

Wiesław Jerzy Cubala

Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych, Akademia Medyczna w Gdańsku

# Biologiczne mechanizmy działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych w sferze zaburzeń seksualnych w schizofrenii

## *Biological mechanisms of antipsychotics adverse reactions in the field of sexual dysfunctions in schizophrenia*

### Abstract

A number of patients with schizophrenia suffer from drug-related sexual and endocrine problems. Questionnaire studies suggest that 40–60% of the patients report sexual dysfunctions. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia seems to be associated with the disease itself, psychosocial factors, medical health, as well as to the use of antipsychotics. Many of the conventional or typical antipsychotics have been associated with sexual dysfunction, such as decreased libido, erectile dysfunction, anorgasmia, delayed or retrograde ejaculation, oligomenorrhoea, and amenorrhoea. The contemporary literature hardly gives any information on systematic studies on the frequency and quality of sexual functioning in patients with schizophrenia. The limited information available suggests that some antipsychotics often induce sexual side effects and comparative studies are almost completely absent. The underlying mechanisms of sexual side effects induced by antipsychotics are only partly known. Several mechanisms contribute to the effects of antipsychotics on sexual functioning. Dopamine seems to be involved in almost all aspects of sexual behaviour and antipsychotics induced dopamine blockade playing a role in the impairment of all stages of sexual performance. The prolactin elevation associated with dopamine blockade interferes with erection as well as with other aspects of sexual performance in a dose dependent manner. Also some antipsychotics induce noradrenergic blockade, which is associated with disturbances in ejaculation and possibly lubrication. In addition serotonergic, histaminergic and hormonal effects contribute to the actual sexual performance. The aim of this paper is to depict the mechanisms underlying the sexual dysfunction associated with antipsychotic treatment.

**key words:** antipsychotic drugs, sexual dysfunction, schizophrenia

U znaczącego odsetka pacjentów chorujących na schizofrenię występują zaburzenia seksualne będące efektem samej choroby czy też leczenia przeciwpsychotycznego. W przypadku schizofrenii zaburzenia te

wiążą się bezpośrednio z chorobą związaną z występowaniem objawów psychotycznych, z upośledzeniem w zakresie pełnionych funkcji społecznych, z czynnikami psychologicznymi, społecznymi oraz z prowadzonym leczeniem przeciwpsychotycznym [1, 2]. Istotnym czynnikiem przyczyniającym się do występowania zaburzeń seksualnych jest również współistnienie zaburzeń somatycznych oraz psychicznych, na przykład w grupie pacjentów z podwójną

Adres do korespondencji: lek. Wiesław Jerzy Cubala  
Klinika Chorób Psychiczych i Zaburzeń Nerwicowych,  
Akademia Medyczna w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel.: (0 58) 349 26 50

diagnozą. Wyniki badań naturalistycznych wskazują, że schizofrenia wiąże się z zaburzeniami popędu seksualnego, zmniejszeniem częstości podejmowanych stosunków seksualnych oraz utratą satysfakcji ze stosunku seksualnego, co dotyczy w równym stopniu kobiet oraz mężczyzn w odniesieniu do populacji osób zdrowych [3].

Stosowanie wielu klasycznych oraz atypowych leków przeciwpsychotycznych wiąże się z występowaniem zaburzeń seksualnych, obejmując zmniejszenie popędu seksualnego, zaburzenia wzwodu, anorgazmię, wytrysk opóźniony, wytrysk wsteczny, oligomenorrheę oraz amenorrheę. W zakresie działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych, obejmujących zaburzenia seksualne, nie obserwuje się rozwoju tolerancji. Wyniki nielicznych badań poświęconych zaburzeniom seksualnym w schizofrenii sugerują, że leki przeciwpsychotyczne różnią się między sobą w odniesieniu do nasilenia i typu występujących zaburzeń seksualnych [4–7].

#### **Rozpowszechnienie występowania zaburzeń seksualnych związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym w schizofrenii**

Ocena rozpowszechnienia zaburzeń seksualnych w schizofrenii jest złożona, ponieważ na ich występowanie wpływa choroba podstawowa i percepcja społeczna chorych na schizofrenię [8]. Ponadto istnieje niewiele prac oceniających wpływ leków przeciwpsychotycznych na występowanie zaburzeń seksualnych [9, 10]. Wyniki badań wskazują, że pacjenci rzadko zgłaszają lekarzom zaburzenia seksualne związane z prowadzonym leczeniem, co w połączeniu z procedurą prowadzonych badań klinicznych, opartą na samodzielnym raportowaniu działań niepożądanych, prowadzi do zaniżenia liczby tych zaburzeń. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii przez *The National Schizophrenia Fellowship* wśród 2000 pacjentów zaburzenia seksualne były wymieniane przez chorych jako najbardziej kłopotliwe [10], a jednocześnie tylko 10% pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi spontanicznie podaje występowanie zaburzeń seksualnych w wywiadzie dotyczącym działań niepożądanych leczenia [11]. W badaniach opartych na szczegółowych ustrukturyzowanych kwestionariuszach odsetek zaburzeń seksualnych związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym wynosi 30–60% [4, 7, 12], z czego obniżenie popędu seksualnego obserwowano aż u 37% kobiet i mężczyzn, a zaburzenia orgazmu — u 19% kobiet i 16% mężczyzn [7, 13]. Działania niepożądane stosowanego leczenia, obejmujące funkcje seksualne w trakcie długotrwałej

terapii przeciwpsychotycznej, nie mają tendencji do zmniejszania swojego nasilenia [5, 13]. W badaniu porównawczym obejmującym grupy pacjentów ambulatoryjnych, u których przewlekłe stosowano leczenie psychotropowe, zaburzenia seksualne występowały u 57% pacjentów stosujących leki przeciwpsychotyczne w stosunku do 10% osób stosujących leki przeciwdepresyjne i 31% przyjmujących lit [14].

Z drugiej strony w badaniach stwierdzono, że dla 80% chorych na schizofrenię seksualność i związane z nią zaburzenia są istotnym elementem ich życia, a aż 68% pacjentów wskazuje na znaczące zaburzenie funkcjonowania seksualnego [15].

Zarówno sama choroba, jak i leczenie przeciwpsychotyczne wiążą się z zaburzoną funkcjonalnością seksualną. W badaniu obejmującym 122 mężczyzn (20 chorowało na schizofrenię i nie otrzymywało leczenia przeciwpsychotycznego, 51 pacjentom ze schizofrenią podawano klasyczne leki przeciwpsychotyczne w postaci *depot*, a 51 mężczyzn było zdrowych i stanowiło grupę kontrolną) wykazano, że w obu grupach chorych na schizofrenię zaburzenia seksualne występowały znacząco częściej. W grupie otrzymującej leczenie farmakologiczne najczęściej stwierdzano zaburzenia wzwodu i orgazmu. W obu grupach chorych występowało obniżenie popędu seksualnego, jednak w grupie chorych nieotrzymujących leczenia przeciwpsychotycznego najwyraźniejszym zjawiskiem było zmniejszenie się ilości marzeń o treści seksualnej. Chorzy otrzymujący leczenie przeciwpsychotyczne zgłaszali głównie zaburzenia związane bezpośrednio z funkcjami seksualnymi. We wnioskach zawartych w cytowanej pracy autorzy postulują, że włączenie leczenia przeciwpsychotycznego wiąże się z powrotem popędu seksualnego z jednoczesnym upośledzeniem funkcji seksualnych w zakresie wzwodu, przeżywania orgazmu oraz obniżenia satysfakcji ze stosunku [1].

W badaniach oceniających występowanie zaburzeń seksualnych w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego szczególne miejsce zajmuje kłozapina, która jest zarówno atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, jak i, w związku z odmiennym profilem farmakodynamicznym, wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia polekowych objawów pozapiramidowych oraz obserwowanym w trakcie leczenia tylko nieznacznym wzrostem stężenia prolaktyny. W nielicznych badaniach wykazano, że zastosowanie kłozapiny wiąże się ze zmniejszoną częstością oraz mniejszym nasileniem występowania zaburzeń seksualnych, co jest szczególnie widoczne w próbie długookresowej, podczas leczenia podtrzymującego [16]. Wyniki te są jednak niejednoznaczne, ponieważ w 6-tygodniowym badaniu

**Tabela 1.** Powinowactwo wybranych leków przeciwpsychotycznych względem wybranych układów neuroprzebieżników [20, 21]**Table 1.** Affinity of selected antipsychotics to different neurotransmitter systems

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	5HT <sub>2A</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
Chlorpromazyna		++	++	+++		+++	+
Klozapina	+	+	++	+	+	++	+
Haloperidol		+++	+	+		0	0
Olanzapina	++	++	+++	++	+	++	
Pimozyd		+++	+	+		0	0
Kwetiapina	0	+	+	+	+	+	0
Risperidon		+++	++++	+++	++	++	
Sertindol	++	+++	+++	+++	+	0	0
Tiorydazyna		++	++	+++		++	+
Ziprasidon	++	+++	+++	++	0		

Powinowactwo względem receptora: + — niskie; ++ — umiarkowane; +++ — wysokie; ++++ — bardzo wysokie; 0 — brak

porównującym klozapinę z haloperidolem nie wykazano różnicy między dwoma lekami w zakresie częstości obserwowanych zaburzeń seksualnych [17] i nie można jednoznacznie stwierdzić, że klasyczne leki przeciwpsychotyczne wiążą się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń seksualnych w stosunku do atypowych leków przeciwpsychotycznych.

#### Biologiczne mechanizmy związane z działaniami niepożądanymi leków przeciwpsychotycznych w sferze seksualnej w schizofrenii

Biologiczne mechanizmy leżące u podłoża funkcji seksualnych człowieka są złożone, a ich regulacja odbywa się za pomocą neuroprzebieżników, hormonów oraz neuropeptydów. Można zatem przyjąć, że w warunkach fizjologicznych stymulująco na funkcje seksualne człowieka działają dopamina, noradrenalina, acetylocholina, histamina, testosteron, estrogeny (kobiety), gonadoliberyny (GnRF, *gonadotropin-releasing factor*), oksytocyna, wazopresyna, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), NO. Działanie to jest równoważone hamującym wpływem serotoniny, GABA, estrogenów (mężczyźni), progesteronu i prolaktyny [18].

Dotychczas nie zbadano dokładnie patomechanizmów leżących u podstawy dysfunkcji seksualnych związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym [19]. Leki przeciwpsychotyczne wykazują szerokie spektrum powinowactwa względem różnych układów neuroprzebieżników zarówno w obrębie ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Powinowactwo do układu dopaminergicznego wykazują wszystkie leki

przeciwpsychotyczne, jednak w zakresie powinowactwa serotonergicznego, noradrenergicznego, cholinergicznego oraz histaminergicznego działanie leków przeciwpsychotycznych różni się między sobą istotnie [20, 21] (tab. 1). Wiele właściwości farmakodynamicznych leków przeciwpsychotycznych można wiązać z obserwowanymi polekowymi zaburzeniami seksualnymi [6, 12, 19,22] (tab. 2).

Antagonizm względem układu dopaminergicznego wykazują wszystkie leki przeciwpsychotyczne. Dopamina jest kluczowym neuroprzebieżnikiem odpowiadającym za percepcję motywacji, nagrody i kary. W kategoriach faz cyklu odpowiedzi seksualnej rolę motywacji pełnią fazy pożądania oraz podniecenia, a nagrodę stanowi faza orgazmu. W badaniach przeprowadzonych na ludziach oraz na modelach zwierzęcych wykazano, że nasilenie przebieżnictwa dopaminergicznego nasila fazy pożądania i orgazmu [23–25]. Układ dopaminergiczny jest zaangażowany w aż dwie z czterech faz cyklu odpowiedzi seksualnej (podniecenie oraz orgazm). Antagonizm względem układu dopaminergicznego powoduje wiele zaburzeń seksualnych, z których najczęściej występuje utrata popędu seksualnego, zaburzenia wzwodu oraz zaburzenia orgazmu, związane z niemożnością przeżywania orgazmu, bolesnym orgazmem lub obniżeniem jego jakości [24]. Dopamina jest również tonycznym inhibitorem wydzielania prolaktyny. Wtórnie w przypadku działania antagonistycznego względem układu dopaminergicznego obserwuje się wzrost stężenia prolaktyny w osoczu, związany ze względnym powinowactwem leku przeciwpsychotycznego wobec układu dopaminergicznego, a wielkość tego wzrostu jest po-

**Tabela 2.** Mechanizmy zaangażowane w występowanie polekowych zaburzeń seksualnych w trakcie stosowania leków przeciwpsychotycznych [12, 50]**Table 2.** Mechanisms involved in drug-induced sexual dysfunctions during antipsychotic treatment

Mechanizm	Popęd seksualny	Erekcja/ /lubrykacja pochwy	Orgazm	Ejakulacja
Blokada układu cholinergicznego (M)		↓ (?) Priapizm (?)		
Blokada układu dopaminergicznego (D)	↓	↓ (?)	↓	(?)
Blokada układu histaminergicznego (H)	↓			
Blokada układu adrenergicznego ( $\alpha_1$ )		Priapizm (?)		↓
Blokada układu adrenergicznego ( $\alpha_2$ )		↑ (?)		↑ (?)
Blokada układu serotonergicznego (5HT <sub>2A</sub> )	(?)			(?)
Wzrost stężenia prolaktyny w osoczu	↓	↓	↑ (?)	↓ (?)
Obniżenie stężenia hormonu luteinizującego w osoczu	↓	(?)	(?)	(?)

? — możliwy wpływ na funkcje seksualne

średnią miarą blokady dopaminergicznej [5, 26–31]. W konsekwencji dochodzi do hiperprolaktynemii oraz związanych z nią mlekotoku, ginekomastii, obniżenia tempa spermatogenezy, wystąpienia zaburzeń miesiączkowania oraz obniżenia popędu seksualnego, zaburzeń wzdru i ejakulacji [2, 5, 18]. Wtórnie dochodzi również do obniżenia stężenia testosteronu w osoczu, co bezpośrednio wpływa na funkcje seksualne zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Warto również dodać, że przewlekła hiperprolaktynemia upośledza wszystkie fazy cyklu odpowiedzi seksualnej bez względu na stężenie hormonów steroidowych [32]. Ta obserwacja jest zgodna z pracami, w których wykazano, że stężenie prolaktyny w osoczu wzrasta w trakcie orgazmu, a zmniejszenie zachowań seksualnych, obserwowane w fazie rozejścia, utrzymuje się tak długo, jak długo pozostaje podwyższone stężenie prolaktyny [33, 34]. W badaniach stwierdzono, że wielkość polekowego wzrostu stężenia prolaktyny w osoczu koreluje bezpośrednio z nasileniem zaburzeń seksualnych u mężczyzn [5, 6, 35], a stosowanie leków przeciwpsychotycznych, związanych z wysokim ryzykiem wystąpienia hiperprolaktynemii, wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń seksualnych w stosunku do tych leków, których stosowanie nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperprolaktynemii, jak klozapina lub kwetiapina [36, 37]. Uwalnianie prolaktyny

wiąże się również z aktywnością układu serotonergicznego, najprawdopodobniej z aktywacją receptorów 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2C</sub> [38], a blokada układu serotonergicznego wiąże się ze wzrostem stężenia prolaktyny. Opis mechanizmów przekazywania serotonergicznego na funkcje seksualne jest złożony, niejednoznaczny, a czasem nawet przeciwstawny, co wiąże się z różnorodnością receptorów postsynaptycznych i ich niekiedy przeciwnymi działaniami. Aktywacja układu serotonergicznego wpływa hamująco na funkcje seksualne na drodze ośrodkowej aktywacji postsynaptycznych receptorów 5HT<sub>2A</sub> oraz 5HT<sub>2C</sub>. Jednocześnie, aktywacja presynaptycznego autoreceptora 5HT<sub>1A</sub> wzmacnia aktywność seksualną, zmniejszając sekrecję serotoniny z zakończeń nerwowych [39]. Obserwacje te korespondują z hipotezą, dotyczącą czynnościowej opozycji układów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub>. Niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne (tab. 1) są antagonistami receptorów 5HT<sub>2</sub>, co klinicznie powinno się objawiać mniejszym nasileniem polekowych zaburzeń seksualnych. Mechanizm ten wiąże się z tym, że pobudzenie receptorów 5HT<sub>2</sub> może hamować aktywność dopaminergiczną [18]. Mechanizm ten, obok hiperprolaktynemii, należy również rozważyć przy wyborze leku przeciwpsychotycznego pod kątem ryzyka wystąpienia polekowych zaburzeń seksualnych [40]. Rozważając wpływ leków przeciwpsychotycznych na

układy noradrenergiczny i cholinergiczny, należy rozróżnić efekty obwodowe i ośrodkowe ich działania, które często są trudne do jednoznacznego określenia w kontekście obserwowanych zaburzeń seksualnych u osób leczonych tymi preparatami. Ośrodkowa stymulacja  $\alpha_1$ -adrenergiczna nasila fazę podniecenia, jednak obwodowa stymulacja receptora  $\alpha_1$  hamuje erekcję. Rola ośrodkowych receptorów  $\beta$  w fazach cyklu odpowiedzi seksualnej jest niejednoznaczna. Obwodowa czynność układu adrenergicznego łączy się z występowaniem zaburzeń wzwodu, zaburzeń lubrykacji pochwy oraz zaburzeń ejakulacji. Mechanizmem powodującym wzwód prącia jest rozszerzenie naczyń tętniczych i napływ krwi do ciał jamistych, spowodowany względną czynnościową przewagą aktywacji  $\beta_2$ -adrenergicznej nad hamowaniem  $\alpha_1$ -adrenergicznym, wyrażające dominację układu przywspółczulnego nad współczulnym, a obserwowane przypadki priapizmu poneuroleptycznego w trakcie leczenia tiorydazyną lub chlorpromazyną prawdopodobnie mają swoje wyjaśnienie w wywieranym przez te leki antagonizmie  $\alpha_1$ -adrenergicznym. Podobnie obwodowy efekt blokady  $\alpha_1$ -adrenergicznej, wywołujący obniżenie napięcia skurczu zwieracza wewnętrznego cewki moczowej podczas wytrysku, można powiązać z obserwowanymi zaburzeniami wytrysku w postaci wytrysków wstecznych oraz obniżonej objętości ejakulatu [39].

Stosowanie leków przeciwpsychotycznych, charakteryzujących się obwodowym antagonizmem  $\alpha_1$ -adrenergicznym, jak tiorydazyna lub sertindol, wiąże się z ryzykiem wystąpienia priapizmu prącia lub techtaczkii oraz zaburzeń ejakulacji w postaci obniżonej objętości ejakulatu [39]. Istnieją doniesienia dotyczące występowania orgazmów bezwytryskowych u pacjentów leczonych sertindolem, których występowanie wiąże się z obwodowym antagonizmem  $\alpha_1$ -adrenergicznym tego leku [41] i mechanizm ten jest łączony bezpośrednio z wpływem na objętość ejakulatu [19]. Zastosowanie tiorydazyny, wykazującej wysokie powinowactwo względem receptora  $\alpha_1$ , wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wytrysków wstecznych oraz obniżonej objętości ejakulatu [42]. Niektóre leki przeciwpsychotyczne wykazują obwodowy antagonizm  $\alpha_2$ -adrenergiczny, który w teorii powinien się wiązać z działaniem promującym wystąpienie wzwodu [43–45]. Mechanizm ten jest jednak słabo zbadany, a nieliczne doniesienia kliniczne nie potwierdzają tej tezy. Obwodowy antagonizm  $\alpha_1$ -adrenergiczny związany z zaburzeniami wzwodu, zaburzeniami lubrykacji pochwy oraz zaburzeniami ejakulacji częściowo równoważy efekt cholinergiczny stosowanych leków prze-

ciwpsychotycznych, co objawia się wpływem poszczególnych preparatów na występowanie zaburzeń wzwodu, od braku wzwodu do wystąpienia priapizmu, oraz wpływem na zaburzenia ejakulacji. Mechanizmy cholinergiczne pozostają jednak wciąż słabo poznane w kontekście funkcji seksualnych, a doniesienia dotyczące stymulującej roli acetylocholino dotyczą głównie kobiet [39]. Wydaje się jednak, że układ cholinergiczny ośrodkowo warunkuje wystąpienie faz podniecenia i orgazmu, wywierając równocześnie obwodowo zniesienie efektu stymulacji  $\alpha_1$ -adrenergicznej na efekty genitalne i promując względną przewagę układu przywspółczulnego nad współczulnym, co umożliwia wystąpienie wzwodu.

Wiele leków przeciwpsychotycznych ma działanie sedatywne, związane z antagonizmem względem receptora  $H_1$ . Efekt ten, mimo że jest niespecyficzny, wpływa bezpośrednio na aktywność seksualną [21]. Podobny niespecyficzny mechanizm upośledzający funkcje seksualne w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego wiąże się z występowaniem polekowych objawów pozapiramidowych oraz przyrostu masy ciała [46].

W nielicznych pracach postuluje się również wpływ niektórych leków przeciwpsychotycznych na obniżenie stężenia hormonu luteinizującego w osoczu, którego wysokie stężenie wiąże się z niezaburzoną funkcjonowaniem seksualnym [47]. Zależność taką wykazano u pacjentów leczonych chlorpromazyną, zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn. Postulowany jest tu mechanizm związany z blokadą układu dopaminergicznego oraz noradrenergicznego przez chlorpromazynę [48, 49]. Obecnie wiadomo, że wraz ze wzrostem stężenia prolaktyny w osoczu spada stężenie hormonu luteinizującego, a następnie obniża się stężenie osoczowe testosteronu [12].

### Podsumowanie

Związek patogenetyczny między schizofrenią a występującymi zaburzeniami seksualnymi ma charakter złożony i obustronny. Dotyczy on zarówno warstwy psychologicznej, jak i biologicznej. W występowaniu zaburzeń seksualnych w schizofrenii na szczególną uwagę zasługuje analiza mechanizmów działania leków przeciwpsychotycznych stosowanych w jej terapii.

Częstość zaburzeń seksualnych spowodowanych działaniem niepożądanym przyjmowanych leków przeciwpsychotycznych w grupie chorych na schizofrenię wydaje się obecnie niedoszacowana, ilość danych na ten temat jest w dalszym ciągu zbyt mała. Badania pokazują, że niepożądane działania polekowe w sferze seksualnej wiążą się z profilem farmakodynamicz-

nym stosowanego leku, który w tym kontekście należy również uwzględnić przy podejmowaniu decyzji na temat wyboru stosowanego leczenia.

Zaburzenia seksualne związane z leczeniem przeciwpsychotycznym bezpośrednio wpływają na jakość prowadzonego leczenia, szczególnie w perspektywie dłu-

gookresowego stosowania leków. Problem występowania dysfunkcji seksualnych wpływa na jakość współpracy terapeutycznej (*compliance*), która ma kluczowe znaczenie w leczeniu schizofrenii [18, 51], a pomijanie tego istotnego składnika życia popędowego człowieka może skutkować obniżoną skutecznością leczenia.

### Streszczenie

*Wielu pacjentów chorujących na schizofrenię cierpi z powodu zaburzeń seksualnych i endokrynologicznych związanych z przyjmowanymi lekami. Według badań kwestionariuszowych 40–60% pacjentów zgłasza zaburzenia seksualne. Zaburzenia seksualne u pacjentów ze schizofrenia mogą być związane z samą chorobą, zaburzeniami somatycznymi, czynnikami psychospołecznymi, jak również ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Zaburzenia seksualne takie jak: spadek libido, zaburzenia erekcji, anorgazmia, opóźniona lub wsteczna ejakulacja, zaburzenia miesiączkowania (oligo-, amenorrhea) związane są ze stosowaniem zarówno klasycznych jak i atypowych neuroleptyków. We współczesnym piśmiennictwie nie ma zbyt wielu informacji dotyczących badań nad intensywnością i jakością życia seksualnego chorych na schizofrenię. Ograniczona ilość danych wskazuje, że niektóre leki przeciwpsychotyczne często powodują działania niepożądane z zakresu funkcji seksualnych, ale brak jest badań porównawczych. Mechanizmy powodujące działania niepożądane w postaci dysfunkcji seksualnych zostały częściowo poznane. Do wystąpienia zaburzeń seksualnych może się przyczynić kilka mechanizmów. Wydaje się, że dopamina odgrywa rolę w prawie wszystkich aspektach zachowań seksualnych a leki przeciwpsychotyczne blokujące jej działanie mają udział w upośledzaniu prawie wszystkich etapów aktu seksualnego. Podwyższone stężenie prolaktyny w połączeniu z blokowaniem działania dopaminy zaburza mechanizm erekcji, podobnie jak innych aspektów aktywności seksualnej, w sposób zależny od dawki. Niektóre neuroleptyki blokują działanie adrenergiczne, co związane jest z zaburzeniami ejakulacji i prawdopodobnie także lubrykacji. Działanie serotonergiczne, histaminergiczne i efekty hormonalne, również mają wpływ na funkcje seksualne. Celem tej pracy jest przedstawienie mechanizmów leżących u podstaw zaburzeń funkcji seksualnych związanych z leczeniem przeciwpsychotycznym.*

**słowa kluczowe:** leki przeciwpsychotyczne, zaburzenia seksualne, schizofrenia

### PIŚMIENICTWO

1. Aizenberg D., Zemishlany Z., Dorfman-Etrog P., Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56: 137–141.
2. Dickson R.A., Glazer W.M. Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr. Res.* 1999; 35 (supl.): S75–S86.
3. Lyketsos G.C., Sakka P., Mailis A. The sexual adjustment of chronic schizophrenics: A preliminary study. *Br. J. of Psychiatry* 1983; 143: 376–382.
4. Dickson R.A., Glazer W.M., Violato C. A computerized self-report questionnaire for assessing sexual functioning in psychotic patients: The DGSF. *Schizophr. Res.* 2001; 49 (supl. 1): 283.
5. Ghadirian A.M., Chouinard G., Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1982; 170: 463–467.
6. Segraves R.T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 275–284.
7. Sullivan G., Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp. Community Psychiatry* 1990; 41: 1238–1241.
8. Nestoros J.N., Lehmann H.E., Ban T.A. Sexual behavior of the male schizophrenic: the impact of illness and medications. *Archives of Sexual behavior* 1981; 41: 421–442.
9. Finn S.E., Baily J.M., Schultz R.T., Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychiat. Med.* 1990; 35: 843–848.
10. Smith S.M., O'Keane V., Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br. J. of Psychiatry* 2002; 181: 49–55.
11. Knegtering H., Blijd C., Boks M.P.M. Sexual dysfunctions and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine. *Schizophr. Res.* 1999; 36: 355–356.
12. Knegtering R., van der Moolen A., Castelein S., Kluiters H., van den Bosch R. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28; S2: 109–123.
13. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in psychotic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1987; 334 (supl.): 1–100.
14. Pfeiffer W., Kockott G., Fischl B., Schleuning G. Unerwünschte Wirkungen psychopharmakologischer Langzeittherapie auf die sexuellen Funktionen. *Psychiatr. Prax.* 1991; 18: 92–98.
15. Buddeberg C., Furrer H., Limbacher B. Sexuelle Schwierigkeiten ambulant behandelter Schizophrener. *Psychiatrische Praxis.* 1988; 15: 187–191.
16. Aizenberg D., Modai I., Landa A., Gil-Ad I., Weizman A. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62 (7): 541–544.

17. Hummer M., Kemmler G., Kurz M., Kurzhäler I., Oberbauer H., Fleischhacker W.W. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1999; 4: 631–633.
18. Rzewuska M. Zaburzenia seksualne wywołane przez leki przeciwdepresyjne. *Metody postępowania*. Via Medica, Gdańsk 2004.
19. Meston C.M., Frohlich P.F. The neurobiology of sexual functioning. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 1012–1030.
20. Leysen J.E. Review of neuroleptic receptors: specificity and multiplicity of in vitro binding related to pharmacological activity in *Clinical Pharmacology*. W: Usdin E., Dahl S.G., Gram L.F., Lingjaerde O. Macmillan (red.). *Psychiatry: Neuroleptic and Antidepressant Research*, London 1981.
21. Leysen J.E., Janssen P.M.F., Heylen L. i wsp. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int. J. Psychiatry Clin. Prac.* 2000; 2: 503–517.
22. Meston C.M., Gorzalka B.B. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J. of Psychoactive Drugs* 1992; 24 (1): 1–40.
23. Fibiger H.C., Nomikos G.G., Pfau J.G., Damsma G. Sexual behavior, mesolimbic dopamine. *Clin. Neuropharmacol.* 1992; 15 (supl. 1): 566A–567A.
24. Giuliano F., Allard J. Dopamine and sexual function. *Int. J. Impot. Res.* 2001; 13: S18–S28.
25. Pfau J.G., Damsma G., Wenkstern D., Fibiger H.C. Sexual activity increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of female rats. *Brain. Res.* 1995; 693 (1–2): 21–30.
26. Alexiadis M., Whitehorn D., Woodley H., Kopala L. Prolactin elevation with Quetiapine. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1608–1609.
27. Kaneda Y. Effects of risperidone on gonadal axis hormones in schizophrenia. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35 (12): 1523–1527.
28. Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. i wsp. 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155 (7): 921–928.
29. Kapur S., Zipursky R., Jones C., Shammi C.S., Remington G., Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57 (6): 553–559.
30. Kapur S., Roy P., Daskalakis J., Remington G., Zipursky R. Increased dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158 (2): 311–314.
31. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D<sub>2</sub> receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158 (3): 360–369.
32. Rinieris P., Hatzimanolis J., Markianos M., Stefanis C. Effects of treatment with various doses of haloperidol on the pituitary-gonadal axis in male schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* 1989; 22: 146–149.
33. Exton N.G., Truong T.C., Exton M.S. Neuroendocrine response to film-induced sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25 (2): 187–199.
34. Haake P., Exton M.S., Haverkamp J. i wsp. Absence of orgasm-induced prolactin secretion in a healthy multi-orgasmic male subject. *Int. J. Impot. Res.* 2002; 14 (2): 133–135.
35. Burke M.A., McEvoy J.P., Ritchie J.C. A pilot study of a structured interview addressing sexual functioning in men with schizophrenia. *Biological. Psychiatry* 1994; 35: 32–35.
36. Kim K.S., Pae C.U., Chae J.H. i wsp. Effects of olanzapine on prolactin levels of female patients with schizophrenia treated with risperidone. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63 (5): 408–413.
37. Knegtering H., Castelein S., Linde van der J., Bous J. Sexual dysfunctions and antipsychotics. *Schizophr. Res.* 2002; 53 (3): 167.
38. Saller C.F., Czupryna M.J., Salama A.I. 5-HT<sub>2</sub> receptor-blockade by ICI 169,39 and other 5-HT<sub>2</sub> antagonists modulates the effects of D<sub>2</sub> Dopamine receptor blockade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253: 1162–1170.
39. Kuczyński W., Rzewuska M., Luks M. Wpływ leków przeciwpsychotycznych na funkcje seksualne. *Seksuologia Polska* 2003; 1: 23–29.
40. Haddad P., Dursun S., Deakin B. Adverse syndromes and psychiatric drugs. *A clinical guide*. OUP, Oxford 2004.
41. Kammen van D.P., McEvoy J.P., Targum S.D., Kardatzke D., Seebree T.B. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 168–175.
42. Pollack M.H., Reiter S., Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int. J. Psychiat. Med.* 1992; 22: 305–327.
43. Linnankoski I., Gronroos M., Carlson S., Pertovaara A. Increased sexual behavior in male *Macaca artoidea* monkeys produced by atipamezole, a selective alpha-2-adrenoceptor antagonist. *Pharm. Biochemistry and Beh.* 1992; 42 (1): 197–200.
44. Smith E.R., Lee R.L., Schur S.L., Davidson J.M. Alpha 2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior: II. Erectile and ejaculatory reflexes. *Physiology and Behavior* 1987; 41 (1): 15–19.
45. Tallentire D., McRae G., Spedding M., Clark R., Vickery B. Modulation of sexual behavior in the rat by a potent and selective alpha-2 adrenoceptor antagonist, delequamine (RS-15385-197). *Br. J. Pharmacology* 1999; 118 (1): 63–72.
46. Baldwin D.S., Britwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function. *Prim. Care Psychiatr.* 1997; 3: 115–123.
47. Arato M., Erdos A., Polgar M. Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmacol.* 1979; 12: 426–431.
48. Rinieris P., Hatzimanolis J., Markianos M., Stefanis C. Effects of 4 weeks treatment with chlorpromazine and/or trihexyphenidyl on the pituitary-gonadal axis in male paranoid schizophrenics. *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 1988; 237: 189–193.
49. Praag van H.M., Korf J. Biochemical research into psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1975; 51: 268–284.
50. Marzani-Nissen G., Clayton A. Zaburzenia seksualne w depresji. *WPA Bulletin on Depression* 2004; 9: 3–7.
51. Perkins D.O. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 1121–1128.