

*Wojciech Kuczyński, Małgorzata Rzewuska,
Małgorzata Luks, Agnieszka Ziolkowska*

Zaburzenia seksualne u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Praca jest przeglądem piśmiennictwa dotyczącego przyczyn, mechanizmów powstawania, charakteru, częstości występowania oraz metod oceny i terapii zaburzeń seksualnych u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami.

Summary

This paper is a review of cause, mechanisms, prevalence, methods of assessment and therapy of sexual dysfunctions in antipsychotic-treated schizophrenic patients.

Wstęp. Znaczenie problemu

O niekorzystnym wpływie neuroleptyków na czynności seksualne przekonano się wkrótce po ich wprowadzeniu do lecznictwa. Dotychczasowa wiedza na ten temat opierała się głównie na indywidualnych obserwacjach klinicznych i doniesieniach kazuistycznych (bodaj najwięcej z nich dotyczyło tiorydazyny), przy niedostatku badań kontrolowanych. Problem ten pomija się często do dziś także w praktyce klinicznej, choć wywiad dotyczący funkcji seksualnych powinien być stałym elementem badania psychiatrycznego. Znaczenie poziomu funkcjonowania seksualnego chorego na schizofrenię wynika z jego wpływu na jakość życia, samopoczucie, samoocenę, stosunek do przyjmowanego leku, a zatem prawdopodobnie także na gotowość do współpracy w leczeniu. Przekonują o tym wyniki badania (Finn i wsp. 1990, tab. 1), w którym chorym leczonym (3 kobiety i 38 mężczyzn) przedstawiono listę dziesiętnastu objawów schizofrenii i dwudziestu działań niepożądanych neuroleptyków, z prośbą o ocenę ich uciążliwości (w skali punktów od 1 do 5). Listę najbardziej przykrych, zdaniem pacjentów, objawów otwierają impotencja i ból przy oddawaniu moczu (po 4.5 punktu); kolejne miejsca zajmują urojenia prześladowcze (4.35 punktu) i oddziaływania (4.25 punktu) oraz zaburzenia wytrysku nasienia – bolesność lub zahamowanie (4.0 punktu).

Seksualność człowieka jest zjawiskiem złożonym, uwarunkowanym czynnikami biologicznymi i psychologicznymi. Próby jej oceny nie są łatwe, ze

Tabela 1. Uciążliwość objawów choroby oraz zaburzeń seksualnych w ocenie pacjentów (Finn i wsp. 1990)

	częstość (% pacjentów)	średnia ocena (max 5 pkt)
objawy		
urojenia prześladowcze	66	4,34
urojenia oddziaływania	20	4,25
działania niepożądane		
impotencja	34	4,5
bolesne oddawanie moczu	12	4,5
zahamowane/bolesne ejakulacje	12	4,0

badano 17 innych objawów i 17 innych działań niepożądanych, we wszystkich ocena poniżej 4

względu na intymny charakter problemu, opór pacjentów przed spontanicznym zgłaszaniem zaburzeń, tendencję do pomijania problemu przez lekarzy, trudność pomiaru większości jej parametrów, a w odniesieniu do chorych na schizofrenię, ze względu na trudność oddzielenia działań niepożądanych leków od zaburzeń związanych z samą chorobą. W badaniach ze względów metodologicznych seksualność człowieka sprowadza się do kilku płaszczyzn. Są to: popęd (libido), psychiczne i fizjologiczne (lubrykacja/erekcja) reakcje podniecenia, orgazm i wytrysk nasienia, utrzymanie prawidłowych cykli menstruacyjnych i płodności, utrzymanie satysfakcjonujących związków interpersonalnych oraz pozytywnej samooceny.

Zaburzenia mogą dotyczyć każdej z wymienionych sfer i najczęściej ujawniają się jako: obniżenie lub podwyższenie libido; zmniejszona lubrykacja, zmniejszona/zniesiona zdolność osiągnięcia lub/i utrzymania wzwodu albo priapizm; skrócenie/wydłużenie czasu bądź całkowita niemożność osiągnięcia orgazmu/wytrysku; dyspareunia/bolesna erekcja i orgazm; mlekotok, zaburzenia regularności, obfitości miesiączkowania, zatrzymanie miesiączki, bezpłodność.

Przyczyny zaburzeń seksualnych

Rozpoznając dysfunkcje seksualne w każdym przypadku należy rozważyć wpływ różnych czynników etiologicznych, przede wszystkim: 1) chorób somatycznych (cukrzyca, miażdżyca, choroby serca, nadciśnienie, niewydolność nerek lub wątroby, stwardnienie rozsiane, urazy rdzenia, operacje np. w obrębie miednicy mniejszej, prostatektomia); 2) leków ogólnych (rozszerzające naczynia, nasercowe, przeciwnadciśnieniowe: diuretyki, beta-blokery, antagoniści kanałów wapniowych, inhibitory ACE, hypoglikemizujące, antagoniści rec.H2, hormony, niesterydowe leki przeciwzapalne); 3) używania substancji psychoaktywnych: (heroina, kokaina, alkohol, tytoń, kawa); 4) czynników psychologicznych.

U chorych na schizofrenię leczonych, dodatkowo trzeba brać pod uwagę wpływ schorzenia podstawowego i stosowanych leków psychotropowych. Należy więc ocenić funkcjonowanie seksualne w okresie przedchorobowym, a także w czasie od zachorowania do włączenia leków psychotropowych i po podjęciu leczenia, jak też w podczas zaostrzenia psychotycznego oraz w okresie wolnym od ostrych objawów psychotycznych.

W ocenie potencjalnych skutków stosowania leków psychotropowych pomocne mogą okazać się publikacje, takie jak lista leków wywołujących zaburzenia erekcji opublikowana w *International Drug Therapy Newsletter* z czerwca 1999 r. Znalazły się na niej:

- 1) klasyczne neuroleptyki, np. fenotiazyny, tioksanteny, butyrofenony, difenylpiperidyny, dibenzoksazepiny, dihydroindolony i benzamidy.
- 2) atypowe leki przeciwpsychotyczne: „prawdopodobniej rzadziej zaburzają erekcję niż klasyczne”.
- 3) leki przeciwdepresyjne: trójpierścieniowe, inhibitory MAO, z grupy SSRI.
- 4) anksjolityki, np. benzodiazepiny.
- 5) leki nasenne: benzodiazepiny, barbiturany, difenhydramina.
- 6) leki psychostymulujące, np. amfetamina.

Schizofrenia a dysfunkcje seksualne

Wpływ samej schizofrenii na poziom i styl funkcjonowania seksualnego nie został do tej pory dostatecznie zbadany. Wydaje się, że już w okresie przedchorobowym występuje obniżenie zainteresowań i aktywności seksualnej, a im jest ono głębsze, tym bardziej nasilone objawy negatywne, rzadsze objawy wytwórcze i gorsze funkcjonowanie społeczne w późniejszym przebiegu choroby. Zatem z przewlekłym procesem schizofrenicznym o charakterze ubytkowym wiązać można utratę zainteresowań i aktywności seksualnej, podobnie jak ogólne zubożenie zainteresowań i inicjatywy, słabe umiejętności społeczne i anhedonię. Natomiast w okresie ostrej psychozy, wraz z odhamowaniem, dezorganizacją, przeżyciami urojenio- wymi i doznaniem omamowymi, miałyby dochodzić do wzmoczenia popędu seksualnego, z jednoczesnym zaburzeniem możliwości jego prawidłowej realizacji, skutkującym nasileniem masturbacji i dziwacznych praktyk seksualnych. Obserwacje wzmoczonego libido w ostrej fazie psychozy schizofrenicznej, pochodzące głównie z ery przedneuroleptycznej, miałyby pozostawać w zgodzie z dopaminergiczną teorią jej etiopatogenezy, jako że głównym neuroprzekaznikiem aktywującym popęd seksualny jest dopamina.

Aizenberg i wsp. (1995) porównywali poziom funkcjonowania seksualnego mężczyzn zdrowych oraz chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami i nieleczonych, w okresie wolnym od ostrych objawów wytwórczych, stosując ustrukturalizowany wywiad. Autorzy poszukiwali odpowiedzi na pytanie o wpływ schizofrenii oraz wpływ neuroleptyków na funkcje seksualne. Tab. 2 przedstawia wyniki badania. Osoby chore nieleczone, w porównaniu ze zdro-

Tabela 2. Dysfunkcje seksualne u chorych na schizofrenię mężczyzn leczonych i nieleczonych, w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych (Aizenberg i wsp. 1995)

Chorzy na schizofrenię	Nieleczeni	Leczeni
1. Częstość myśli dotyczących seksu	↓↓	NS
2. Maks. czas bez poczucia dyskomfortu z powodu braku seksu	↑	↑↑
3. Częstość odczuwania pożądania	↓↓	↓
4. Stopień nasilenia wzwodów podczas stosunków	↓	↓↓
5. Stopień nasilenia wzwodów podczas onanizowania się	NS	↓↓
6. Łatwość osiągnięcia podniecenia	NS	↓↓
7. Częstość erekcji porannych	NS	NS
8. Częstość stosunków	NS	↓
9. Częstość onanizowania się	↑↑	↑↑
10. Liczba orgazmów w miesiącu	NS	NS
11. Częstość osiągania orgazmu podczas seksu	NS	↓
12. Utrata wzwodu podczas seksu	↑↑	↑↑
13. Nieodczuwanie pożądania seksualnego	↑↑	↑↑
14. Przedwczesny wytrysk	↑	↑
15. Opóźniona ejakulacja	NS	NS
16. Zadowolenie z seksu z partnerką	NS	↓
17. Zadowolenie z własnej sprawności seksualnej	NS	↓↓

pojedyncza strzałka – porównanie z grupą kontrolną,
 podwójna strzałka – porównanie z grupą kontrolną i pozostałą grupą chorych,
 NS – różnica statystycznie nieistotna

wymi, wykazywały niższy poziom pożądania seksualnego (rzadsze myśli o tematyce seksualnej, dłuższy czas abstynencji seksualnej bez uczucia dyskomfortu, rzadsze odczuwanie pożądania) i mniejszą aktywność seksualną (mierzoną częstością stosunków). Chorzy częściej niż zdrowi masturbowali się. Natomiast chorzy leczeni (neuroleptyki klasyczne w formie depot) ujawniali większe zainteresowanie seksem niż nieleczeni, choć mniejsze niż zdrowi, oraz w stosunku do obu pozostałych grup badanych, obniżoną sprawność w postaci zaburzeń podniecenia i erekcji, orgazmu i ejakulacji, a także mniejszą satysfakcję z własnego funkcjonowania. Cytowana praca dostarcza argumentów na poparcie wcześniejszych obserwacji klinicznych, że schizofrenia prowadzi do zmniejszenia zainteresowań, aktywności seksualnej i zdolności wchodzenia w interakcje społeczne, natomiast neuroleptyki, poprawiają niektóre z tych funkcji, ale upośledzają sprawność seksualną.

Mechanizmy wywoływania zaburzeń seksualnych przez neuroleptyki

Leki psychotropowe wywierają wpływ na funkcje seksualne w czterech podstawowych mechanizmach: 1) ośrodkowym nieswoistym, np. sedacja prowadząca do obniżenia zainteresowań i aktywności seksualnej; 2) ośrodkowym swoistym, poprzez określone układy neurotransmitterowe OUN, np. blokada dopaminergiczna w podwzgórzu wiodąca do zmniejszenia libido i erekcji; 3) obwodowym,

przez neuroreceptory układu autonomicznego, np. blokada alfa-adrenergiczna odpowiedzialna za rozszerzenie naczyń tętniczych prząca jako przyczyna priapizmu; 4) hormonalnym, np. blokada dopaminergiczna wywołująca hiperprolaktynemię i jej skutki – mlekotok, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia erekcji, obniżenie libido. Większość neuroleptyków wykazuje szerokie spektrum oddziaływań farmakodynamicznych, które wzajemnie nakładają się na siebie, wzmacniają lub osłabiają. Dopiero ich wypadkowa tworzy ostateczny efekt działania danego leku.

Biologia czynności seksualnych

Podstawowym hormonem aktywującym całość zachowań seksualnych u mężczyzn jest testosteron. Ulega on przekształceniu w drodze aromatyzacji do estradiolu, który wpływa na ośrodki mózgu, takie jak pole przedwzrokowe podwzgórza, prawdopodobnie także podtrzymuje aktywność dopaminergiczną w strukturach limbicznych (jądro półleżące). U 15% leczonych neuroleptykami stwierdzono zmiany osoczowych stężeń testosteronu (obniżenie w przypadku tiorydazyny, podwyższenie w przypadku haloperidolu), co może być jedną z przyczyn omawianych zaburzeń (Shiloh i wsp., 2000).

Podobnie stymulującą rolę u kobiet, także za pośrednictwem podwzgórza (jądro brzuszno-przysrodkowe), odgrywa estrogen. Wpływ progesteronu na funkcje seksualne określa się jako modulujący, zależny od aktualnego poziomu estrogenu, przy jego braku – nawet hamujący.

Ośrodkowe wpływy poszczególnych neuroprzekazników tworzą sieć wzajemnie na siebie zachodzących oddziaływań, które w dużym uproszczeniu można przedstawić następująco. Ośrodki podwzgórzowe integrują dane sensoryczne ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, i przesyłają impulsy do struktur śródmózgowia bogatych w neurony dopaminergiczne, takich jak istota czarna, z których projekcje docierają z kolei do struktur limbicznych (ciała migdałowe, jądro półleżące) i striatum, odpowiedzialnych za emocje i aktywność. Dopamina, podstawowy przekaznik tych szlaków, aktywuje libido, erekcję, ejakulację (odwrotnie działa jej niedobór). Wpływ dopaminy polega także na hamowaniu wydzielania prolaktyny. Blokada dopaminergiczna prowadzi do hiperprolaktynemii, która, prawdopodobnie poprzez zwiększenie aktywności GABA i opioidów, hamuje całość zachowań seksualnych, szczególnie libido i erekcję.

Serotonina, głównie przez stymulację receptorów postsynaptycznych 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, hamuje funkcje seksualne, choć efekt jej działania zależy od struktur w których się ono ujawnia. Stymulacja presynaptycznych autoreceptorów 5-HT_{1A}, zmniejszając wydzielanie serotoniny z zakończeń nerwowych, wzmacnia aktywność seksualną.

Noradrenalina, poprzez ośrodkowe receptory alfa-1 zwiększa zdolność podniecenia, poprzez receptory alfa-1 obwodowe hamuje erekcję. Natomiast badania znaczenia receptorów beta przynoszą niejedoznaczne wyniki. Dane na temat stymulującej roli acetylocholiny oraz hamującej roli GABA dotyczą głównie kobiet.

Wśród mechanizmów obwodowych dość dobrze wyjaśniono funkcję układu adrenergicznego w erekcji. Towarzyszy jej względna czynnościowa przewaga układu przywspółczulnego (aktywacja beta-2 adrenergiczna) nad układem współczulnym (hamowanie alfa-1 adrenergiczne), niezbędna do rozszerzenia naczyń tętniczych prącia i napływu krwi do ciał jamistych. Wydaje się, że нефизиologiczne wzmocnienie tego stanu poprzez dodatkowe blokowanie receptorów alfa-1 (np. podanie tiorydazyny, chlorpromazyny), może wyjaśniać mechanizm priapizmu poneuroleptycznego. Jednoczesna blokada cholinergiczna ułatwia wystąpienie tego zaburzenia, ze względu na modulujący i aktywujący wpływ układu cholinergicznego na układ adrenergiczny.

Natomiast działanie sildenafilu opiera się na mechanizmie blokowania fosfodiesterazy 5, co zwiększa aktywność cGMP, potęgując rozszerzenie naczyń i ułatwiając wzwód.

Wzmocnionej aktywacji receptorów alfa-1 przypisuje się rolę w utrzymywaniu skurczu zwieracza wewnętrznego cewki moczowej podczas ejakulacji, jako czynnika zabezpieczającego przed cofaniem się nasienia do pęcherza moczowego. Blokada tych receptorów prowadzi do wstecznej ejakulacji, tłumaczącej, zdaniem części badaczy, poneuroleptyczne zaburzenia wytrysku – jego całkowite zahamowanie lub zmniejszenie objętości ejakulatu.

Podsumowując, aktualna wiedza na temat mechanizmów wywoływania zaburzeń seksualnych przez neuroleptyki wskazuje na istotną rolę blokady dopaminergicznej jako czynnika obniżającego popęd, zdolność do erekcji i ejakulacji, bezpośrednio oraz poprzez hiperprolaktynemię. Także blokada receptorów adrenergicznych alfa-1, a prawdopodobnie również alfa-2 oraz muskarynowych wiązana jest z niektórymi zaburzeniami (zahamowanie ejakulacji, priapizm), choć jej ostateczny rezultat wydaje się w większym stopniu zależeć od umiejscowienia (ośrodkowego, obwodowego) receptorów docelowych, jak też nakładania się innych, „modulujących” oddziaływań receptorowych danego leku. Antyserotonergiczne właściwości atypowych leków przeciwpsychotycznych mogą w pewnym stopniu przeciwdziałać występującym w związku z działaniem antydopaminergicznym zaburzeniom funkcji seksualnych.

Metody oceny zaburzeń seksualnych

Spontaniczne zgłaszanie zaburzeń dotyczących sfery intymnej przez pacjentów pozostaje w dysproporcji do ich rozpowszechnienia. Montejo-Gonzales i wsp. (1997) u osób leczonych selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny wykazali, że wykrywalność tych zaburzeń wzrasta o 44%, gdy lekarz pyta o nie wprost. Fakt ten nakazuje także ostrożność w interpretacji raportów z badań klinicznych nowych leków.

Podstawowym narzędziem oceny funkcji seksualnych jest wywiad.

Przykładem łatwego do zastosowania narzędzia jest Arizońska Skala Doświadczeń Seksualnych (McGahuey i wsp. 1997) (tab. 3), którą autorzy

Tabela 3. Arizońska Skala Doświadczeń Seksualnych
(Arizona Sexual Experiences Scale, McGahuey i wsp. 1997)

ocena od 1 (najlepsze) do 6 (najgorsze funkcjonowanie seksualne)
1. Jak silnie odczuwa Pan/i pożądanie seksualne?
2. Jak łatwo osiąga Pan/i stan podniecenia seksualnego?
3a. (K) Jak łatwo Pani pochwa ulega lubrykacji?
3b. (M) Czy może Pan łatwo osiągnąć i utrzymać wzwód?
4. Jak łatwo może Pan/i osiągnąć orgazm?
5. Czy ocenia Pan/i odczuwanie orgazmu jako satysfakcjonujące?

polecają wypełniać przy każdej wizycie, w celu monitorowania objawów niepożądanych. Badany odpowiada na pięć pytań dotyczących zasadniczych sfer funkcjonowania seksualnego – pożądania, podniecenia i jego fizjologicznych „wykładników” oraz satysfakcji z przeżywania orgazmu. Całkowita rozpiętość punktacji wynosi od 5 do 30, przy czym wynik między 15 a 18 wskazuje na przeciętne funkcjonowanie seksualne.

Inną propozycją jest ustrukturalizowany wywiad do oceny funkcji seksualnych u mężczyzn chorych na schizofrenię – Kwestionariusz Funkcjonowania Seksualnego (Burke i wsp. 1994) (tab. 4). W pierwszej z jego czterech części pacjent odpowiada na pytania dotyczące przeciętnej częstości występowania w okresie ostatnich dwóch lat myśli na temat seksu, częstości erekcji i aktywności w postaci masturbacji, co pozwala na ustalenie podstawowego poziomu funkcjonowania seksualnego. W części drugiej powtarzają się te same pytania, ale dotyczą dwóch ubiegłych tygodni, jeśli zmieniła się sytuacja pacjenta, np. w związku z hospitalizacją. Trzecia część zawiera prośbę o szczegółowe (w sześciu punktach) określenie zmiany swojego funkcjonowania seksualnego od czasu włączenia aktualnego leku oraz o podsumowanie tej zmiany w jednym punkcie. Ostatnim elementem kwestionariusza jest ogólna ocena tejże zmiany przez badającego. Autorzy kwestionariusza w badaniu pilotażowym wykazali jego wewnętrzną spójność i trafność. Dwa ogólne wskaźniki aktualnego stanu (średnia punktacji odpowiedzi na pytania 7–13 – o szczegóły aktualnych zaburzeń i na pytanie 15 – ocena badającego) korelowały ze sobą oraz z różnicą między aktualną a zwykłą częstością erekcji i masturbacji. Ponadto poważniejszym zmianom funkcji płciowych ujawnionym w kwestionariuszu odpowiadały nasilone objawy blokady dopaminergicznej w postaci zaburzeń pozapiramidowych i podwyższonego poziomu prolaktyny, ale brak korelacji z dawkami stosowanych neuroleptyków, leków antycholinergicznych, czy nasilenia antycholinergicznych objawów niepożądanych, może nasuwać wnioski na temat mechanizmów powstawania zaburzeń.

Kolejnym przykładem narzędzia, zastosowanego w badaniach chorych na schizofrenię przez cytowanych Aizenberga i wsp. (1995), jest osiemnastopunktowy, służący dokładnej ocenie różnych sfer funkcjonowania seksualnego, kwestionariusz autorstwa Schiavi i wsp. (1990) (tab. 2).

Tabela 4. Kwestionariusz Funkcjonowania Seksualnego
(Sexual Functioning Questionnaire, Burke i wsp. 1994 r.)

I. Przeciętne funkcjonowanie seksualne w ciągu ostatnich 2 lat	
1. jak często myślał Pan o seksie	
2. jak często miewał Pan wzwód	
3. jak często onanizował się Pan	
II. Funkcjonowanie seksualne w ciągu ostatnich 2 tygodni	
4. jak często myślał Pan o seksie	
5. jak często miewał Pan wzwód	
6. jak często onanizował się Pan	
III. Ocena zmian przez pacjenta od czasu rozpoczęcia leczenia (od 1 do 5) dużo mniej (1) / trochę mniej (2) / tak samo (3) / trochę więcej (4) / dużo więcej (5)	
7. myśli Pan o seksie	rzadziej / częściej
8. miewa Pan wzwód	rzadziej / częściej
9. wzwód utrzymuje się	krócej / dłużej
10. onanizuje się Pan	rzadziej / częściej
11. osiąga Pan orgazm	trudniej / łatwiej
12. jakość orgazmu jest	gorsza / lepsza
13. wytryski są	mniejsze / większe
14. Podsumowując, aktualnie przyjmowany lek uczynił Pana funkcjonowanie seksualne	lepszym / gorszym
IV. Ogólna ocena przeprowadzającego wywiad	
15. pogorszenie poważne	1
16. pogorszenie umiarkowane	2
17. pogorszenie lekkie	3
18. bez zmian	4
19. poprawa lekka	5
20. poprawa umiarkowana	6
21. poprawa duża	7

Częstość występowania zaburzeń, ich rodzaj, wpływ poszczególnych leków

Dane na temat występowania zaburzeń seksualnych pochodzą w dużej mierze z doniesień kazuistycznych oraz nielicznych badań kontrolowanych, których wyniki są słabo porównywalne ze względu na trudności i różnice metodologiczne, dotyczące np. doboru leków oraz badanych parametrów.

Pomimo tych zastrzeżeń, częstość występowania zaburzeń seksualnych u chorych na schizofrenię mężczyzn leczonych neuroleptykami (tab. 5) szacuje się na 54%, w tym trudność w osiągnięciu wzwodu relacjonuje 38% badanych, jego utrzymaniu – 42%, zaburzenia wytrysku (zmniejszenie objętości lub brak ejakulatu) – nie mniej niż 19%, zmniejszenie intensywności orgazmu – do 58%. Rzadkim, odnotowywanym głównie w opisach kazuistycznych zaburzeniem jest priapizm. Stosunkowo rzadko u mężczyzn występuje także mlekotok (3%) i ginekomastia (6%).

Zaburzenia seksualne u chorych na schizofrenię kobiet leczonych neuroleptykami występują rzadziej niż u mężczyzn. Różne zaburzenia (tabela 6)

Tabela 5. Odsetek chorych na schizofrenię mężczyzn leczonych neuroleptykami, u których stwierdzono zaburzenia seksualne (Peuskens 1998)

zaburzenia seksualne	(%)	autor (rok)
różne	54	Ghadirian i wsp. (1982)
zaburzenia wzwodu	22	Crenshaw i Goldberg (1996)
trudność osiągnięcia wzwodu	38	Ghadirian i wsp. (1982)
trudność utrzymania wzwodu	42	Ghadirian i wsp. (1982)
priapizm	rzadkie	Rowlands (1995); Mitchell i Popkin (1982); Crenshaw i Goldberg (1996)
zaburzenia ejakulacji	19	Crenshaw i Goldberg (1996)
zaburzenia wzwodu lub/i ejakulacji	30–60	Sullivan i Lukoff (1982)
zaburzenia orgazmu	16	Crenshaw i Goldberg (1996)
zmniejszona zdolność osiągnięcia orgazmu	58	Ghadirian i wsp. (1982)
zaburzenia wewnątrzwydzielnicze		
mlekoktok	3	Crenshaw i Goldberg (1996)
ginekomastia	6	Crenshaw i Goldberg (1996)

Tabela 6. Odsetek chorych na schizofrenię kobiet leczonych neuroleptykami, u których stwierdzono zaburzenia seksualne (Peuskens 1998)

zaburzenie seksualne	(%)	autor (rok)
różne zaburzenia seksualne	30	Ghadirian i wsp. (1982)
zaburzenia orgazmu	19	Crenshaw i Goldberg (1996)
obniżona zdolność osiągnięcia orgazmu	22	Ghadirian i wsp. (1982)
zmiana jakości orgazmu	33	Ghadirian i wsp. (1982)
bolesny orgazm	7	Ghadirian i wsp. (1982)
orgazm opóźniony lub jego brak	kazuistyczne	Degen (1982); Segraves (1985)
zaburzenia wewnątrzwydzielnicze		
mlekoktok	5 19	Crenshaw i Goldberg (1996) Windgassen i wsp. (1996)
obrzemiecie piersi	3	Crenshaw i Goldberg (1996)
brak miesiączki	22 50	Crenshaw i Goldberg (1996) Sullivan i Lukoff (1990)
zwiększona nieregularność miesiączkowania	78	Ghadirian i wsp. (1982)
zmiany ilościowe miesiączek	78	Ghadirian i wsp. (1982)

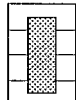
występują u ok. 30% pacjentek, najczęściej w postaci obniżenia jakości orgazmu – 33%, zmniejszonej zdolności jego osiągnięcia – 22%, odczuwania bólu podczas orgazmu – 7%. Częstsze niż u mężczyzn są natomiast związane z hiper-

Tabela 7. Zaburzenia seksualne wywołane przez neuroleptyki (za: Shiloh R. i wsp., 1999 r.)

Zaburzenia seksualne		chlorpromazyna	flufenazyna	lewomepromazyna	perfenazyna	tiorydazyna	trifluoperazyna	chlorprotyksen	haloperidol	pimozyd	klozapina
Męż- czyźni	obniżenie libido	++	++			++		+	+	++	
	zaburzenia erekcji	++	++			+++	++	+	+	+	
	priapizm	+	+	+			+		+		
	zaburzenia ejakulacji ogółem	++	++		++	+++	++	+	+	+	
	ejakulacja opóźniona					+++	++				
	bolesna ejakulacja					+	+		+		
	samoistna ejakulacja						+				
	zmniejszona objętość ejakulatu		++							++	
ejakulacja wsteczna					+++						
Ko- biety	obniżone libido	++	++			+++		+			
	anorgazmia		++		++	++	++	+			

Częstość występowania zaburzeń

najwięcej danych w literaturze	+++
serje przypadków lub małe próby otwarte	++
sporadyczne doniesienia	+
brak doniesień	

nasilenie zaburzeń rzdko
osiąga znaczenie kliniczne

prolaktynemią mlekotok (5–19%), obrzmienie piersi (3%), nieregularność miesiączkowania (78%) lub całkowite zatrzymanie miesiączek (22–50%).

Leki przeciwpsychotyczne można uporządkować zgodnie z malejącą częstością wywoływania zaburzeń, w sposób następujący: pochodne fenotiazyny (tiorydazyna, flufenazyna, chlorpromazyna, trifluoperazyna, perfenazyna); tioksanteny; haloperidol; leki atypowe. Próbę przyporządkowania określonych zaburzeń konkretnym lekiem, z uwzględnieniem doniesień na temat ich częstości przedstawia tabela 7.

Tiorydazyna jest neuroleptykiem najczęściej wywołującym zaburzenia seksualne, szczególnie erekcji i ejakulacji, co można tłumaczyć indukowaną przez nią hiperprolaktynemią, obniżeniem poziomu testosteronu, blokadą dopaminergiczną i alfa-1 adrenergiczną, właściwościami antycholinergicznymi i antagonizmem w stosunku do kanałów wapniowych. Wyniki porównania tiorydazyny z innymi neuroleptykami, przeprowadzonego przez Kotina i wsp. (1976 r.) zawiera tab. 8.

Dotychczas opublikowano niewiele informacji na temat występowania dysfunkcji seksualnych podczas kuracji atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Tabela 8. Odsetek mężczyzn przyjmujących tiorydazynę i inne neuroleptyki którzy zgłaszali zaburzenia funkcji seksualnych (Kotin i wsp. 1976)

Pacjenci (%)		
Rodzaj zaburzeń	Tiorydazyna (n=57)	Inne neuroleptyki (n=64)
różne	60	25
trudność osiągnięcia orgazmu	44	19
trudność utrzymania wzwodu	35	11
zmiany ejakulacji	49	0
brak ejakulacji	33	0
bolesny orgazm	4	0

Większość dostępnych danych pochodzi z badań tolerancji leków w trakcie prób klinicznych lub z opisów kazuistycznych. Teoretycznie wydaje się, że mniejsze powinowactwo z receptorami dopaminergicznymi i większe z serotonergicznymi 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} powinno wpływać oszczędzająco na funkcje seksualne.

Według przeglądu piśmiennictwa Crenshowa i Goldberga (1996) wpływ kłozapiny nie został jak dotąd dostatecznie zbadany. Opisano pojedyncze przypadki priapizmu i impotencji, co przypisuje się blokowaniu receptorów alfa-adrenergicznych i muskarynowych. Peacock i wsp. (1994) w badaniu pięciuset chorych na schizofrenię stwierdzili, że dysfunkcje seksualne występują rzadziej podczas leczenia kłozapiną niż klasycznymi neuroleptykami. Natomiast Hummer i wsp. (1999) porównując efekty u stu chorych na schizofrenię przyjmujących kłozapinę i pięćdziesięciu trzech leczonych haloperidolem, nie wykazali istotnej różnicy w częstości indukowania przez nie zaburzeń seksualnych.

Doniesienia dotyczące olanzapiny wymieniają zwiększenie lub zmniejszenie libido, zaburzenia ejakulacji, priapizm i anorgazmię, sugerując „rzadkie” ich występowanie (35).

Risperidon może powodować hiperprolaktynemię, a zatem także mlekotok, zaburzenia miesiączkowania oraz zaburzenia wzwodu i wytrysku (Ayd 1994, Claus 1992).

Stosowanie sertindolu wiązano z dużą częstością „suchych ejakulacji” (Tamminga, 1997).

Kwetiapina nie podwyższa poziomu prolaktyny. Także w dotychczasowych badaniach kontrolowanych kwetiapiny II i III fazy notowano niewiele spontanicznych doniesień o występowaniu problemów seksualnych (za: Peuskens, 1998).

Do tej pory opublikowano jedno kontrolowane badanie wpływu leków klasycznych, risperidonu i olanzapiny na funkcje seksualne (za: Zemishlany, 2000), z którego wynika, że risperidon wywołuje zaburzenia podobne jak klasyczne neuroleptyki, podczas gdy dwukrotnie mniej zaburzeń notowano u leczonych olanzapiną.

Leczenie poneuroleptycznych zaburzeń seksualnych

Zaburzeniem wymagającym niezwłocznej interwencji urologicznej jest priapizm – samoistna, przedłużona i najczęściej bolesna erekcja, która w ciągu 4 do 6 godzin może doprowadzić do nieodwracalnych zmian niedokrwiennych w obrębie prącia i trwałej impotencji. Leczenie priapizmu polega na aspiracji krwi z ciał jamistych za pomocą igły i podaniu w iniekcji alfa-1 agonisty, np. fenylefryny.

Zasady postępowania w przypadku pozostałych zaburzeń (wszystkie one są odwracalne) obejmują obniżenie dawki neuroleptyku, bądź jego zmianę na inny. Należy podkreślić, że duże znaczenie indywidualnej podatności utrudnia przewidzenie skutków zastosowania konkretnego leku, jednak preferowana jest zmiana na lek o mechanizmie działania odmiennym niż wywołujący zaburzenie. Prawdopodobnie leki atypowe dają większą szansę uniknięcia dysfunkcji. Stosowanie czasowego odstawiania, leku tzw. „drug holidays”, jest niezalecane ze względu na wyrabianie nieprawidłowych nawyków leczniczych u pacjentów.

Literatura zawiera niewiele danych na temat skutecznej farmakoterapii zaburzeń seksualnych w trakcie kuracji neuroleptycznej. Swoimi doświadczeniami na ten temat, popartymi kilkoma pracami badawczymi, podzielił się prof. Z. Zemishlany na X Kongresie Towarzystwa Psychiatryków Europejskich odbywającym się w Pradze w dn. 28 października – 1 listopada b.r. Stwierdził on, że podanie L-dopy niesie ryzyko zaostrzenia psychotycznego, apomorfina wywołuje nudności i nie jest wystarczająco skuteczna, dodanie amantadyny w dawce 100 mg/dobę powoduje pewien efekt, ale klinicznie niesatysfakcjonujący, zaś L-deprenylu, 15 mg/dobę, nie poprawia funkcji seksualnych. Mówca przytoczył jednak pierwsze wyniki własnych doświadczeń w stosowaniu sildenafilu u leczonych neuroleptykami, które jak stwierdził, są bardzo obiecujące. Sildenafil poprzez unikalny, obwodowy mechanizm działania, usuwa zaburzenia erekcji u satysfakcjonującego odsetka badanych, bez ryzyka zaostrzenia psychozy (Zemishlany, 2000).

Podsumowanie

W czasach, kiedy szczególnie nacisk kładzie się na jakość życia chorych psychicznie i poziom ich współpracy w leczeniu, nie sposób pomijać znaczenia zaburzeń seksualnych, zarówno jako przejawu choroby, jak też działań jatrogennych. Rozpowszechnienie dysfunkcji seksualnych u chorych na schizofrenię leczonych neuroleptykami szacuje się na 30 do 60%. Dlatego ocena funkcji seksualnych i ewentualnych przyczyn ich zaburzeń powinna stać się stałym elementem badania psychiatrycznego. Celowi temu w klinice mogą służyć bardziej lub mniej ustrukturalizowane formy wywiadu. Skuteczne leczenie objawów wytwórczych i negatywnych poprawia zdolność do nawiązywania

kontaktów, tworzenia związków, także o charakterze erotycznym. Natomiast indywidualny dobór leku pozwala uniknąć zaburzeń sprawności seksualnej i wynikających z nich skutków niskiej satysfakcji i samooceny.

Piśmiennictwo

1. Aizenberg D., Zemishlany Z., Dorfman-Estrog P., Weizman A.: Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry* 56:4, April 1995, 137–141
2. Akhtar S., Thomson J.A. Schizophrenia and sexuality: a review and a report of twelve unusual cases – Part II. *J. Clin. Psychiatry*, 1980, 41: 166–174
3. Almanfouz A., Guay A.T. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J. Urol.* 1989, 142: 1080
4. Aono T., Shioji T., Kinugasa T., i wsp. Clinical and endocrinological analyses of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride and metoclopramide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47: 675–680
5. Ayd F.J.Jr, editor. Psychoactive drugs and erectile dysfunctions. *Int. Drug Ther. Newslett.* 1999, 34(6): 41–48
6. Ayd F.J.Jr, editor. Risperidon (Risperdal): a unique antipsychotic. *Int. Drug Ther. Newslett.* 1994, 29(2): 7–10
7. Baldwin D., Birstwistle J. Schizophrenia, antipsychotic drugs and sexual function. *Prim. Care Psychiatry* 1997, 3: 115–123
8. Barnes T.R.E., Harvey C.A. Psychiatric drug and sexuality. W: Riley A.J., Peet M., Wilson C., editors. *Sexual pharmacology.* Oxford Medical Publications. Oxford, 1993: 1–58
9. Berger S.H.: Trifluoperazine and Haloperidol: Sources of ejaculatory pain? *Am. J. Psychiatry* 136: 3, March 1979, 350
10. Bartholomew A.A. A long-acting phenothiazine as a possible agent to control deviant sexual behavior. *Am. J. Psychiatry* 1968, 124(7): 917–923
11. Benatov R., Reznik J., Zemishlany Z. Sildenafil citrate (Viagra) treatment of sexual dysfunction in a schizophrenic patient. *Eur. Psychiatry* 1999, Oct. 14(6): 353–5
12. Bouloux P.M., Grossman A. Hyperprolactinemia and sexual function in the male. *Brit. J. Hosp. Med.* 1987, 37(6): 503–510
13. Boyarsky B.K., Hirschfeld R.M.: The management of medication-induced sexual dysfunction. *Essent. Psychopharmacol.* 3: 2, 2000, 39–58
14. Burke M.A., McEvoy J.P., Ritchie J.C.: A pilot study of a structured interview addressing sexual function in men with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1994; 35: 32–35
15. Crenshaw T.L., Goldberg J.P., editors. *Sexual pharmacology. Drugs that affect sexual functioning.* Norton. London, 1996
16. Degen K. Sexual dysfunction in women using major tranquilizers. *Psychosomatics* 1982, 23: 959–961
17. Deirmenjian J.M., Erhart S.M., Wirshing D.A., Spellberg B.J., Wirshing W.C.: Olanzapine-induced reversible priapizm: a case report. *J. Clin. Psychopharmacol.*, vol 18/No 4, August 1998, 351–352
18. Finn S.E., Bailey J.M., Schultz R.T., Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol. Med.* 1990, 20: 843–48
19. Ghadirian A.M., Choiunard G., Annable L., Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1982, 170: 463–467
20. Gitlin M.J.: Psychotropic medication and their effects on sexual function: diagnosis, Biology, and Treatment Approaches. *J. Clin. Psychiatry* 55: 9, September 1994, 406–413
21. Hooper J.H., Welch V.C., Schackelford R.T. Abnormal lactation associated with tranquilizing drug therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1961, 178: 506–507

22. Hoverman P., Nurnbach-Ross B., Albrecht J. Priapism with clozapine therapy. *Nervenarzt* 1997, 68(1): 74–76
23. Hummer M., Kemmler G., Kurz M., Kurzthaler I., Oberbauer H., Fleischhacker W.W.: Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 154:4, April 1999, 631–633
24. van Kammen D., McEvoy J.P., Targum S.D., Kardatzke D., Sebree T.B. Sertindole Study Group. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996, 124:168–175
25. Keefe R.S.E., Mosh R.C., Losonczy M.F. i inni: Premorbid sociosexual functioning and long-term outcome in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 146:2, February 1989, 206–211
26. Kotin J., Wilbert D.E., Verburg D., Soldinger S.M.: Thioridazine and sexual dysfunction. *Am. J. Psychiatry* 133:1, January 1976, 82–85
27. Lehmann H.E.: Neuroleptics and sexual functioning. *Integr. Psychiatry*, 1986, 4, 96–108
28. Leonard M.P., Nickel C.J., Morales A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J. Urol.* 1989, 142:992–994
29. McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A. i inni. The Arizona Sexual Experiences Scale: Validity and reliability. Prezentacja: New Research, APA 150th Annual Meeting, San Diego, May 17–22, 1997
30. Meston C.M., Gorzalka B.B. Psychoactive drugs and human sexual behaviour: the role of serotonergic activity. *J. Psychoactive Drugs* 1992, 24:1–40
31. Mitchell J.E., Popkin M.K.: Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am. J. Psychiatry* 139:5, May 1982, 633–637
32. Montejo-Gonzales A.L., Llorca G., Izquierdo J.A. i inni SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J. Sex. Marital Ther.* 1997, 23:176–194
33. Nestoros J.N., Lehmann H.E., Ban T.A: Sexual behavior of the male schizophrenic: the impact of illness and medications. *Arch. Sex. Behav.*, 1981, 10:421–442
34. Netto N.R., Claro J.A. The importance of hyperprolactinemia in impotence. *Rev. Paul. Med.*, 1993, 111:454–455
35. Olanzapine. Summary of Product Characteristics. Elli Lilly. September 1996
36. Peacock L., Solgaard T., Lublin H., gerlach J. Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology* 1996, 124, 188–196
37. Peuskens J.: Prolactin in Schizophrenia. Franklin Scientific Projects Ltd, London, 1998
38. Pollack M.H., Reiter S., Hammerness P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication. *Int. J. Psychiatry Med.* 1992, 22:305–327
39. Riley A.J. Alpha adrenoreceptors and human sexual function. W: Brancroft J., editor. *The pharmacology of human sexual function and dysfunction.* Elsevier Science BV, Amsterdam, 1995:307–322
40. Rowlands P. Schizophrenia and Sexuality. *Sexual Marit. Ther.* 1995, 56:47–61
41. Schiavi R.C., Schreiner-Engel P., Mandeli J. i inni: Healthy aging and male sexual function. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147:766–771
42. Schiavi R.C., Segraves R.T. The biology of sexual function. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1995, 18:7–23
43. Rosen S.I., Hanno P.M. Clozapine-induced priapism. *J.Urology* 1992, 148(3):876–877
44. Skopec H.M., Rosenberg S.D., Tucker G.J. Sexual behavior in schizophrenia. *Med. Aspect Hum. Sex* 1976, 10:32–47
45. Segraves R.T.: Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch. Gen. Psychiatry*, vol 46, March 1989, 275–284
46. Segraves R.T. Psychiatric drugs and orgasm in the human female. *J. Psychosomatic Obst. Gynaecol.* 1985, 4:125–128
47. Shader R.I.: Sexual dysfunction associated with thioridazine hydrochloride. *JAMA*, June 15, 1964, Vol 188, No 11, 1007–1009

48. Shen W.W.: Psychotropic-induced ejaculatory disturbances and alfa-adrenergic antagonists. *Am. J. Psychiatry* 140:9, September 1983, 1271–1272
49. Shiloh R., Nutt D., Weizman A. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. Martin Dunitz Ltd. London 2000
50. Subramoniam Madhusoodanan, Brenner R.: Risperidon-induced ejaculatory and urinary dysfunction. *J.Clin. Psychiatry* 57:11, November 1996, 549–550
51. Sullivan G., Lukoff D. Sexual side effects of antipsychotic medication: evaluation and interventions. *Hosp. Community Psychiatry* 1990, 11: 1238–1241
52. Tamminga C.A., Mack R.J., Granneman G.R. i inni. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 12 (Suppl 1): S29–S35
53. Teusch L., Scherbaum N., Bohme H., Bender S., Eschmann-Mehl G., Gastpar M.: Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. *Pharmacopsychiat.* 28 (1995) 84–92
54. Wesby R., Bullimore E., Earle J. Heavey A. A survey of psychosexual arousability in male patients on depot neuroleptic medication. *Eur. Psychiatry* 1996, 11: 81–86
55. Wilson C.A. Pharmacological targets for the control of male and female sexual behaviour. W: Riley A.J., Peet M., Wilson C., editors. *Sexual pharmacology*. Oxford Medical Publications. Oxford, 1993: 1–58
56. Windgassen K., Wesselmann U., Monking H.S. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology* 1996, 33: 142–146
57. Zemishlany Z. Treatment of sexual dysfunction associated with medication. Prezentacja: 10th Congress AEP, Praga 28.10–1.11.2000. Streszczenie: *Eur. Psychiatry* 2000, vol. 15, suppl. 2, S251