kod muškaraca i žena na terapiji antipsihoticima (26).

NOVIJI ANTIPSIHOTICI KAO MOGUĆI UZROK SEKSUALNE DISFUNKCIJE

Premda su opsežna istraživanja pokazala da noviji antipsihotici u liječenju psihotičnih poremećaja nisu učinkovitiji od konvencionalnih, njihov profil nuspojava prihvatljiviji je za pacijente te je i suradljivost u liječenju bolja (27). Tako noviji antipsihotici imaju više prednosti kada govorimo o seksualnim disfunkcijama kao pratećim nuspojavama liječenja (23,28). Klinička istraživanja pokazuju da je učestalost seksualnih nuspojava novijih antipsihotika u vezi s njihovim slabijim učinkom (osim risperidona i amisulprida) na koncentraciju prolaktina u serumu (tablica 2). Povećanje prolaktina ovisno o dozi risperidona može se pratiti tijekom liječenja, za razliku od tek blagog ili umjerenog povišenja prolaktina koje prati liječenje olanzapinom. Liječenje ziprasidonom prati prolazna hiperprolaktinemija, dok kvetiapin u studijama nema većeg učinka na razinu prolaktina u usporedbi s placebom (29).

Asimptomatska hiperprolaktinemija nađena je u 16 % žena i 37 % muškaraca. Hiperprolaktinemija uzrokuje menstrualne poremećaje (oligomenoreja i amenoreja), galaktoreju u žena. Povezana je sa sniženim libidom i kvalitetom života zbog seksualne disfunkcije u bolesnika oba spola. Hiperprolaktinemija je povezana s odgođenim orgazmom i vaginalnom suhoćom tijekom seksualnog odnosa u žena. U muškaraca povezana je s erektilnom disfunkcijom (30).

Seksualne nuspojave mogu biti povezane s genetskim rizičnim čimbenicima, utjecajem na neurotransmitere i hormone te s psihološkim čimbenicima. Učinkovite strategije nošenja s lijekovima induciranom seksualnom disfunkcijom su inicijalni izbor lijeka za koji nije vjerojatno da će uzrokovati seksualnu disfunkciju, prebacivanje na drugi lijek i dodavanje antidota da bi se poništila seksualna disfunkcija. Odgovarajuće intervencije trebale bi biti determinirane na osnovi kliničkih pojedinačnih slučajeva (31). I strategije dodavanja i zamjene bile su učinkovite u rješavanju hiperprolaktinemije inducirane antipsihoticima i nuspojavama povezanim s hiperprolaktinemijom uključujući menstrualne poremećaje i seksualnu disfunkciju. Dodatno, ovi rezultati ukazuju da prelazak na aripiprazol može biti učinkovitiji od dodavanja aripiprazola za norma-

liziranje hiperprolaktinemije i poboljšanje nuspojava povezanih s hiperprolaktinemijom u bolesnika sa shizofrenijom (32). Manje ekstrapiramidalnih simptoma pri terapiji novijim antipsihoticima povećava pokretljivost pacijenata i povoljno djeluje na seksualno funkcioniranje. Također, noviji antipsihotici slabije djeluju na periferne kolinergičke i α -adrenergičke receptore koji su važni za seksualno funkcioniranje. Hiperprolaktinemija, koju izazivaju antipsihotici prve generacije i risperidon, ima značajnu ulogu u razvoju ne samo amenoreje i galaktoreje nego i pojave seksualnih disfunkcija koje zahvaćaju podjednako i muškarce i žene (smanjeni seksualni interes kod žena, smetnje erekcije kod muškaraca) (33,34).

Prema farmakodinamskim hipotezama neki antipsihotici (klozapin, kvetiapin, olanzapin i ziprasidon) ne izazivaju hiperprolaktinemiju, jer im je viši omjer afiniteta za serotoninске nego dopaminske receptore i jer se labavo vežu za dopaminske receptore (34). Shizofreni bolesnici imaju visoku prevalenciju osteoporoze (35). Ona je posljedica hiperprolaktinemije koja dovodi do snižene koncentracije estrogena i testosterona, oslabljene sinteze D vitamina i intestinalne apsorpcije kalcija i posljedične demineralizacije kostiju. Premda nasljedni faktori i faktori sjedilačkog životnog stila potiču osteoporozu, najveći utjecaj imaju ipak antipsihotici koji izazivaju hiperprolaktinemiju (34). Uz osteoporozu se veže drugi komorbiditet.

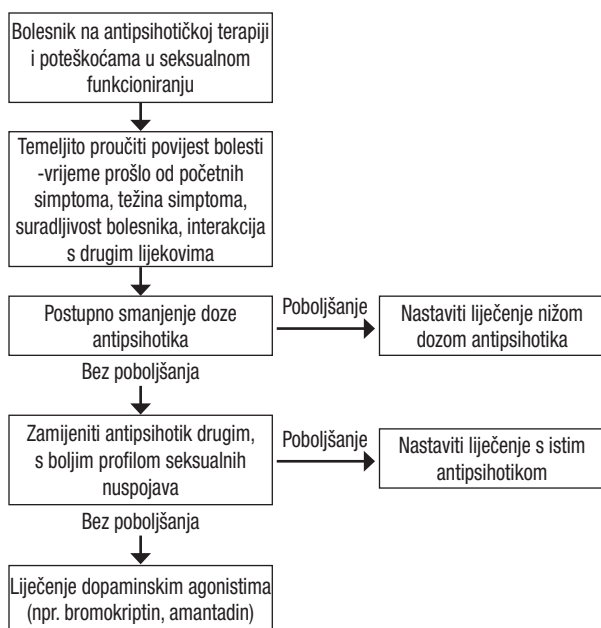
Premda seksualni interes i seksualne funkcije mogu biti oštećeni u sklopu same shizofrenije, hiperprolaktinemija izazvana tipičnim antipsihoticima i risperidonom može izravno oslabiti seksualni interes i erektilnu funkciju. Oko 35 % - 60 % muškaraca na atipičnim antipsihoticima žali se na erektilne disfunkcije (23). Prolaktin može utjecati na seksualne funkcije direktno, preko prolaktinskih receptora u hipotalamusu ili indirektno, snižavanjem lučenja estrogena i testosterona.

Razinu prolaktina treba ispitati tamo gdje postoje klinički simptomi koji bi mogli biti posljedica hiperprolaktinemije. Žene u menopauzi s takvim simptomima najbolje je dodatno ginekološki obraditi. Ne treba isključiti ni primarni poremećaj hipofize. Ne davati tipične antipsihotike i risperidon bolesnicima koje imaju rak dojke i bolesnicima s rakom prostate (31).

Nema sigurnih dokaza da bi antipsihotici koji izazivaju hiperprolaktinemiju bili uzročnici raka dojke. Prema studiji Wanga i sur. antipsihotici koji su snažni blokatori D_2 receptora imaju mali, ali značajan rizik pojave raka dojke pa se preporuča oprez i preferiranje antipsihotika druge generacije (osim risperidona) kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom (35). Autori ne traže mijenjanje terapije nego samo učestaliji probir kod te populacije žena (35).

SMJERNICE ZA LIJEČENJE SEKSUALNE DISFUNKCIJE UZROKOVANE PSIHOFARMACIMA

Seksualnoj disfunkciji induciranoj antipsihoticima treba pristupiti uvažavajući osjetljivost i individualne potrebe svakog bolesnika. Liječenje treba prilagoditi individualno, svakom bolesniku. Na sl. 2. prikazane su smjernice za liječenje seksualne disfunkcije kao posljedice primjene antipsihotičnih lijekova (36). Kod bolesnika sa seksualnim poteškoćama treba detaljno procijeniti brojne čimbenike kao što su seksualno funkcioniranje prije pojave psihičkog poremećaja, težinu samog psihičkog poremećaja, komorbidne bolesti i stanja, lijekove te poteškoće u odnosu sa spolnim partnerom. Izbor odgovarajuće strategije ovisi o tipu i stupnju seksualne disfunkcije, prirode psihijatrijskog poremećaja, aktualnom psihičkom stanju bolesnika, potencijalnim rizicima prekida antipsihotične terapije, mogućim interakcijama lijekova i o potpori seksualnog partnera. Mnogi se adjuvantni pripravci i lijekovi koriste u liječenju seksualne disfunkcije kao posljedice antipsihotičnih lijekova: amantadin, buspiron, ciproheptadin, deksamfetamin, Ginkgo biloba, granisetron, mianserin, neostigmin, prostaglandin E, sildenafil i johimbina. Primjena sildenafil može ublažiti seksualnu disfunkciju kod oboljelih od shizofrenije kao i povoljno utjecati na smanjenu seksualnu želju i erektilne poteškoće (36,37).



Sl. 2. Smjernice za liječenje seksualne disfunkcije uzrokovane antipsihoticima

ZAKLJUČAK

Seksualne disfunkcije kod primjene novijih antipsihotika su značajan i često slabo prepoznat problem. Adekvatnim izborom atipičnog antipsihotika s odgovarajućim farmakološkim profilom smanjuje se mogućnost pojave seksualnih poteškoća. Seksualna disfunkcija značajno narušava suradljivost bolesnika u terapijskom savezu zbog čega treba više pozornosti usmjeriti na relativno česte seksualne nuspojave u liječenju novijim antipsihoticima (38). Psihijatri kao i liječnici drugih specijalnosti trebaju razgovarati s bolesnikom o njegovom seksualnom životu kako bi bili informirani o potencijalnim lijekovima izazvanim seksualnim poteškoćama (68). Oporavak seksualnih funkcija je ostvariv i dostižan cilj u bolesnika sa shizofrenijom bio-psiho-socijalnim intervencijama (1,38-40).

L I T E R A T U R A

1. Adam RL, Sidi H, Midin M, Zakaria H, Das S, Mat KC. The role of atypical antipsychotics in sexuality: Road to recovery in schizophrenia. *Curr Drug Targets* 2017. doi: 10.2174/1389450118666170502130126.
2. Fan X, Henderson DC, Chiang E i sur. Sexual functioning, psychopathology and quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 94: 119-27.
3. Berner M. Sexual dysfunction associated with psychotropic drugs and treatment options. *Nervenarzt* 2017; 88(5): 459-65.
4. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med* 1990; 20: 843-8.
5. MacDonald S, Halliday J, MacEwan T i sur. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: Sexual dysfunction. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 50-6.
6. Baldwin DS, Birtwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function. *Prim Care Psychiatry* 1997; 3: 115-23.
7. Jakovljević M. *Suvremena farmakoterapija shizofrenije*. Zagreb: Medicinska naklada, 2001.
8. Mihaljević-Peš A, Šagud M. *Psihofarmakologija*. U: Gregurek R, ur. *Suradna i konzultativna psihijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, 2006, 193-225.
9. Park YM, Lee SH, Lee BH i sur. Prolactin and macroprolactin levels in psychiatric patients receiving atypical antipsychotics: A preliminary study. *Psychiatry Res* 2016; 239: 184-9.
10. An FR, Yang R, Wang ZM i sur. Hyperprolactinemia, prolactin-related side effects and quality of life in Chinese psychiatric patients. *Compr Psychiatry* 2016; 7: 71-6.
11. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Tolerability of novel antipsychotics – similarities and differences. *Neurol Croat* 2002; 51(Suppl. 1): 104.

12. Arbanas G. Erektalna disfunkcija - terapijske mogućnosti, Seksualno zdravlje u 21. stoljeću. Karlovac, Hrvatska 25.11.2017, Knjiga sažetaka, 217, str. 16
13. Arbanas G. Patients with combat-related and war-related posttraumatic stress disorder 10 years after diagnosis. *Croat Med J* 2010; 51(3): 209-14.
14. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub* 2009; 21(1): 103-7.
15. Nnaji RN, Friedman T. Sexual dysfunction and schizophrenia: psychiatrist's attitudes and training needs. *Psych Bulletin* 2008; 32: 208-10.
16. Mimica N, Ivezić S, Uzun S, Kozumplik O, Lokas M, Folnegović-Šmalc V. Seksualne disfunkcije uzrokovane psihofarmacima. *Medicina* 2005; 42: 310-6.
17. Geddes J, Freemantle N. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
18. Fischer J, Ganellin CR. *Analoque - based Drug Discovery*. Weinheim: Wiley - VCH Verlag GmbH and CO KgaA, 2006.
19. Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action — an idea whose time has come and gone. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 93-100.
20. Frohlich PF, Meston CM. Evidence that serotonin affects female sexual functioning via peripheral mechanisms. *Physiol Behav* 2000; 71: 383-93.
21. Drmić S, Jukić Kušan M, Mimica N. Seksualne nuspojave u bolesnika sa shizofrenijom liječenog sertindolom. 2. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj, Croatia, 11.-14. ožujak 2010. Konačni program i zbornik sažetaka 2010, str. 108-11.
22. Kušan Jukić M, Drmić S, Mimica N. Ejaculatory dysfunction in patient with schizophrenia on sertindole. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 128-31.
23. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 137-41.
24. Kotin J, Wibert DE, Verburg D, Soldinger SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 82-5.
25. Folnegović-Šmalc V, Jukić V, Kozumplik O, Uzun S, Mimica N. Side effect profile of atypical antipsychotic agents and comparison to conventional antipsychotics. *Soc Psihijat* 2003; 31: 19-24.
26. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs* 1992; 24: 1-40.
27. Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Uzun S, Makarić G, Henigsberg N. Occurrence of side effects on antipsychotic therapy in hospitalized psychiatric patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: S138.
28. Knegtering H, van der Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, van Os J. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 711-7.
29. Honer GW, Thornton AE, Chen EYH i sur. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472-82.
30. Yunilaynen OA, Starostina EG, Dzeranova LK i sur. Hyperprolactinemia associated with neuroleptic treatment: clinical characteristics and an impact on sexual function. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2016; 116: 17-25.
31. Clayton AH, Alkis AR, Parikh NB, Votta JG. Sexual dysfunction due to psychotropic medications. *Psychiatr Clin North Am* 2016; 39: 427-63.
32. Yoon HW, Lee JS, Park SJ i sur. Comparing the effectiveness and safety of the addition of and switching to aripiprazole for resolving antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A multicenter, open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2016; 39: 288-94.
33. Kendell RE. The distinction between personality disorder and mental illness. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 110-5.
34. Klibanski A, Shupnik NA, Bikkal HA. Dopaminergic regulation of alpha-subunit secretion and messenger ribonucleic acid levels in alpha-secreting pituitary tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 96-102.
35. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J i sur. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.
36. Mimica N, Jukić Kušan M, Drmić S. Seksualne nuspojave novih antipsihotika. 2. hrvatski kongres o nuspojavama psihofarmaka s međunarodnim sudjelovanjem, Rovinj, Croatia, 11.-14. ožujak 2010. Konačni program i zbornik sažetaka 2010, str. 46-8.
37. Benatov R, Reznik I, Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 353-5.
38. Kušan Jukić M, Drmić S, Mimica N. Ejaculatory dysfunction in patient with schizophrenia on sertindole. *Psychiatr Danub* 2010; 22: 128-31.
39. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2015; 130: 469-89.
40. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada i Psihijatrijska bolnica Vrapče, 2005.

SUMMARY

SEXUAL SIDE EFFECTS OF ANTIPSYCHOTICS

N. MIMICA^{1,2}, S. UZUN^{1,3}, O. KOZUMPLIK^{1,3}, M. KUŠAN JUKIĆ⁴ and S. DRMIĆ⁵

¹Vrapče Psychiatric Hospital, Zagreb, ²University of Zagreb, School of Medicine, ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, School of Medicine, Osijek, ⁴Dr. Andrija Štampar Teaching Institute of Public Health, Department of Mental Health and Addiction Prevention, Zagreb, and ⁵Dubrava University Hospital, Department of Psychiatry, Zagreb, Croatia

Investigations have shown that sexual dysfunction as a side effect of treatment with psychopharmaceuticals significantly influences the quality of life and maintenance of relationships between partners. Results of investigations show that symptoms of sexual dysfunction that occur during treatment upset psychiatric patients more than extrapyramidal symptoms. Sexual dysfunction is described in 50% of female patients during therapy with psychopharmaceuticals. Despite the opinion of the majority of psychiatrists that sexual functioning is important for patients, two-thirds of psychiatrists usually do not ask patients questions about sexual functioning. Therefore, sexual dysfunction as a side effect of psychopharmaceuticals frequently is inadequately recognized and treated. Atypical antipsychotics have numerous potential advantages in comparison with typical antipsychotics regarding their effect on sexual functioning. Attention should be focused on hyperprolactinemia during long-term treatment, especially when applying high dosages, females, persons with earlier onset of illness, and in severely ill patients. According to results of investigations, data indicate that the connection between sexual dysfunction and psychopathology referred only to women. Therefore, considering gender-specific relations between psychopathology and sexual problems is elementary during medical care for patients. Different types of sexual dysfunction, including erectile, ejaculatory and orgasmic, have been described in men during treatment with antipsychotics. Sexual dysfunction induced by antipsychotics should be addressed, taking into consideration sensitivity and individual needs of each patient. In conclusion, we may say that sexual dysfunctions are an important and often poorly recognized problem in the treatment with newer antipsychotics. The probability of the occurrence of sexual disturbances is decreased by correct choice of atypical antipsychotic with appropriate pharmacological profile. Future investigations of new medications should take the occurrence of sexual dysfunctions into consideration.

Key words: antipsychotics, hyperprolactinemia, sexual, side effects, treatment