

Psihofarmaci i fertilitnost

Menalo, Marina

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:565302>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marina Menalo

PSIHOFARMACI I FERTILNOST

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. spec. psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana 24. svibnja 2024. godine na Farmaceutsko –
biokemijskom fakultetu, Ante Kovačića 1, Zagreb pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić
2. izv. prof. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. spec. psihijatar
3. prof. dr. sc. Lidija Bach - Rojecky

Rad ima 57 listova.

Ovaj je specijalistički rad prijavljen na kolegiju Farmakoterapija duševnih bolesti i poremećaja, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Miroslava Hercega, prim. dr. med. spec. psihijatra.

Zahvaljujem se izv. prof. dr. sc. Miroslavu Hercegu što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bio na raspolaganju te na korisnim stručnim savjetima koje mi je udijelio.

Hvala i izv. prof. dr.sc. Maji Ortner Hadžiabdić na savjetima i ohrabrenju.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja me ohrabruje i motivira onda kada želim odustati. Zbog vas sam danas to što jesam.

Hvala Mateju i hvala prijateljima, neprocjenjivi ste i sretna sam što vas imam.

Na kraju, hvala mojim Ljekarnama Prima Pharme, kolegama i nadređenima koji su bili dio ovog puta – sretna sam što sam dio ove priče i veselim se svemu što nas čeka. Hvala na prilikama koje mi pružate.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj ovog rada je pregledno i sustavno prikazati utjecaj pojedinih skupina psihofarmaka na mušku i žensku fertilitet. Obzirom na trenutno dostupne podatke, hipoteza je da će određene skupine psihofarmaka imati nepoželjan utjecaj na mušku i žensku fertilitet.

Materijal i metode: Istraživanja u okviru ovog završnog specijalističkog rada bila su teorijskog karaktera i uključivala su detaljan pregled stručne i znanstvene literature o utjecaju psihofarmaka na fertilitet. Prikupljeni su podaci o indikacijama, mehanizmu djelovanja te o provedenim istraživanjima o utjecaju na plodnost. Pretraživane su dostupne knjige iz ovog područja, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Europske agencije za lijekove (EMA), publikacije stručnih udruga i institucija, znanstveni članci te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Cochrane, Google Scholar) uključivale su sljedeće pojmove: *antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, bipolar disorders, mood stabilizers, lithium, fertility, fecundity, benzodiazepines, psychiatric illness, psychotropics, schizophrenia, hypnotics, side effects, reproductive system* itd.

Pregledom dostupne literature prikupljeni su podaci te su nakon sistematiziranja i obrade prikazani i interpretirani.

Rezultati: Istraživanja ukazuju na to da neki antipsihotici mogu izazvati hiperprolaktinemiju kao nuspojavu, što može dovesti do problema s reproduktivnim sustavom i smanjene plodnosti kod muškaraca i žena. Studije su pokazale da su risperidon, paliperidon i haloperidol najčešći uzročnici hiperprolaktinemije, dok je rizik od hiperprolaktinemije vrlo nizak kod aripiprazola.

Postoji malo istraživanja koja se bave utjecajem anksiolitika, sedativa i hipnotika na plodnost, a postojeći rezultati su oprečni, stoga je teško donijeti zaključak o njihovom utjecaju na

plodnost. Seksualna disfunkcija kao nuspojava antidepresiva može imati negativan utjecaj na reprodukciju, ali su potrebna daljnja istraživanja koja bi nedvojbeno potvrdila utjecaj antidepresiva na plodnost. Prema trenutnim podacima, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) pokazuju negativan utjecaj na plodnost, dok su podaci o ostalim skupinama antidepresiva nedostatni.

Za lijekove poput litija i karbamazepina trenutno ne postoje podaci koji bi ukazivali na negativan utjecaj na plodnost kod žena, ali neka istraživanja sugeriraju negativan utjecaj na kvalitetu sperme kod muškaraca. Što se tiče valproata, postoje podaci koji ukazuju na negativan utjecaj na reproduktivno zdravlje kod ljudi.

Zaključci: Mentalni poremećaji predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sustav, a procjenjuje se da jedna od osam osoba boluje od nekog mentalnog poremećaja. Važno je istaknuti da se većina mentalnih poremećaja prvi put javlja u mlađoj dobi što znači da se te osobe nalaze u fertilnoj dobi i potencijalno razmišljaju o osnivanju obitelji.

Izbor terapije za pacijente u fertilnoj dobi s mentalnim poremećajima je izazovan. Treba uzeti u obzir trenutno stanje pacijenta, terapijske ciljeve i želje za osnivanjem obitelji. Ako pacijent planira osnivanje obitelji, potrebno je odabrati lijek s najmanjim potencijalom za izazivanje štetnih učinaka na njihovu plodnost.

SUMMARY

Research objective: The aim of this study is to provide a comprehensive and systematic overview of the impact of different classes of psychotropic medications on male and female fertility. Based on the currently available data, the hypothesis is that certain classes of psychotropic medications may have adverse effects on male and female fertility.

Materials and methods: The research conducted for this final specialist paper was of a theoretical nature and involved a detailed review of professional and scientific literature on the impact of psychotropic medications on fertility. Data on indications, mechanisms of action, and studies on the effects on fertility were collected. Available books in this field, the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) and the European Medicines Agency (EMA) databases, publications from professional associations and institutions, scientific articles, and other relevant sources were searched. Keywords used for database searches (PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Cochrane, Google Scholar) included terms such as antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, bipolar disorders, mood stabilizers, lithium, fertility, fecundity, benzodiazepines, psychiatric illness, psychotropics, schizophrenia, hypnotics, side effects, reproductive system, etc.

The collected data from the literature review were organized, processed, and presented in an interpretive manner.

Results: Research indicates that certain antipsychotics can cause hyperprolactinemia as a side effect, which can lead to reproductive system problems and reduced fertility in both males and females. Studies have shown that risperidone, paliperidone, and haloperidol are the most common causes of hyperprolactinemia, while the risk is very low with aripiprazole.

There is limited research on the impact of anxiolytics, sedatives, and hypnotics on fertility, and the existing results are inconclusive, making it difficult to draw definitive conclusions about their effects on fertility. Sexual dysfunction as a side effect of antidepressants can have a negative impact on reproduction, but further research is needed to confirm the effects of antidepressants on fertility. According to current data, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have a negative impact on fertility, while data on other classes of antidepressants are scarce.

Currently, there is no evidence suggesting a negative impact on fertility in women for medications such as lithium and carbamazepine, but some studies suggest a negative effect on sperm quality in males. Regarding valproate, data indicate a negative impact on reproductive health in humans.

Conclusions: Mental disorders represent a significant burden on the healthcare system, with an estimated one in eight individuals suffering from a mental disorder. It is important to note that most mental disorders first emerge at a younger age, meaning that individuals affected are in their reproductive years and may be considering starting a family.

The selection of therapy for patients of reproductive age with mental disorders is challenging. Factors such as the patient's current condition, therapeutic goals, and desires for starting a family should be taken into account. If a patient plans to start a family, medication with the least potential for adverse effects on fertility should be chosen.

SADRŽAJ

1. UVOD I OBRAZLOŽENJE TEME	1
1.1. PSIHOFARMACI	1
1.1.1. KLASIFIKACIJA PSIHOFARMAKA.....	1
1.2. PSIHOANALEPTICI	2
1.2.1. ANTIDEPRESIVI.....	2
1.3. PSIHOLEPTICI.....	4
1.3.1. ANTIPSIHOTICI.....	4
1.3.2. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI	7
1.4. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA.....	10
1.5. FERTILNOST	10
1.5.1. ŽENSKA FERTILNOST	11
1.5.2. MUŠKA FERTILNOST	12
1.5.3. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ŽENSKU I MUŠKU FERTILNOST	13
1.6. PREVALENCIJA MENTALNIH POREMEĆAJA U FERTILNOJ DOBI	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	20
3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	21
3.1. HIPERPROLAKTINEMIJA UZROKOVANA PSIHOFARMACIMA.....	21
3.2. UTJECAJ ANTIPSIHOTIKA NA FERTILNOST	24
3.3. UTJECAJ ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA NA FERTILNOST	29

3.4.	UTJECAJ ANTIDEPRESIVA NA FERTILNOST	31
3.5.	UTJECAJ STABILIZATORA RASPOLOŽENJA NA FERTILNOST	38
4.	RASPRAVA	41
5.	ZAKLJUČAK	43
6.	LITERATURA	44
7.	POPIS KRATICA	55
8.	ŽIVOTOPIS	57

1. UVOD I OBRAZLOŽENJE TEME

1.1. PSIHOFARMACI

Svjetska zdravstvena organizacija je 1976. godine dala definiciju psihofarmaka – to su lijekovi koji djeluju na psihičke funkcije, ponašanje i doživljavanje bolesnika [1]. Nešto novija definicija, ona koja se može pronaći na mrežnim stranicama Medicinskog leksikona Leksikografskog zavoda Miroslav Krleža, kaže da su psihofarmaci kemijske tvari koje u određenoj dozi, tijekom kraćeg ili duljeg uzimanja, na poseban način djeluju na duševni život, na pojedine ili sveukupne elemente psihičkog ponašanja. Drugi naziv koji se upotrebljava za psihofarmake su psihotropni lijekovi. Naziv *psihofarmakon* upotrijebljen je prvi put davne 1548. godine, no tek otkrićem prvih tzv. modernih psihofarmaka 1952. godine, zaista je ušao u medicinsko nazivlje [2].

1.1.1. KLASIFIKACIJA PSIHOFARMAKA

Psihotropni lijekovi, odnosno psihofarmaci, koriste se kao tzv. biološka terapija psihičkih poremećaja. [1] Postoji mnogo podjela psihofarmaka, no možda najpoznatija je ona Svjetske zdravstvene organizacije pod nazivom Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (ATK sustav). Prema ATK klasifikaciji, aktivne tvari su podijeljene u različite skupine prema organu ili sustavu na koji djeluju te njihovim terapijskim, farmakološkim i kemijskim svojstvima. Lijekovi su razvrstani u skupine na pet različitih razina. Sustav ima četrnaest glavnih anatomskih skupina, a dalje su lijekovi razvrstani u 4 niže razine i to redom prema terapijskoj grupi, terapijskoj podgrupi, kemijsko-terapijskoj podskupini i na kraju prema kemijskoj tvari, odnosno generičkom nazivu lijeka (INN) [3].

Psihofarmaci spadaju u skupinu N koja obuhvaća lijekove s djelovanjem na živčani sustav. Skupina N se dalje grana na 7 terapijskih grupa, a to su: analgetici, anestetici, lijekovi za liječenje epilepsije, lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti, psiholeptici, psihoanaleptici i

ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav. U ovom radu bit će govora o psiholepticima, psihoanalepticima i antiepilepticima, ali onima koji se koriste kao stabilizatori raspoloženja.

Psiholeptici su dalje podijeljeni na antipsihotike, anksiolitike te sedative i hipnotike.

Psihoanaleptici se dijele na antidepresive, psihostimulanse i lijekove protiv demencije [4].

Važno je napomenuti da se danas mnogo psihofarmaka koristi u više terapijskih indikacija dok su prema ATK sustavu podijeljeni prema terapijskim indikacijama za koje su prvotno pokazali učinkovitost.

U ovom radu fokus će biti stavljen na antipsihotike, anksiolitike, sedative/hipnotike, antidepresive te stabilizatore raspoloženja budući da se u fertilnoj dobi najčešće javljaju indikacije za koje se ovi lijekovi koriste.

1.2. PSIHOANALEPTICI

Pod pojmom psihoanaleptici podrazumijevamo psihofarmake koji podižu osnovno raspoloženje, stimuliraju budnost i potiču aktivnost [1].

1.2.1. ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste za ublažavanje i uklanjanje simptoma depresije.

Također se koriste za ublažavanje osjećaja psihomotorne kočenosti, straha i anksioznosti u depresivnih bolesnika [1]. Osim velike depresivne epizode, koja je glavna indikacija za koju se propisuju antidepresivi, također se koriste i za čitav niz drugih depresivnih stanja kao što su depresivna psihoza, atipična depresija, depresivna faza bipolarnog poremećaja, povratna depresija, sezonska depresija, organski uvjetovana depresija, neurotska depresija ili reaktivna depresija. Osim za liječenje depresivnih poremećaja, također se koriste i u liječenju

anksioznih poremećaja, poremećaja budnosti i spavanja, poremećaja prehrane, alkoholizma i poremećaja kontrole impulsa [5].

Antidepresivi su podijeljeni u skupine ovisno o mehanizmu djelovanja. Dije se na tricikličke antidepresive (inhibicija serotoninskog i noradrenalinškog transportera, antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokada natrijevih kanala i adrenergičkih $\alpha 1$ receptora), inhibitore monoaminoooksidaze (MAOI), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI), noradrenergičke i specifične serotonergičke antidepresive (NASSA), serotoninske antagoniste i inhibitore ponovne pohrane serotonina (SARI), modulatore unosa serotonina, agoniste melatoninških receptora i antagoniste 5HT_{2C} receptora te inhibitore SERT-a s dodatnim učinkom na serotoninske receptore [5,6].

Izbor antidepresiva trebao bi počivati na individualnom pristupu svakom pacijentu pri čemu se uzimaju u obzir i druge bolesti i poremećaji, aktualna terapija, suicidalni rizik te prijašnji odgovor na antidepresivnu terapiju (ako je postojala). Lijekovi prvog izbora uvijek trebaju biti antidepresivi dokazane učinkovitosti koji su sigurni i dobro se podnose te su prihvatljivi za toga bolesnika [5].

U liječenju blagih i umjereno teških nepsihotičnih depresivnih epizoda prednost imaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i antidepresivi s dualnim učinkom te se po potrebi u terapiju dodaju anksiolitici (npr. alprazolam). Ako je terapijski odgovor nedovoljan ili djelomičan, preporuka je dodati druge antidepresive, litij, hormon štitnjače, a u slučaju rezistencije mijenja se terapija i daju triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminoooksidaze ili se primjenjuje elektrostimulacijsko liječenje [5].

Djelovanje antidepresiva nastupa nakon 4 – 6 tjedana te je u tom razdoblju potrebno davati lijek u punoj terapijskoj dozi. Terapiju je potrebno provoditi najmanje 12 mjeseci nakon povlačenja znakova prve depresivne epizode, a ako pacijent ima ponavljajuće depresivne epizode, terapiju bi trebalo nastaviti tijekom 5 godina. Bitno je naglasiti da prekid terapije mora biti postupan tijekom najmanje dva tjedna pa do dva mjeseca [5].

1.3. PSIHOLEPTICI

Psiholeptici su lijekovi koji smanjuju psihički tonus, odnosno reduciraju psihičku aktivnost [1].

1.3.1. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici su skupina lijekova koja je primarno indicirana u liječenju shizofrenije i drugih psihotičnih poremećaja, liječenju manije i depresije s psihotičnim poremećajima dok su se antipsihotici novije generacije pokazali učinkovitima i kao pomoćna terapija antidepresivima pri liječenju velikih depresivnih epizoda. Antipsihotici djeluju na simptome kao što su agitacija, agresivnost, halucinacije, sumahnitosti, psihomotorno uzbuđenje te aplanirani afekt, apatija, abulija i socijalno povlačenje različite etiologije. Svi su se antipsihotici dosada pokazali jednako učinkovitima u liječenju pozitivnih psihotičnih simptoma dok su se oni novije generacije pokazali učinkovitijima u liječenju negativnih, kognitivnih i afektivnih simptoma. Najveća dosad potvrđena razlika među antipsihoticima je profil nuspojava što često donosi prevagu u odluci o izboru antipsihotika [5,7].

Ostali psihofarmaci svoj mehanizam djelovanja ostvaruju na više načina – blokadom enzima, transportera i ionskih kanala. Za razliku od njih, antipsihotici svoj bazični mehanizam ostvaruju preko različitih receptora pri čemu glavnu ulogu imaju dopaminski receptori

odnosno dopaminski receptor tipa 2. Osim učinka na dopaminski sustav, antipsihotici svoj učinak ispoljavaju i preko serotoninskog, histaminskog, kolinergičkog i adrenergičkog sustava. Također imaju posredan učinak i na GABA-u i glutamatni sustav, a djeluju i na ekspresiju brojnih gena [7].

Postoje brojne podjele antipsihotika. Jedna od najpoznatijih je ona na tipične i atipične antipsihotike. U tipične antipsihotike ubrajamo klorpromazin, promazin, haloperidol i flufenazin. Ono što odlikuje tu skupinu antipsihotika je snažan afinitet za dopaminske receptore što za posljedicu ima pojavu ekstrapiramidnih nuspojava (EPS) u nigrostrijatalnom putu. Djeluju na pozitivne simptome shizofrenije, no nemaju učinak na negativne simptome [7]. Atipični antipsihotici su klozapin, amisulprid, risperidon, olanzapin, kvetiapin, aripiprazol i ziprasidon. Oni pokazuju selektivniji afinitet za mezolimbicke dopaminske receptore, imaju afinitet prema 5-HT₂ receptorima zbog čega rjeđe uzrokuju ekstrapiramidne nuspojave te djeluju na pozitivne i negativne simptome bolesti. Međutim, većina ih uzrokuje metabolički sindrom [7].

Danas se većinom koristi podjela prema redoslijedu pojavljivanja po kojoj su antipsihotici podijeljeni u generacije. Prva generacija obuhvaća antipsihotike otkrivene prije klozapina, a druga klozapin i one otkrivene nakon njega. Možemo govoriti i o trećoj generaciji antipsihotika u koju spada aripiprazol jer se on razlikuje po tome što je jedini parcijalni D₂ agonist. Razlike između prve i druge generacije antipsihotika leže upravo u njihovom mehanizmu djelovanja [1,7,8]. No, postoje i odstupanja od ovakve podjele, a to su sulpirid i amisulprid. To su molekule vrlo slične strukture otkrivene kao tipični (sulpirid) odnosno kao atipični (amisulprid) antipsihotici. Pri određenim dozama dijele svojstva parcijalnih agonista [7].

U prvoj psihotičnoj epizodi kao prva linija liječenja može se koristiti bilo koji atipični ili tipični antipsihotik, s izuzetkom klozapina. Klozapin se koristi ako nema povoljnog

terapijskog odgovora na tipične ili atipične antipsihotike. Odabrani antipsihotik potrebno je primjenjivati u terapijskoj dozi od 6 do 8 tjedana da bi se procijenio terapijski odgovor.

Iznimka je klopazin koji se preporučuje koristiti 3 do 6 mjeseci kako bi se adekvatno procijenio terapijski odgovor. Budući da atipični antipsihotici imaju bolji profil nuspojava, preporuka je koristiti njih u prvoj epizodi bolesti kako bi se povećala suradljivost bolesnika. Budući da djeluju i na negativne simptome, također su lijek izbora kada su negativni simptomi dominantni u kliničkoj slici. Ako je bolesnik nesuradljiv u smislu uzimanja lijeka peroralno, potrebno je planirati nastavak liječenja depo oblicima. U tom slučaju, mogu se odabrati ili tipični ili atipični antipsihotici, ovisno koji su raspoloživi u depo oblicima.

Terapija održavanja, nakon prve psihotične epizode, treba trajati jednu do dvije godine. Ako se psihotične epizode ponavljaju, terapiju održavanja trebaju primati i do pet godina, a oni bolesnici koji u anamnezi imaju suicidalno i agresivno ponašanje, antipsihotička terapija održavanja treba trajati i dulje od pet godina.

Klopazin se koristi kod bolesnika sa shizofrenijom u kojih dva ili više uzastopnih ciklusa liječenja (6 do 8 tjedana) s dva različita antipsihotika, od kojih je jedan iz skupine atipičnih, nisu dovela do poboljšanja stanja. Pacijenta je bitno pratiti zbog rizika razvoja agranulocitoze [5,7].

Antipsihotici mogu izazvati cijeli spektar različitih nuspojava s različitom učestalošću.

Ekstrapiramidne nuspojave većinom su vezane uz antipsihotike prve generacije. Njih karakterizira visoka incidencija EPS-a zato što imaju visok afinitet za D2 receptore i sporo disociraju s njih. Antipsihotici druge generacije imaju slab afinitet za D2 receptore i vrlo brzo disociraju s njih pa je učestalost EPS-a samo 15 %. Međutim, to ne vrijedi za sve nove antipsihotike jer neki, poput risperidona, ziprasidona i aripiprazola, češće mogu uzrokovati akutni EPS [7].

Najčešće nuspojave atipičnih antipsihotika su povećanje tjelesne mase, vrtoglavica, posturalna hipotenzija, hiperprolaktinemija, produljenje QTc intervala te metabolički sindrom [5].

1.3.2. ANKSIOLITICI, SEDATIVI I HIPNOTICI

Anksiolitici ili trankvilizatori su relativno noviji psihofarmaci koji se koriste za ublažavanje odnosno uklanjanje tjeskobe i emocionalne napetosti i pri tome ne izazivaju jači umor [1].

Anksiolitici koji su danas najpopularniji i najviše se propisuju su benzodiazepini.

Benzodiazepini djeluju selektivno na GABA_A receptore (receptori tipa A za gama-aminomaslačnu kiselinu) koji posreduju inhibitorni sinaptički prijenos u cijelom središnjem živčanom sustavu [9].

Gama-aminomaslačna kiselina pripada skupini glavnih inhibitornih neurotransmitera u središnjem živčanom sustavu, a svoje djelovanje ostvaruje preko tri tipa specifičnih receptora: GABA_A, GABA_B i GABA_C. Može se naći u 30-40 % sinapsi. GABA_A receptor, putem kojeg benzodiazepini djeluju, zapravo je kloridni kanal složene strukture. [1] Benzodiazepini poboljšavaju odgovor na GABA-u olakšavajući otvaranje GABA aktiviranih kloridnih kanala. Specifično se vežu na regulacijsko mjesto na GABA_A receptoru koje je različito od GABA veznih mjesta i djeluju alosterički kako bi se povećao afinitet GABA-e za receptor [9]. Oni povećavaju učestalost otvorenog stanja receptorskog kanala, ali ne mijenjaju njegovu vodljivost niti duljinu otvorenosti kanala. Mehanizam djelovanja svih benzodiazepina koji se danas koriste je u svojoj osnovi jednak te se oni međusobno razlikuju samo po farmakokinetici [1].

Farmakološki učinci koje ispoljavaju benzodiazepini su redukcija anksioznosti i agresivnosti, indukcija sna, smanjenje mišićnog tonusa, antikonvulzivni učinak i anterogradna amnezija.

Dobro se apsorbiraju kad se uzimaju peroralno te se vršna koncentracija u plazmi postiže nakon otprilike sat vremena. Neki, kao što su lorazepam i oksazepam, apsorbiraju se nešto sporije. Snažno se vežu za proteine plazme te su visoko topljivi u lipidima što uzrokuje postupno nakupljanje pojedinih benzodiazepina u tjelesnoj masnoći. Obično se primjenjuju peroralno, no u pojedinim stanjima se primjenjuju intravenozno (npr. diazepam u statusu epilepticus, midazolam u anesteziji) ili rektalno. Intramuskularna primjena rezultira slabom apsorpcijom. Svi se benzodiazepini u organizmu metaboliziraju i izlučuju kao glukuronski konjugati putem urina [9].

Benzodiazepine možemo podijeliti po dužini njihovog učinka. Dijelimo ih na kratkodjelujuće, srednje dugodjelujuće i dugodjelujuće. Ovisno o dužini učinka, koriste se u različitim indikacijama pa su tako kratkodjelujući benzodiazepini korisni kao hipnotici sa smanjenim učinkom mamurluka kod buđenja dok se dugodjelujući više koriste kao anksiolitici i antikonvulzivi. [9] Također razlikujemo niskopotentne koji su učinkoviti u stanjima trajne anksioznosti i visokopotentne koji djeluju u vrlo niskim dozama i koriste se u stanjima epizodične anksioznosti [5].

Benzodiazepini imaju brojne prednosti, a to su poznat mehanizam djelovanja, velika terapijska širina, dobro podnošenje i prihvaćanje u bolesnika, brzo djelovanje i učinkovitost, no također imaju i neke negativne strane kao što su razvoj tolerancije i ovisnosti, velik potencijal zlouporabe te paradoksalni učinci kao agitacija i agresivnost. Treba ih propisivati samo kada je to stvarno indicirano i to u što nižoj dozi i kraćem vremenu. Kod osoba koje imaju u anamnezi zlouporabu alkohola ili lijekova potrebno ih je izbjegavati jer postoji veća mogućnost razvijanja ovisnosti. Literatura ne preporučuje upotrebu benzodiazepina dužu od 4 mjeseca ili čak ne dulje od 2 do 4 tjedna [5].

Glavne nuspojave benzodiazepina su pospanost, zbunjenost, amnezija i poremećena koordinacija što uvelike može utjecati na neke manualne performanse, primjerice vožnju.

Također pojačavaju učinak drugih depresora središnjeg živčanog sustava jače od običnog zbrajanja učinka (uključujući i alkohol).

Uz benzodiazepine se veže pojam tolerancije i ovisnosti. Tolerancija označava postupno povećanje doze potrebne za postizanje istog učinka i javlja se kod svih benzodiazepina. Čini se da se tolerancija razvija na receptorskoj razini, ali nije sasvim poznat mehanizam nastanka. Na razini receptora, stupanj tolerancije je reguliran brojem zauzetih receptora (tj. dozom) i trajanjem zauzetosti receptora što ovisi o indikaciji i trajanju liječenja. Iz prethodno navedenoga se može zaključiti da se izrazita tolerancija javlja kada se benzodiazepini kontinuirano koriste kod liječenja epilepsije dok se slabija tolerancija javlja kada se ti lijekovi koriste za liječenje poremećaja sna jer su bolesnici bez lijeka tijekom dana. [9] Osnovni i najveći nedostatak benzodiazepina je stvaranje ovisnosti. Nagli prestanak uzimanja benzodiazepina može dovesti do pojave sindroma ustezanja koji je karakteriziran nesanicom, anksioznošću, gubitkom apetita i tjelesne mase, tremorom, znojenjem, tinitusom, poremećajem percepcije i sl. Ovi simptomi se lako mogu zamijeniti sa simptomima osnovne bolesti pa se često benzodiazepini nastave i dalje propisivati. Kod kratkodjelujućih lijekova iz ove skupine sindrom ustezanja se može javiti nekoliko sati nakon prestanka uzimanja lijeka dok kod dugodjelujućih može proći do tri tjedna prije pojave sindroma ustezanja. Stoga je preporuka da se kod bolesnika ovisnih o nekom od kratkodjelujućih benzodiazepina prvo uvede dugodjelujući umjesto kratkodjelujućeg te se potom ukine vrlo sporo snizujući dozu [5].

Zolpidem je lijek koji pripada skupini hipnotika. On je parcijalni nebenzodiazepinski agonist benzodiazepinskih receptora te je prvi izbor u liječenju nesаницe. On je sedativni hipnotik s brzim početkom djelovanja, skraćuje fazu usnivanja, povećava ukupno trajanje sna i ne uzrokuje dnevnu sedaciju. Ima kratko vrijeme djelovanja i nije indiciran za dugotrajnu upotrebu [5].

1.4. STABILIZATORI RASPOLOŽENJA

U suvremenoj psihijatriji kao stabilizatori raspoloženja najčešće se koriste tri lijeka: litij, valproat i karbamazepin. U zadnje vrijeme se često koriste i drugi antiepileptici kao što su lamotrigin i gabapentin. Stabilizatori raspoloženja su indicirani za liječenje manije, zajedno s antipsihoticima. Koriste se profilaktički u terapiji bipolarnog poremećaja te sprječavaju promjene raspoloženja i na taj način ublažuju depresivne i manične faze bolesti. Daju se tijekom dužeg razdoblja, a da bi se pokazao njihov blagotvoran učinak, potrebno je tri do četiri tjedna. Stabilizatori raspoloženja se također koriste i za liječenje impulzivnog ponašanja kod osoba koje ne pate od bipolarnog poremećaja. Mehanizam djelovanja stabilizatora raspoloženja u terapiji bipolarnog poremećaja još uvijek nije do kraja poznat, no predloženi zajednički mehanizam djelovanja je inhibicija procesa unosa inozitola što dovodi do smanjenja njegove koncentracije. U ovom predloženom mehanizmu, transporter mio-inozitol monofosfata i njemu pridružena mRNA postaju slabije regulirani zahvaljujući trima najpoznatijim stabilizatorima raspoloženja. Primjena litija ima brojne neželjene učinke kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, poliurija, hipotiroidizam, egzacerbacija akni, gubitak kose, porast tjelesne mase itd. Litij je lijek s uskom terapijskom širinom pa vrlo lako može doći i do toksičnih učinaka te je stoga bitno pratiti renalnu funkciju jer je rizik veći kod bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom. Nuspojave valproata su sedacija, blagi tremor, blaga ataksija, gastrointestinalni problemi te trombocitopenija [1, 5, 10, 11].

1.5. FERTILNOST

Plodnost ili fertilitet se definira kao sposobnost uspostavljanja kliničke trudnoće [12]. U stranoj literaturi se može naći i pojam *fecundability* koji označava vjerojatnost trudnoće u

jednom menstruacijskom ciklusu žene s odgovarajućom izloženošću spermi i bez kontracepcije, a koja kulminira rođenjem živog djeteta [12].

Žene imaju hormonske cikluse koji određuju kada se može ostvariti trudnoća. Ciklus je u prosjeku dug dvadeset osam dana, od kojih je plodni period pet dana, ali se može razlikovati od žene do žene. Kod muškaraca je plodnost konstantna, ali kvaliteta sperme ovisi o njihovom zdravlju, okolišnim čimbenicima i učestalosti ejakulacije [13].

1.5.1. ŽENSKA FERTILNOST

Normalni ovulacijski menstrualni ciklus zahtijeva prisutnost zrele osi hipotalamus-hipofiza-jajnici i visoko koordinirane hormonske povratne sprege. Menstrualni ciklus se sastoji od tri faze – folikularne, ovulacijske i lutealne te rezultira stvaranjem zrelog folikula i otpuštanjem jajne stanice tijekom svakog ciklusa. Menstruacija se javlja ako oplodnja izostane [14].

Inicijalna faza folikularnog razvoja u velikoj je mjeri neovisna o gonadotropinima dok su završni koraci selekcije i dominacije predovulacijskog folikula pod kontrolom osi hipotalamus-hipofiza. Pod kontrolom GnRH pulsirajućeg signala iz hipotalamusa, gonadotropne stanice hipofize luče luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH), također na pulsirajući način. Folikularna faza odgovara fazi terminalnog rasta folikula prilikom čega se povećano luči estradiol. Istovremeno, epitelne stanice endometrija proliferiraju pod utjecajem estradiola i tako se pripremaju za implementaciju embrija. Ovulacija, odnosno otpuštanje oocite iz jajnika, potaknuta je estrogen ovisnim porastom LH u sredini ciklusa i događa se 36 sati kasnije. Nakon ovulacije, corpus luteum luči estradiol, progesteron i inhibin A pod kontrolom LH. Tijekom te lutealne ili sekrecijske faze, epitelne stanice endometrija se diferenciraju pod utjecajem progesterona i postaju sekretorne stanice. Na kraju lutealne faze, pri izostanku trudnoće, corpus luteum nazaduje i pada sekrecija

estradiola, progesterona i inhibina A. Endometrij se zatim ljušti što dovodi do cikličke menstruacije. Razine FSH rastu i dovode do početka novog ciklusa [14,15].

Što se tiče samog broja jajnih stanica, ženski fetus ima najveći broj jajnih stanica, njih šest do sedam milijuna u približno 20. tjednu gestacije. Nakon toga broj počinje opadati i pri rođenju ih ostaje jedan do dva milijuna. Do trenutka ulaska u pubertet, ženi ostaje samo 300 000 do 500 000 jajnih stanica. Tijekom reproduktivnog vijeka, žena ovulira 400 do 500 tih oocita, a ostale bivaju izgubljene u atreziji. Jajnik nema sposobnost regeneracije jajnih stanica [16].

1.5.2. MUŠKA FERTILNOST

Normalna spermatogeneza i funkcija spermija presudni su za mušku fertilnost.

Spermatogeneza je proces u kojem se spermatogonije prvo diferenciraju u primarne spermatocite putem mitoze, zatim formiraju spermatide putem mejoze i konačno se transformiraju u visoko diferencirane haploidne spermatozoide [17].

Spermatogeneza traje 74 dana i događa se u sjemenim tubulima testisa. Ovaj proces je pod kontrolom folikulostimulirajućeg hormona. Na kraju procesa spermatogeneze, spermatozoidi se kreću naprijed od lumena sjemenih tubula do proksimalnog kraja epididimisa. Tijekom sljedećeg putovanja spermatozoida, onog od proksimalnog do distalnog dijela epididimisa, spermatozoidi prolaze kroz proces kojim stječu zrelost, pokretljivost i sposobnost oplodnje jajne stanice. Zreli spermatozoidi se pohranju u repu epididimisa do ejakulacije. Nakon ejakulacije, spermatozoidi podliježu procesu kapacitacije u ženskom reproduktivnom traktu. Naknadno, kapacitacija potiče hiperaktivni motilitet te jednom kad spermatozoidi stignu do jajne stanice, započinju akrosomsku reakciju prije nego prodru kroz ovojnicu (zonu pellucidu). Oplodnja se događa naknadnim stvaranjem i razvojem zigote. Svaka abnormalnost koja može zadesiti spermatozoid na njegovom putu od testisa do jajne stanice može biti razlogom neplodnosti kod muškaraca [18].

U usporedbi sa ženama koje imaju ograničen broj oocita, muškarci nisu ograničeni brojem spermija budući da se u jednom ejakulatu može naći i više od 40 milijuna spermija. Muškarci mogu proizvesti i do 100 milijuna spermija na dan [16].

1.5.3. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ŽENSKU I MUŠKU FERTILNOST

Jedan od glavnih čimbenika koji ima utjecaj na fertilitet kod oba spola je dob.

Žene imaju dug reproduktivni vijek. Menarha se definira kao prva menstruacija kod adolescentice i obično se javlja u dobi od 10 do 16 godina, a prosječna dob je 12,4 godina [19].

Ženin reproduktivni vijek završava kada nastupi menopauza. Menopauza se retrospektivno definira kao izostanak spontane menstruacije tijekom 12 mjeseci. Diljem svijeta, većina žena u menopauzu ulazi između 49. i 52. godine [20]. No, plodnost kod žena počinje opadati mnogo prije ulaska u menopauzu. U literaturi se navodi da plodnost počinje opadati već u periodu od 25. do 30. godine. Prosječna dob u kojoj žene zadnji put rode je 41 godina u većini populacija s prirodnom plodnošću. To sugerira da postoji prilično univerzalan obrazac opadanja plodnosti povezan sa starenjem žene [21]. U jednom istraživanju analizirana je distribucija dobi žena pri posljednjem porođaju u populaciji s prirodnom plodnošću i pokazalo se da pad plodnosti vezan uz dob polako raste od 4,5 % u dobi od 25 godina, 7 % u dobi od 30 godina, 12 % u dobi od 35 godina do 20 % u dobi od 38 godina. Taj postotak zatim rapidno skače na oko 50 % u dobi od 41 godine, gotovo 90 % u dobi od 45 godina i približava se 100 % u dobi od 50 godina [22]. Prevladavajući koncept pada plodnosti pretpostavlja da je gubitak plodnosti ovisan o dobi određen kontinuiranim smanjenjem broja jajnih stanica pohranjenih u oba jajnika tijekom fetalnog života. To prvo dovodi do smanjene plodnosti, a potom i do

njezinog naknadnog potpunog gubitka. Osim toga, utvrđeno je i da se kvaliteta jajnih stanica pogoršava s dobi, prerano se stvaraju folikuli, sve su prisutniji ovulatorni poremećaji, smanjena je učestalost ovulacije te oslabljena lutealna faza. Sve ovo dovodi do smanjene stope začeća [21].

Što se muškaraca tiče, studije su dosad dosljedno pokazivale da je porast muške dobi izravno povezan s produljenjem vremena do uspostavljanja trudnoće i sa smanjenom stopom trudnoće [16].

Gill i suradnici su ispitivali povezanost dobi muškarca i kvalitete sperme s posebnim naglaskom na fragmenatciju DNK spermija i procjenu dobnog praga koji bi napravio distinkciju između muškaraca s normalnim i abnormalnim standardnim parametrima spermija. Istraživanje je pokazalo da su osnovni parametri sperme (volumen sperme, morfologija spermija, pokretljivost, vitalnost itd.) ovisni o dobi dok ukupan broj spermija i koncentracija ne ovise. Također se pokazalo da je integritet nuklearne DNK u spermiju osjetljiv biomarker starenja muškaraca te da je rizik od abnormalnosti standardnih parametara sperme i do tri puta veći za muškarce starije od 29 godina [24].

Jedna velika populacijska studija u Ujedinjenom Kraljevstvu pokazala je da je začeće tijekom dvanaestomjesečnog perioda 30 % manje izgledno kod muškaraca starijih od 40 godina nego kod muškaraca mlađih od 30 godina [23].

Postoji sve veći broj dokaza da porast dobi muškarca ima značajan učinak na spermatogenezu, funkciju spermija, oplodnju, trudnoću pa čak i zdravlje potomaka.

Mnogo je drugih čimbenika koji utječu na fertilitet i muškaraca i žena. Tjelesna masa, prehrana i tjelesna aktivnost su samo neke od njih. Kod pretilih muškaraca se pokazalo da postoji tri puta veća vjerojatnost za smanjenje kvalitete sperme nego kod muškaraca normalne tjelesne mase. Istraživanja su također pokazala da muškarci s prekomjernom tjelesnom

masom imaju povećan broj oštećenja DNK spermija kao i da je koncentracija i pokretljivost spermija smanjena [25 - 30]. Pronađena je i poveznica između erektilne disfunkcije i pretilosti. Jedno je istraživanje pokazalo da od 236 ispitivanih muškaraca sa metaboličkim sindromom, njih 96,5 % ima erektilnu disfunkciju [31].

Što se ženske fertlnosti tiče, prekomjerna tjelesna masa ima puno negativnih učinaka. Istraživanja pokazuju da je kod žena s BMI preko 30 incidencija spontanih pobačaja veća te postoje dokazi da ti spontani pobačaji nisu povezani s kariotipom fetusa jer je stopa aneuploidije kod pretilih žena ispod 35 godina niža što ukazuje na to da razlog mogu biti drugi faktori kao što je receptivnost endometrija [32, 33]. Negativni efekti pretilosti na fertlnost su reverzibilni te neka istraživanja pokazuju da gubitkom u prosjeku 10,2 kg tjelesne mase 90 % pretilih žena ponovno počinje ovulirati [34].

Osim pretilosti, na fertlnost kod oba spola također mogu utjecati pothranjenost kao i tjelesna aktivnost. Muškarci koji su pothranjeni mogu imati manju koncentraciju spermija nego oni s normalnim BMI [29]. Kod žena koje imaju problem s pothranjenošću, može doći do disfunkcije jajnika i neplodnosti. Meta analiza 78 studija je pokazala da pothranjene žene također imaju rizik od prijevremenog porođaja [35]. Tjelesna aktivnost u većini slučajeva ima pozitivan učinak na plodnost [36].

Pušenje također ima negativan učinak na fertlnost. Kod muškaraca se to očituje u smanjenom ukupnom broju spermija, smanjenoj gustoći, pokretljivosti, normalnoj morfologiji, volumenu sperme te kapacitetu oplodivanja. Pušenje također može utjecati na integritet DNK spermija te je nekoliko studija pokazalo povećanje oštećenja DNK spermija [36]. Smanjenje plodnosti kod žena koje puše vjerojatno je posljedica smanjene funkcije jajnika i smanjene rezerve jajnika. Sharara i suradnici su otkrili da je učestalost smanjene rezerve jajnika značajno veća kod žena koje puše nego kod nepušačica iste dobi [37].

Lijekovi također mogu utjecati na fertilitet kod oba spola. Više istraživanja je provedeno na muškim ispitanicima nego na ženskim. Obzirom na skupinu lijekova ili sam lijek, mehanizam utjecaja na fertilitet je različit. U ovom radu detaljnije će se govoriti o utjecaju psihofarmaka na fertilitet kod muškaraca i žena.

Provedene su mnoge studije o učincima alkohola na razne aspekte zdravlja, uključujući fertilitet. Kod muškaraca se konzumacija alkohola povezuje s mnogim negativnim popratnim pojavama kao što su atrofija testisa, smanjen libido i smanjen broj spermija [38]. Istraživanja ukazuju na to da alkohol ima veliki utjecaj na pokretljivost kao i na morfologiju spermija [39]. Kod žena, količine alkohola koje variraju od jednog pića tjedno pa do 5 jedinica dnevno mogu imati različite učinke uključujući produljenje vremena do uspostavljanja trudnoće, smanjenje vjerojatnosti začeća za više od 50 % i smanjenje stope implantacije povećavajući tako rizik od spontanog pobačaja i fetalne smrti. Također može doći do anovulacije, disfunkcije lutealne faze i abnormalnog razvoja blastociste [40-43].

1.6. PREVALENCIJA MENTALNIH POREMEĆAJA U FERTILNOJ DOBI

Mentalni poremećaj karakterizira klinički značajan poremećaj u kogniciji, emocionalnoj regulaciji ili ponašanju pojedinca. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u 2019. godini 1 od svakih 8 ljudi, odnosno 970 milijuna ljudi širom svijeta živjelo je s nekim od mentalnih poremećaja pri čemu su anksiozni i depresivni poremećaj bili najčešći. Zbog pandemije COVID-19, u 2020. godini broj ljudi koji su patili od anksioznih i depresivnih poremećaja je značajno porastao – procjenjuje se za 26 % i 28 % u samo jednoj godini.

Anksiozni poremećaji karakterizirani su pretjeranim strahom i zabrinutošću i s njima povezanim poremećajima ponašanja. Postoji nekoliko vrsta anksioznih poremećaja kao što su

generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj, anksiozni poremećaj zbog odvajanja i drugi. Depresija se razlikuje od uobičajenih promjena raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na svakodnevne životne izazove i stresore. Karakterizira ju depresivno raspoloženje (osjećaj tuge, razdražljivosti, praznine), gubitak interesa i/ili zadovoljstva u obavljanju svakodnevnih aktivnosti i hobija veći dio dana, gotovo svaki dan, najmanje dva tjedna. Ostali simptomi mogu uključivati beznađe u pogledu budućnosti, smanjenu koncentraciju, osjećaj pretjerane krivnje ili niskog samopoštovanja, suicidalne misli, poremećaj sna, poremećaj apetita i slično [44].

Prema podacima SZO, u 2019. godini od bipolarnog poremećaja je bolovalo oko 40 milijuna ljudi. Osobe koje boluju od bipolarnog poremećaja imaju depresivne epizode koje se izmjenjuju s razdobljima maničnih simptoma. Depresivne epizode uključuju depresivno raspoloženje (osjećaj tuge, praznine, razdražljivosti), gubitak interesa za svakodnevne aktivnosti, niži stupanj samopouzdanja i slično. Manični simptomi mogu uključivati euforiju ili razdražljivost, povećanu aktivnost i energiju kao i povećanu pričljivost, užurbane misli, rastresenost, impulzivno nepromišljeno ponašanje i slično. Osobe s bipolarnim poremećajem imaju veći rizik od samoubojstva [44].

Posttraumatski stresni poremećaj može se razviti nakon izlaganja izrazito prijetećem ili užasnom događaju ili čak nizu takvih događaja. Karakteriziraju ga sljedeći znakovi i simptomi: ponovno proživljavanje traumatičnog doživljaja (nametljiva sjećanja, bljeskovi, noćne more), izbjegavanje misli i sjećanja na traumatične događaje te izbjegavanje ljudi, mjesta i situacija koje podsjećaju na te događaje te postojanje percepcije povećane trenutne prijetnje. Ovi simptomi traju nekoliko tjedana i uzorkuju značajno ometanje svakodnevnog funkcioniranja. Prevalencija PTSP-a je veća u područjima zahvaćenima sukobima [44].

Od shizofrenije u prosjeku boluje jedna od 300 osoba. Osobe koje boluju od shizofrenije imaju očekivani životni vijek 10-20 godina kraći od prosječne populacije. Tu bolest

karakteriziraju značajna oštećenja percepcije i promjene u ponašanju. Osobe mogu patiti od trajnih deluzija, halucinacija, imati neorganizirano razmišljanje, izrazito neorganizirano ponašanje ili agitaciju. Također, mogu imati poteškoće u kognitivnom funkcioniranju.

2021. godine izrađena je jedna velika meta-analiza koja je uključivala 192 studije i čiji je cilj bio pružiti snažne, globalne epidemiološke procjene dobi u kojoj se određeni mentalni poremećaji prvi put javljaju. Proveden je sustavni pregled presječnih i kohortnih studija reprezentativnih za opću populaciju. Komprimirani ishodi meta-analize bili su udio pojedinaca kojima se neki od mentalnih poremećaja javio prije dobi od 14, 18 i 25 godina i vršna pojavnost bolesti, za bilo koji poremećaj i za pojedine dijagnostičke blokove prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti 11. Dodatno su istraživane prosječne dobi u kojima se svaki pojedini poremećaj javio. Rezultati ove meta-analize pokazuju da se prije dobi od 14, 18 i 25 godina bilo koji poremećaj javio u 34,6 %, 48,4 % i 62,5 % osoba. Ako se analiziraju pojedini poremećaji, poremećaji povezani s tjeskobom/strahom su se prije 14, 18 i 25 godine javili u 38,1 %, 51,8 % i 73,3 % slučajeva, opsesivno-kompulzivni poremećaji u 24,6 %, 45,1 % i 64,0 % osoba uključenih u sve studije, spektar shizofrenije i primarnih psihotičnih poremećaja u 3 %, 12,3 % i 47,7 % slučajeva, poremećaji ličnosti u 1,9 %, 9,6 % i 47,7 % slučajeva te poremećaji raspoloženja u 2,5 %, 11,5 % i 34,5 % slučajeva. Općenito, početak prvog mentalnog poremećaja javlja se kod trećine oboljelih prije 14. godine, kod polovice prije 18. godine, a njih 62,5 % oboli prije svoje 25. godine. Što se tiče razlika između muškog i ženskog spola, dob početka mentalnih poremećaja bila je uglavnom slična kod obje skupine iako se primijetio trend prema mlađoj dobi za muškarce s poremećajima povezanim sa zolupotrebom opojnih sredstava, poremećajima raspoloženja i shizofrenijom i primarnim psihotičnim poremećajima.

Metaepidemiološki rezultati proučavane studije pokazuju da mentalni poremećaji počinju kada se dogode dramatične biološke promjene u mozgu, od djetinjstva preko adolescencije pa

sve do odrasle dobi, a one uključuju gustoću sive tvari, cerebralnu metaboličku brzinu, sinaptičku gustoću, rast bijele tvari i mijelinizaciju [45].

Podaci iz ove meta-analize pokazuju da se većina mentalnih poremećaja javi prije ili za vrijeme fertile dobi i kod muškaraca i kod žena.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je pregledno i sustavno prikazati utjecaj pojedinih skupina psihofarmaka na mušku i žensku fertilitet. Obzirom na trenutno dostupne podatke, hipoteza je da će određene skupine psihofarmaka imati nepoželjan utjecaj na mušku i žensku fertilitet.

Povod za izradu specijalističkog rada na ovu temu je činjenica da se, prema trenutno dostupnim podacima, većina mentalnih poremećaja javi za vrijeme fertile dobi i kod muškaraca i kod žena te je takve poremećaje od iznimne važnosti početi pravodobno liječiti.

Iz tog razloga, važno je imati pregled utjecaja pojedinih skupina antipsihotika na reproduktivno zdravlje oba spola kako bi se lakše mogla donijeti odluka o terapiji za pojedinog pacijenta, ovisno o tome planira li obitelj ili ne.

3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Istraživanja u okviru ovog završnog specijalističkog rada bila su teorijskog karaktera i uključivala su detaljan pregled stručne i znanstvene literature o utjecaju psihofarmaka na fertilitet. Prikupljeni su podaci o indikacijama, mehanizmu djelovanja te o provedenim istraživanjima o utjecaju na plodnost. Pretraživane su dostupne knjige iz ovog područja, baza lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) te Europske agencije za lijekove (EMA), publikacije stručnih udruga i institucija, znanstveni članci te drugi raspoloživi izvori. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka (PubMed, UpToDate, ScienceDirect, Cochrane, Google Scholar) uključivale su sljedeće pojmove: *antidepressants, antipsychotics, anxiolytics, bipolar disorders, mood stabilizers, lithium, fertility, fecundity, benzodiazepines, psychiatric illness, psychotropics, schizophrenia, hypnotics, side effects, reproductive system* itd.

Pregledom dostupne literature prikupljeni su podaci te su nakon sistematiziranja i obrade prikazani i interpretirani.

3.1. HIPERPROLAKTINEMIJA UZROKOVANA PSIHOFARMACIMA

Prolaktin je peptidni hormon koji luče laktotrofne stanice prednje hipofize i pod inhibitornom je kontrolom dopamina putem D2 receptora. To je jednolančani polipeptid koji se sastoji od 199 aminokiselina s tri intramolekularne disulfidne veze između šest cisteinskih ostataka [47, 48]. Razine prolaktina se individualno razlikuju i na njih mogu utjecati razni čimbenici kao što su stres i tjelovježba. Iako se u literaturi i praksi navode različite normalne razine prolaktina, jedno veliko epidemiološko izvješće kao normalne razine navodi < 28,3 ng/ml (<

600 mU/l) u žena i < 16,5 ng/ml (< 350 mU/l) kod muškaraca (1 ng/ml odgovara 21,2 mU/l) [48].

Lučenje prolaktina je pulsirajuće i prati cirkadijani ritam te se najviše razine u plazmi postižu tijekom sna, a najniže otprilike 2-3 sata nakon buđenja. Tijekom ovulacije, razina prolaktina raste. Dopamin koji se luči u arkuatnoj i paraventrikularnoj jezgri hipotalamusa je glavni inhibicijski čimbenik lučenja prolaktina vezanjem na D2 receptore hipofize dok neuropeptidi poput tireotropin-oslobađajućeg hormona, estradiola, oksitocina, vazopresina i vazoktivnog intestinalnog polipeptida potiču izlučivanje prolaktina [46].

Glavna uloga prolaktina u organizmu je poticanje i održavanje laktacije kod žena u postpartumu. Reproductivni procesi predstavljaju najveću skupinu funkcija koje se pripisuju prolaktinu. Prolaktin utječe na spolne žlijezde izravno ili neizravno. Smanjuje osjetljivost receptora u gonadama za folikulostimulirajući i luteinizirajući hormon. Neizravno, smanjuje lučenje gonadotropin-otpuštajućeg hormona inhibicijom pulsirajućeg otpuštanja potaknuto stimulacijom opijatnog sustava. Posljedično, smanjena sekrecija LH i FSH inhibira ovulaciju. Prolaktin također ima utjecaja na druge hormone, kardiovaskularni sustav, središnji živčani sustav, imunološki sustav te je uključen i u osmoregulaciju [46, 47].

Hiperprolaktinemija se definira kao stanje dugotrajno povišene razine cirkulirajućeg prolaktina u plazmi. Hiperprolaktinemija obično dovodi do reproduktivnih problema u oba spola, najčešće do anovulacijske neplodnosti kod žena. Može biti funkcionalna ili organska.

Funkcionalna blaga do umjerena hiperprolaktinemija može biti uzrokovana korištenjem lijekova koji smanjuju hipotalamičko lučenje dopamina ili njegovo djelovanje u hipofizi. Tipično se opaža i u trudnoći, a može biti uzrokovana i sindromom policističnih jajnika, zatajenjem bubrega, cirozom jetre ili karcinomom bubrega i pluća. Patološka funkcionalna

hiperprolaktinemija se također javlja i kod endokrinopatija kao što su primarna hipotireoza i primarna adrenokortikalna insuficijencija [46, 47, 49].

Organska hiperprolaktinemija je uglavnom uzrokovana selarnim i paraselarnim lezijama koje uključuju adenome hipofize, nehipofizne tumore i infiltrativna stanja [46].

Hiperprolaktinemija uzrokovana upotrebom psihofarmaka spada u funkcionalne hiperprolaktinemije. Mogu ju uzrokovati antipsihotici prve i druge generacije, ali češće je to slučaj s antipsihoticima prve generacije. Učestalost hiperprolaktinemije među pacijentima koji koriste antipsihotike varira ovisno o studiji, ali kod žena se može javiti u čak do 90 % slučajeva dok je taj postotak kod muškaraca nešto niži i iznosi 70 %.

Hiperprolaktinemija uzrokovana antipsihoticima događa se zbog blokade dopaminskih D2 receptora što uzrokuje izostanak inhibitornog djelovanja dopamina na lučenje prolaktina u laktotropnim stanicama prednje hipofize. Ovo objašnjava zašto antipsihotici s većim indeksom D2 zauzetosti uzorkuju veća i češća povišenja koncentracije prolaktina.

Hiperprolaktinemiju najčešće uzrokuju risperidon i njegov 9-hidroksimetabolit paliperidon. Drugi čimbenik uključen u razvoj antipsihoticima inducirane hiperprolaktinemije je sposobnost antipsihotika za prelazak krvno-moždane barijere: risperidon i paliperidon imaju nisku liposolubilnost pa najduže ostaju van barijere i djeluju u tuberoinfudibularnom putu izazivajući tako hiperprolaktinemiju [49].

Kliničke manifestacije hiperprolaktinemije ovise o spolu, no povezana je s hipogonadotropnim hipogonadizmom u oba spola [46]. Žene u većini slučajeva imaju oligo- i amenoreju te anovulatorne cikluse zbog inhibicije pulsirajućeg lučenja FSH i LH, galaktoreju zbog laktotropnog učinka prolaktina, neplodnost uzrokovanu hipogonadotropnim hipogonadizmom kao i hirzutizam. Kod muškaraca hiperprolaktinemija uzrokuje gubitak libida i impotenciju, ginekomastiju i galaktoreju zbog mamotropnog učinka prolaktina te

neplodnost. Ono što je u slučaju muškaraca problematično je da su simptomi često suptilni i hiperprolaktinemija se dijagnosticira tek u uznapredovalom stadiju. Što se dugoročnih učinaka tiče, hiperprolaktinemija u oba spola može uzrokovati gubitak koštane mase i osteoporozu, povećani kardiovaskularni rizik i aterosklerozu te razvoj određenih tumora [46, 47, 49].

Hiperprolaktinemija se javlja unutar 72h od početka liječenja antipsihoticima te razine prolaktina u krvi ostaju povišene tijekom cijelog liječenja. Češće se javlja kod žena koje se prvi put liječe antipsihoticima i po dosadašnjim istraživanjima se ne čini da postoji poveznica između hiperprolaktinemije i dobi i ozbiljnosti simptoma [49].

Obzirom da se upotreba antipsihotika u psihijatrijskoj kliničkoj praksi sve više povećava, a hiperprolaktinemija uzrokovana upotrebom antipsihotika je najčešća nuspojava, važan aspekt fizičkog zdravlja pacijenata na terapiji antipsihoticima je prepoznavanje i liječenje upravo tako uzrokovane hiperprolaktinemije. U literaturi se može naći više preporučenih načina za liječenje hiperprolaktinemije inducirane antipsihoticima. Montejo i suradnici u svom multidisciplinarnom konsenzusu o liječenju jatrogene hiperprolaktinemije iz 2017. godine navode pet načina, a oni su: smanjivanje doze antipsihotika, zamjena jednog antipsihotika drugim, dodavanje aripiprazola u terapiju te uvođenje agonista dopamina u terapiju. Najveći stupanj preporuke i najveću razinu dokaza ima opcija s aripiprazolom jer je napravljeno najviše studija od kojih su neke pokazale da u 79 % slučajeva dođe do normalizacije u razini prolaktina [49, 50].

3.2. UTJECAJ ANTIPSIHOTIKA NA FERTILNOST

Kao što je u uvodu ovoga rada već spomenuto, antipsihotike možemo podijeliti u dvije skupine: tipične i atipične antipsihotike. Obzirom na afinitet prema D2 receptorima, u

različitoj mjeri mogu utjecati na pojavu hiperprolaktinemije i posljedično na fertilitet muškaraca i žena koji su oboljeli od nekog mentalnog poremećaja i na terapiji su ovim lijekovima. U svakodnevnoj psihijatrijskoj kliničkoj praksi pri odabiru najboljeg antipsihotika uzimaju se u obzir mnoga pitanja kao što su učinkovitost u liječenju bolesnikova stanja, profil nuspojava, cijena i dostupnost. Obzirom na jedinstvene izazove s kojima se suočavaju žene s psihotičnim poremećajima (donekle i muškarci), bitno je uzeti u obzir kako svaki pojedini antipsihotik utječe na menstrualni ciklus, razine hormona i naposljetku plodnost.

Povišene razine prolaktina mogu uzrokovati smanjenu proizvodnju i lučenje hormona koji oslobađaju gonadotropin (GnRH) iz hipotalamusa, što rezultira smanjenim otpuštanjem luteinizirajućeg hormona i folikulostimulirajućeg hormona iz prednjeg režnja hipofize.

Upotreba antipsihotika kod žena može dovesti do smanjenih razina estrogena i disfunkcije gonada. Rezultirajući hipogonadotropni hipogonadizam kod žena može dovesti do amenoreje, nepravilnih menstrualnih ciklusa i neplodnosti. Neplodnost je posljedica hiperprolaktinemije i kod muškaraca [51].

Među tipičnim antipsihoticima koji uzrokuju hiperprolaktinemiju, najveći učinak na razinu prolaktina ima haloperidol. Atipični antipsihotici imaju različite učinke na razine prolaktina. Amisulpirid i risperidon uzrokuju značajan porast razine prolaktina koji obično premašuje povišenje prolaktina uzrokovano atipičnim antipsihoticima. Prevalencija hiperprolaktinemije je najviša kada se provodi terapija risperidonom, u čak 70-100 % slučajeva. Visoka prevalencija se javlja i u terapijama olanzapinom i kvetiapiinom – 10 – 40 % pacijenata na toj terapiji ima povišene razine prolaktina. Kod klopazina je prevalencija manja od 5 % dok lurasidon i asenapin imaju također blag učinak na povišenje prolaktina [52]. Jedna dvostruko slijepa studija u trajanju od 12 mjeseci je pokazala da je kod pacijenata liječenih lurasidonom promjena u koncentraciji prolaktina mala u odnosu na početne vrijednosti, kako kod

muškaraca tako i kod žena, dok je kod pacijenata liječenih risperidonom porast u razini prolaktina u odnosu na početne vrijednosti znatno veći [53].

Jedna meta-analiza je obuhvatila 212 objavljenih i neobjavljenih kliničkih studija provedenih na više od 43000 ljudi te je usporedila 11 antipsihotika prema povećanju prolaktina. Nažalost, nisu prikazani rezultati odvojeno za muškarce i žene, no meta-analiza je pokazala da najveći potencijal za povećanje razine prolaktina imaju paliperidon, risperidon i haloperidol, a najmanji potencijal imaju asenapin, kvetiapin i aripiprazol [54].

Jedna starija studija, iz 2003. godine, provedena je na 422 pacijenta (muškarci i žene) te je uključivala pacijente s dijagnozom shizofrenije, drugim povezanim psihotičnim poremećajima, poremećajima raspoloženja te drugim poremećajima. Iz studije su isključeni pacijenti s drugim lijekovima ili stanjima za koje je postojao rizik podizanja razine prolaktina. Studija je pokazala da je prosječna serumska vrijednost prolaktina svih ispitanika 41,5 ng/ml te da je 290 pacijenata imalo serumsku razinu višu od normalne. Kada su se rezultati obradili po spolovima, uvidjelo se da je kod žena prosječna serumska vrijednost prolaktina 57,9 ng/ml te da ih 67 % ima vrijednost višu od normalne. Kod muškaraca je ta razina bila nešto niža te je prosječna vrijednost bila 33,9 ng/ml s prevalencijom hiperprolaktinemije od 70 %. Kod muškaraca nije primijećena korelacija između dobi i povišenih razina prolaktina dok je kod žena dob (odražavajući reproduktivni status) igrala bitnu ulogu pa je kod starijih pacijentica primijećena niža razina prolaktina. Za ispitivani uzorak se primijetila visoko značajna korelacija između doze neuroleptika (ekvivalent klorpromazina) i razine prolaktina, no ova korelacija nije ispitivana od lijeka do lijeka. Veću stopu prevalencije su imali lijekovi koji su poznati po tome da podižu razinu prolaktina dok su prolaktin-štedeći lijekovi imali nižu prevalenciju. Ako su jedni i drugi lijekovi bili kombinirani, prolaktin-štedeći učinak bio je nadmašen učinkom lijekova koji značajno povišuju prolaktin [55].

Još jedna studija iz 2003. bavila se ispitivanjem prevalencije hiperprolaktinemije kod pacijenata oba spola s dijagnozom shizofrenije ili shizoafektivnog poremećaja, a koji su na terapiji tipičnim antipsihotikom ili risperidonom. Gornja granica normalne razine prolaktina bila je definirana $> 18,77$ ng/ml za muškarce i $> 24,20$ ng/ml za žene. Pacijenti, sveukupno njih 402, su podijeljeni prema spolu, a unutar skupine žena i prema menopauzalnom statusu. Prevalencija hiperprolaktinemije kod žena u reproduktivnoj dobi bila je 65,6 % (prosječna vrijednost prolaktina 69,0 ng/ml), a kod žena u menopauzi 45,1 % pri čemu je prosječna vrijednost prolaktina bila 49,0 ng/ml. Kod muškaraca je prevalencija hiperprolaktinemije bila 42,4 % (prosječna vrijednost prolaktina 32,4 ng/ml). Kod pacijentica koje su bile na terapiji risperidonom prevalencija je bila 88 % u usporedbi s onima na terapiji tipičnim antipsihoticima kod kojih je prevalencija bila 47,6 %. 48 % žena na risperidonu koje su iskusile hiperprolaktinemiju, a u reproduktivnoj su dobi, imale su simptome vezane za menstrualni ciklus kao što su amenoreja, oligomenoreja ili polimenoreja. Budući da visoka razina prolaktina inhibira pulsirajuće izlučivanje gonadotropin-oslobađajućeg hormona iz hipotalamusa i izravniije lučenje estrogena iz jajnika, jedna trećina žena iz ove studije koje su u premenopauzi imale su menopauzalne razine estrogena. Zaključak studije je bio da je hiperprolaktinemija iznimno česta kod pacijenata oba spola koji se liječe tipičnim antipsihoticima ili risperidonom iz čega se može vidjeti da terapija tim lijekovima utječe na fertilitnost kod oba spola [56].

Treba napomenuti da u ovom trenutku još nije dovoljno istražen utjecaj antipsihotika na kvalitetu sjemena kod muškaraca, a od iznimne je važnosti istražiti i to sa strane reproduktivne toksičnosti. Budući da je risperidon često korišten antipsihotik u svim dobnim skupinama kod muškaraca pa tako i kod muškaraca u fertilnoj dobi, a dosad nije istraživan njegov utjecaj na parametre sperme, skupina znanstvenika iz Turske je osmislila studiju koju su proveli na štakorima što je najpouzdaniji alat za određivanje reproduktivne toksičnosti i

procjenu reproduktivnog zdravlja kod ljudi. Cilj njihovog istraživanja bio je procijeniti toksične učinke risperidona na muški reproduktivni sustav određivanjem koncentracije spermija, pokretljivosti, morfologije, oštećenja DNA spermija te histopatološke analize tkiva testisa nakon ponovljenih izlaganja štakora risperidonu. Također su ispitivane i razine hormona bitnih za regulaciju reproduktivnog sustava kao što su testosteron, FSH i LH te su mjerili i pokazatelje oksidativnog stresa koji također može biti uzrokom reproduktivnih poremećaja. Rezultati studije su pokazali da je risperidon smanjio razine FSH i testosterona, uzrokovao histopatološka oštećenja testisa, pogoršao morfologiju i smanjio koncentraciju spermija te izazvao oksidativni stres i oštećenje hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi. Iako rezultati studije na štakorima upućuju na reproduktivnu toksičnost risperidona, daljnja istraživanja na ljudima su itekako potrebna da bi se donio pravi zaključak [57].

Slična studija je provedena i s olanzapinom, također na muškim štakorima. Rezultati su pokazali da je olanzapin pogoršao morfologiju spermija te da je imao toksičan učinak na tkivo testisa (taj učinak je bio ovisan o dozi). Mehanizmi u podlozi ovih rezultata su bili povećani oksidativni stres, oštećenje Leydigovih stanica te poremećaj hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi koja je karakterizirana smanjenjem razine folikulostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona. Budući da je ovo prva i jedina studija koja je ispitala reproduktivnu toksičnost olanzapina i to na štakorima, daljnje studije su potrebne kako bi se donijeli potpuniji zaključci [58].

Studije pokazuju da aripiprazol može smanjiti povišene razine prolaktina. Aripiprazol je „funkcionalno selektivni“ agonist D2 receptora dopamina koji može djelovati kao potpuno antagonist, umjereni antagonist ili parcijalni agonist, ovisno o endogenim uvjetima dopamina. Smatra se da je ta kontekstualna prilagodba temelj za nižu sklonost aripiprazola za povišenje serumskih koncentracija prolaktina u usporedbi s drugim antipsihoticima. Stope hiperprolaktinemije uzrokovane aripiprazolom su niske, oko 3 do 5 %. Ako se primjenjuje

kao monoterapija, veća je mogućnost da će pokazati svojstva funkcionalnog antagonista D2 receptora što za posljedicu može imati povišene koncentracije prolaktina. Međutim, u prisutnosti lijeka koji već povišuje razine prolaktina, aripiprazol će djelovati kao učinkoviti agonist D2 receptora s potencijalom za snižavanje razine prolaktina pogotovo zato što aripiprazol ima relativno visok afinitet prema D2 receptorima u usporedbi s drugim antipsihoticima. Rezultati šest placebo kontroliranih randomiziranih kliničkih studija sugeriraju da dodatak aripiprazola pokazuje učinkovitost u liječenju hiperprolaktinemije uzrokovane terapijom risperidonom, paliperidonom, kvetiapiinom i haloperidolom. Svako od tih kliničkih ispitivanja utvrdilo je značajno veće smanjenje razine prolaktina s aripiprazolom u dozama od 5 do 30 mg/dan u usporedbi s placebo [59].

3.3. UTJECAJ ANKSIOLITIKA, SEDATIVA I HIPNOTIKA NA FERTILNOST

Još uvijek nije provedeno mnogo istraživanja koja bi se bavila utjecajem ankiolitika, sedativa i hipnotika na fertilitnost kod muškaraca i žena.

Nekoliko starijih studija bavilo se istraživanjem utjecaja GABAergičkih lijekova na serumsku razinu prolaktina kod zdravih dobrovoljaca. Jedna studija iz 1980. godine pokazala je da je utjecaj oralno primijenjenog diazepama u dozi od 10 mg na razinu prolaktina zanemariv, no ta je studija provedena samo na 7 osoba i kao takva ima svoja ograničenja [60].

Dvije godine kasnije Laakmann i suradnici su proveli studiju na jedanaest zdravih dobrovoljaca u kojoj su utvrdili da je sekrecija prolaktina nakon 10 mg intravenski primijenjenog diazepama samo neznatno povišena u odnosu na intravenski primijenjen placebo što je ukazivalo na to da diazepam nema agonistički učinak na dopaminske receptore [61].

Slična studija je provedena i za bromazepam, također na malom broju zdravih dobrovoljaca, pet muškaraca i pet žena. Primjenjivana doza bila je 3 mg oralno te nije primijećena povišena serumska koncentracija prolaktina ni kod muškaraca ni kod žena [62].

1990. godine je provedena studija koja je ispitala, između ostalog, utjecaj oralno primijenjenog alprazolama u dozi od 3 mg na razine prolaktina kod 10 zdravih muškaraca. Studija je bila kontrolirana placebom i pokazala da su razine prolaktina bile povišene za 100 % nakon 2 do 8 sati od primjene alprazolama. Ovakvi rezultati se ne podudaraju s prethodno provedenim studijama u kojima se ispitivao utjecaj benzodiazepina na razine prolaktina [63].

Par godina kasnije provedena je studija s nešto nižim dozama oralno primijenjenog alprazolama (0,5 mg) gdje se pokazalo da alprazolam u tim dozama nema značajan učinak na razinu prolaktina u serumu [64].

Učinci na povećanje serumske koncentracije prolaktina u ovim studijama, ako ih je bilo, su bili jako mali, pogotovo ako ih uspoređujemo s učinkom antagonista dopaminskih D2 receptora.

Postoji jedna relativno nova studija koja je, između ostalog, ispitala učinak terapijskih doza lorazepama na razine prolaktina. Provedena je 2015. godine i cilj joj je bio utvrditi točnu ulogu različitih podtipova GABA_A receptora u regulaciji lučenja prolaktina i diferencijalne učinke selektivnih i neselektivnih modulatora GABA_A receptora. Nakon oralno primijenjenog lorazepama u dozi od 2 mg, primijećeno je da se razina prolaktina povisila za 42 %. To je dosta mali učinak na sekreciju prolaktina pogotovo ako se u obzir uzme učinak antagonista D2 dopaminskih receptora. Iz ovih rezultata dalo bi se zaključiti da primjena lorazepama neće dovesti do klinički značajne hiperprolaktinemije kod muškaraca [65].

Proturječni rezultati dobiveni ovim studijama mogu se objasniti time da su starije studije imale mali broj ispitanika te da statistička snaga tih studija možda nije bila dovoljno velika.

Što se tiče utjecaja ovih skupina lijekova na spermatogenezu i kvalitetu sperme, također nema previše novih istraživanja. Postoji jedna studija iz 2001. koja je ispitala utjecaj nekoliko supstanci na motilitet spermija kod štakora. Jedna od ispitivanih tvari bio je i nitrazepam te su rezultati pokazali da je nitrazepam smanjio motilitet spermija [66].

Jedna studija iz 2015. godine bavila se utjecajem diazepama na mušku plodnost procjenjujući njegov učinak na masu reproduktivnih organa, karakteristike spermija kao što su pokretljivost, morfologija, vitalnost te njegove učinke na serumski folikulostimulirajući hormon, luteinizirajući hormon te testosteron. Štakori su tretirani diazepamom s 1x, 2x i 4x ekvivalentnom dozom za čovjeka, svim putevima primjene, osam tjedana. Rezultati istraživanja su pokazali da su štakori na svim dozama pokazali smanjenje u masi testisa, epididimisa, sjemenovoda i prostate u usporedbi s kontrolnim životinjama koje su primale placebo. Također se pokazalo smanjenje koncentracije spermija, pokretljivosti i normalnih oblika spermija u sjemenovodima kao i smanjenje razine LH, FSH, testosterona i učestalosti trudnoće [67].

Kao što je vidljivo iz navedenoga, nije provedeno puno studija koje bi se bavile utjecajem ovih skupina lijekova na fertilitet kod muškaraca i žena. Većinom su se proučavali benzodiazepini i to na animalnim modelima dok za lijekove kao što su zolpidem, zaleplon i zopiklon nema podataka.

3.4. UTJECAJ ANTIDEPRESIVA NA FERTILNOST

Prevalencija depresivnih i anksioznih poremećaja sve više raste, a najčešće korišteni lijekovi za te indikacije su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Bez obzira na učestalu primjenu, njihov utjecaj na fertilitet tema je o kojoj postoji skroman broj istraživanja.

Podaci iz nekih istraživanja u SAD-u pokazuju da jedna od sedam žena reproduktivne dobi u terapiji ima antidepresiv i da se najčešće radi o bupropionu, sertralinu ili citalopramu [68].

Tri najkorištenije skupine antidepresiva povisuju koncentracije alopregnanolona. To se dokazalo u studiji provedenoj na štakorima gdje se štakorima s olfaktornom bulbektomijom kao modelom depresije davao neki od antidepresiva iz tri najkorištenije skupine. Alopregnanolon je neurosteroid koji se proizvodi u mozgu gdje je i aktivan te je pozitivni alosterički modulator $GABA_A$ receptora. Njegovo prisustvo pojačava djelovanje GABA, koja je, kao što je poznato, glavni inhibitorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu, uključujući i hipotalamus. Istraživanja na štakorima su pokazala da povećanje koncentracije alopregnanolona uzrokovano primjenom antidepresiva može utjecati na disregulaciju hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi. Inkubacija hipotalamičkog tkiva alopregnanolonom suzbija otpuštanje GnRH na način koji ovisi o koncentraciji. Kada se doda GABA antagonist, efekti se povlače, što dovodi do zaključka da alopregnanolon povećava aktivnost GABA i suprimira otpuštanje GnRH, a to dovodi do smanjenja razine LH i manjeg broja oocita u estralnom ciklusu. Podaci iz animalnih studija pokazali su se točnima i kod ljudi. Intravenska primjena alopregnanolona kod zdravih, fertilnih žena rezultirala je smanjenim razinama LH i FSH i posljedično smanjenom stopom ovulacije. Ova disregulacija alopregnanolona mogla bi inhibirati pulsirajuće djelovanje GnRH koje je potrebno za normalnu sinkronizaciju ovulacije te bi mogla rezultirati neplodnošću [69-71].

Gore navedeni podaci govore u prilog tome da bi antidepresivi mogli imati učinak na supresiju hipotalamus-hipofiza-gonadalne osi kroz svoj GABAergički učinak. Disfunkcija te osi može rezultirati mnogim nepravilnostima u reproduktivnom ciklusu žena pa čak i neplodnošću [72].

Jedna studija iz 2016. kao cilj je imala istražiti utjecaj antidepresiva na prirodnu plodnost kod žena. Studija je provedena kao sekundarna analiza podataka jedne prospektivne kohortne studije. U studiju su bile uključene žene u dobi od 30 do 44 godine, bez prethodne povijesti

neplodnosti, u ranim pokušajima začeca te su praćene standardiziranim testovima trudnoće sve dok trudnoća nije zabilježena. Upotreba lijekova je procijenjena pri uključivanju u studiju te je praćena dnevno do 4. mjeseca provođenja studije, a potom se procjenjivanje smanjilo na jednom mjesečno. Korišteni su diskretni modeli vremenske regresije kako bi se mogla izračunati povezanost između upotrebe antidepresiva i plodnosti. U sve modele su bili uključeni i drugi faktori koji su potencijalno mogli negativno utjecati na plodnost (dob, indeks tjelesne mase, kofein, uporaba alkohola). 9,6 % ispitivanih žena koristilo je antidepresive koji su većinom bili neki od inhibitora ponovne pohrane. Analiza dobivenih podataka je pokazala da su žene koje su bile na terapiji antidepresivima imale manju šansu začeti u datom ciklusu. Ova studija se bavila poveznicom između korištenja antidepresiva i smanjenje stope plodnosti u datom ciklusu, no potrebne su studije koje bi pokazale u kojoj je mjeri ova povezanost uzrokovana uzimanjem antidepresiva naspram same depresije u podlozi [72].

Istraživanja su se više usredotočila na ispitivanje utjecaja antidepresiva na ishode liječenja neplodnosti. Friedman i suradnici su 2009. objavili studiju koja je uključivala 950 žena koje su bile podvrgnute in vitro fertilizaciji u periodu od dvije godine. Pregledana je medikacijska povijest te je utvrđeno da su 32 žene u tom periodu uzimale neki od antidepresiva. Većinom su to bili SSRI (fluoksetin, citalopram i paroksetin), no njih nekoliko je koristilo i antidepresive koji nisu spadali u tu skupinu (venlafaksin i nefazodon). 4,3 % ispitanica je tijekom IVF protokola uzimalo SSRI. Nije se našla značajna razlika u stopi trudnoća kod žena koje su bile na terapiji SSRI i kod onih koje nisu, no ono što se primijetilo je da je stopa otkazivanja ciklusa zbog slabe reakcije jajnika bila značajno viša kod žena koje su koristile SSRI nego kod onih koje nisu (26,8 % vs. 10 %) [73].

U Švedskoj je provedena jedna prospektivna kohortna studija tijekom 5 godina na 23557 prvorotkinja od 18 do 48 godina koje su bile podvrgnute prvom IVF ciklusu. U obzir su uzeti mentalni poremećaji kao što su depresivni ili anksiozni poremećaj ako su ih ispitanice imale u

periodu od dvije godine prije IVF ciklusa. Što se psihotropnih lijekova tiče, u obzir su uzeti oni koji su izdani ispitanicama tijekom zadnjih 6 mjeseci koji su prethodili IVF ciklusu. Ukupno 3,5 % ispitivanih žena koristilo je antidepresive. Primijetilo se malo snižena plodnost u datom ciklusu kod žena koje su u anamnezi imale depresivni ili anksiozni poremećaj, no poveznica nije pronađena kod žena koje su koristile SSRI prije IVF ciklusa [74].

Retrospektivna kohortna studija je bila provedena na ženama koje su bile podvrgnute in vitro fertilizaciji s jednim transferom embrija. Studija je obuhvaćala podatke u periodu od 5 godina i 2132 ciklusa. Primarni ishod je bio postotak aneuploidije kod pacijentica koje su bile na terapiji SSRI u usporedbi s onima koje nisu, no procjenjivali su se i ishodi in vitro fertilizacije. Žene su same prijavile upotrebu lijekova, no i elektronička medicinska dokumentacija kao i ljekarnička evidencija su također pregledane. Najčešće je korišten escitalopram (42,6 %), zatim sertralin (36,3 %), fluoksetin (16,4 %), paroksetin (3,9 %) te citalopram (0,56 %). Od ukupnog broja ispitivanih žena, njih 4 % su bile na terapiji SSRI tijekom IVF procesa. Nije bilo razlike u stopi implantacije ili kliničke trudnoće kod SSRI skupine. Razine anti-Mullerova hormona (marker rezerve jajnika) bile su značajno niže kod žena u SSRI grupi kao i najviše razine estrogena. Primijećeno je i da su rani spontani prekidi trudnoće bili češći kod žena u SSRI grupa, no to nije bilo statistički značajno [75].

Što se tiče utjecaja antidepresiva na plodnost kod muškaraca, podaci su također oskudni. Provedeno je nekoliko studija i većina njih ukazuje na negativan utjecaj antidepresiva na parametre sperme.

Jedna studija iz 2006. istraživala je spermicidni utjecaj različitih SSRI na ljudskim uzorcima sperme in vitro. Ispitivani lijekovi su bili fluoksetin, sertralin, fluvoksamin, paroksetin i citalopram. Svi ispitivani lijekovi pokazali su spermicidni učinak na uzorcima in vitro te se pokazalo da fluoksetin ima najjači spermicidni učinak između pet ispitivanih lijekova [76].

Case-control studija na 118 fertilnih muškaraca u dobi od 27 do 49 godina za cilj je imala evaluirati učinak SSRI na parametre sperme i DNK sperme. 74 muškarca su imala dijagnosticiran depresivni poremećaj i bili su na terapiji nekim od selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina dok 44 muškarca u anamnezi nisu imala depresivni poremećaj, nisu u terapiji imali nijedan psihofarmak i služili su kao kontrolna grupa. Korišteni lijekovi su bili citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin i sertralin. Grupa koja je koristila SSRI imala je značajno manji ukupan broj spermija nego kontrolna grupa kao i manji motilitet nego grupa koja nije bila na terapiji SSRI. Utvrđeno je značajno povećanje količine denaturiranog jednolančanog DNK u ukupnom staničnom DNK kod pacijenata koji su primali SSRI u usporedbi s kontrolnom skupinom. Svaki parametar analize sjemenja značajno je korelirao s vremenom. Zaključak studije je bio da selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina mogu značajno narušiti kvalitetu sjemenja i integritet DNK sperme [77].

Studija iz 2010. uključivala je 35 zdravih muškaraca u dobi od 19 do 58 godina koji su dobrovoljno uzimali paroksetin tijekom 5 tjedana. Cilj studije je bio procijeniti učinke selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina na parametre sjemenja. Radila se analiza sjemenja te se mjerila razina hormona u serumu te postotak fragmentacije DNK spermija. Također, ispitanici su ispunjavali upitnik za procjenu spolne funkcije prije, tijekom i mjesec dana nakon primjene lijeka. Rezultati su pokazali da je razina testosterona i estrogena u serumu bila smanjena, ali su i dalje bili u normalnom rasponu vrijednosti. Nije bilo značajnog učinka paroksetina na serumske razine prolaktina, LH i FSH kao ni na parametre sjemenja. Zamijećen je veći postotak fragmentacije DNK spermija. 35 % muškaraca je prijavilo značajne promjene u erektilnoj funkciji dok je njih 47 % primijetilo teškoće prilikom ejakulacije dok su koristili lijek. Seksualna funkcija se popravila nakon prestanka uzimanja lijeka. Zaključak studije je bio da promjene u integritetu DNK spermija kod pacijenata na paroksetinu mogu nepovoljno utjecati na fertilitet [78].

Jedna nova dvostruko slijepa placebo kontrolirana klinička studija provedena u New Yorku ispitala je učinak duloksetina (inhibitor ponovne pohrane serotonina i norepinefrina) na parametre sjemena, fragmentaciju DNK spermija te serumske razine hormona. Ispitanici su dobivali 60 mg duloksetina ili placebo tijekom šest tjedana. Primarni ishod studije je bio udio muškaraca s abnormalnom DNK fragmentacijom tijekom i nakon korištenja duloksetina. U studiju je bilo uključeno 68 muškaraca u dobi od 18 do 65 godina. Nije pronađena poveznica između korištenja duloksetina i povećane stope abnormalne DNK fragmentacije tijekom ili nakon korištenja lijeka. Također, u usporedbi s kontrolnom grupom, u grupi koja je koristila duloksetin, ukupni parametri sjemena nisu bili promijenjeni. Ovo je bila prva studija koja se bavila utjecajem inhibitora ponovne pohrane serotonina i norepinefrina na DNK fragmentaciju spermija, parametre sjemena i serumske razine spolnih hormona te u njoj nije pronađen nikakav klinički značajan učinak duloksetina ni na što od navedenog [79].

Istraživanja utjecaja drugih skupina antidepresiva na mušku i žensku fertilitet su rijetka. Što se tiče inhibitora ponovne pohrane dopamina i norepinefrina, provedena je jedna studija koja je ispitala učinak terapije bupropionom na spolno ponašanje, parametre sperme i plodnost mužjaka štakora kao i na kontraktilnost kanala epididimisa in vitro. Korištene su doze od 15 mg/kg i 30 mg/kg 30 dana. Doza od 15 mg/kg povećala je razinu LH u serumu i kontraktilnost kanala epididimisa, no nije utjecala na parametre sperme dok je doza od 30 mg/kg narušila kvalitetu sperme povećavajući udio neprogresivnih spermija. Nije zapažena seksualna disfunkcija ili negativan utjecaj na plodnost ni u jednoj grupi. Ova studija samo pokazuje da je potrebno još istraživanja koja bi dala definitivni odgovor o utjecaju bupropiona na plodnost [80].

Provedena je još jedna studija koja je ispitala učinak postnatalnog izlaganja paroksetinu i bupropionu na početak puberteta te na reproduktivno zdravlje muških štakora. Između ostalog, studija je pokazala da je u skupini koja je dobivala bupropion, pokretljivost spermija bila

smanjena dok je ukupan broj spermija bio manji u obje tretirane skupine u usporedbi s kontrolnom skupinom. U histopatološkom pregledu, uočeno je oštećenje tkiva testisa u skupinama tretiranim paroksetinom i bupropionom. Rezultati ovog istraživanja na štakorima ukazuju na to da postnatalna izloženost paroksetinu ili bupropionu mogu doprinijeti smanjenju plodnosti u animalnim modelima [81].

Beeder i Samplaski u svom preglednom članku navode kako za tricikličke antidepresive postoji malo istraživanja, a u onima koja postoje, rezultati su oprečni. U studijama na životinjama se zapazilo da amitriptilin ima mutageni učinak na spermije. Također se utvrdilo da je amitriptilin uzročnik kromosomskih abnormalnosti, smanjenja broja spermija i promijenjene morfologije spermija. U jednoj studiji na muškarcima koji su imali oligospermiju skupina koja je primala amitriptilin imala je povećan volumen ejakulata, broj spermija i bolju morfologiju spermija. Kao što se može zaključiti, podataka je nedovoljno da bi se mogao donijeti konačan zaključak o utjecaju amitriptilina na fertilitnost [82].

Što se inhibitora monoaminoksidaze tiče (MAOI), studija skoro pa ni nema. Postoji jedno istraživanje na štakorima koje je ispitalo učinak selegilina na muško reproduktivno zdravlje te se čini da bi mogao imati povoljan učinak na mušku plodnost. U studiji je zapaženo da se masa testisa povećala kao i broj spermija i njihova vitalnost kod štakora koji su četiri tjedna oralno primali selegilin. Mehanizam ovog povećanja broja spermija i njihove vitalnosti nije jasan te su daljnja istraživanja svakako potrebna [83].

Ne postoji mnogo podataka koji bi ukazivali na utjecaj atipičnih antidepresiva kao što su trazodon, mirtazapin i vortiooksetin na plodnost kod muškaraca i žena, no ono malo podataka što postoji ukazuje na negativan učinak na parametre sjemena kod muškaraca [82].

Kao što je poznato, antidepresivi utječu i na seksualnu funkciju kod muškaraca i žena što za posljedicu može imati negativan utjecaj na fertilitnost. Incidencija seksualne disfunkcije kod

pacijenata na terapiji selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina je visoka, od 58 % do 73 %, a uključuje simptome kao što su smanjeni libido, smanjena latencija ejakulacije, erektilna disfunkcija kod muškaraca te smanjena želja, nemogućnost postizanja orgazma i slično kod žena. Muškarci imaju veću učestalost seksualne disfunkcije dok su kod žena simptomi teži. Prevalencija seksualne disfunkcije pri terapiji selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i norepinefrina je nešto niža nego pri terapiji SSRI dok je kod pacijenata na terapiji MAOI i TCA prevalencija još niža i iznosi oko 40 % [82, 84].

3.5. UTJECAJ STABILIZATORA RASPOLOŽENJA NA FERTILNOST

Kao što je već navedeno u uvodu, tri lijeka koja se najčešće koriste kao stabilizatori raspoloženja su litij, valproat i karbamazepin.

Studija na štakorima iz 2013. godine ispitala je učinak litij-karbonata na koncentraciju i pokretljivost spermija. Litij je primjenjivan oralno u dozama od 10, 20 i 30 mg/kg tijekom 48 dana. U grupi štakora koja je primala litij, brzina spermatogeneze je bila smanjena kao i broj i pokretljivost spermija, a negativan učinak bio je ovisan o dozi. Ovakvi rezultati pokazuju da dugotrajna primjena litija u terapiji može imati negativan učinak na mušku plodnost [85]. Trenutno ne postoji više istraživanja koja bi ukazivala na štetan učinak litija na plodnost kod muškaraca i žena.

S druge strane, valproat smanjuje razine serumskih gonadotropina i povećava koncentracije serumskog androstendiona [86]. Ovakvi učinci valproata mogu biti uzrokovani dvama mehanizmima: središnje posredovanom modifikacijom GABAergične neurotransmisije u hipotalamusu ili izravnim učinkom na endokrina tkiva, posebno na testise. Teorija o izravnom učinku na testise potkrijepljena je animalnim studijama u kojima se pokazalo smanjenje veličine

testisa i promijenjenu morfologiju testisa nakon terapije valproatom. U nekim studijama na muškarcima koji su liječeni valproatom također su nađeni mali volumeni testisa. Pored toga, valproat također utječe na morfologiju i pokretljivost spermija. Kod ljudi se smanjuje broj pokretnih spermija, a valproat djeluje i na neke morfološke parametre. Primijećeno je da se u spermi muškaraca koji koriste valproat nalazi veći broj spermija s patološkim promjenama u repu. Taj podatak je bitan jer su se u istraživanjima na neplodnim muškarcima zapazile ovakve abnormalnosti u repu spermija pri čemu je to bio slučaj većinom kada trudnoća nije nastupila. Ti nalazi sugeriraju da promjene u morfologiji spermija uzrokovane valproatom mogu utjecati na plodnost muškarca. Kod muškaraca koji uzimaju valproat smanjen je omjer slobodnog i ukupnog karnitina što može biti uzrokom smanjene pokretljivosti spermija obzirom da je karnitin važan za pokretljivost spermija [87].

Studija provedena 1993. godine prvi put je ukazala na visoku učestalost menstrualnih poremećaja povezanih s pretilošću, hiperandrogenizmom i policističnim jajnicima kod žena koje koriste valproat u liječenju epilepsije. Slični učinci na endokrini sustav primijećeni su i kod žena s bipolarnim poremećajem koje su terapiji imale valproat. Istraživanja su pokazala da valproat može povećati razinu androgena i smanjiti razinu estrogena što dovodi do promjena u jajnicima kao što su PCOS i hiperandrogenizam. Ovi učinci su češći kod žena koje su počele uzimati valproat prije dvadesete godine [88, 89].

Također je otkriveno da valproat može utjecati na pubertetski razvoj kod mladih djevojčica povećavajući razinu androgena i smanjujući razinu estrogena. Petogodišnje praćenje ovih djevojčica pokazalo je da je veći postotak onih koje su nastavile uzimati valproat razvilo sindrom policističnih jajnika u usporedbi s onima koje su prešle na drugu terapiju [90, 91].

Uzrok ovih endokrinih promjena povezanih s valproatom leži u izravnom utjecaju lijeka na steroidogenezu u jajnicima. Studije su pokazale da valproat može povećati razinu testosterona i smanjiti razinu estradiola te utjecati na aktivnost aromataze. Važno je napomenuti da su neki

od endokrinih učinaka valproata reverzibilni, ali pretilost i povezana hiperinzulinemija mogu dodatno pogoršati reproduktivne endokrine poremećaje povezane s uzimanjem valproata [87].

Što se tiče karbamazepina, svi dostupni podaci i istraživanja odnose se na osobe koje boluju od epilepsije i liječe se karbamazepinom. Karbamazepin inducira jetrene mikrosomske enzime čime ubrzava metabolizam drugih lijekova, ali i proizvodnju i razgradnju globulina koji veže spolne hormone (SHBG). To povećava koncentracije SHBG-a, ali smanjuje koncentracije slobodnih, cirkulirajućih androgena i estrogena što pak rezultira smanjenjem razine biološki aktivnih spolnih hormona. Kod nekih muškaraca je opisana i seksualna disfunkcija nakon dugotrajne terapije karbamazepinom koja je povezana s niskim razinama bioaktivnog testosterona. Karbamazepin se također povezuje sa smanjenom pokretljivošću spermija i povećanim brojem spermija s abnormalnostima u morfologiji. Unatoč ovim saznanjima, ne postoje konkretni i jasni dokazi koji bi upućivali da karbamazepin nedvojbeno smanjuje fertilitnost kod muškaraca [87, 92, 93].

Trenutno ne postoje podaci koji bi ukazivali na negativan učinak karbamazepina na fertilitnost kod žena. Nisu prijavljene nikakve abnormalnosti u razinama gonadotropina ili prolaktina [87].

4. RASPRAVA

Mentalni poremećaji danas predstavljaju veliko breme za zdravstveni sustav obzirom da se procjenjuje da jedna od osam osoba boluje od nekog mentalnog poremećaja. Istraživanja pokazuju da se većina mentalnih poremećaja prvi put javi u mlađoj dobi što znači da je velik broj pacijenata koji su na terapiji nekim od psihofarmaka u fertilnoj dobi. Budući da mnogo mladih ljudi u tim godinama želi osnovati obitelj i imati djecu, od iznimne je važnosti znati utječe li terapija nekim od psihofarmaka na plodnost kako bi se i taj parametar uzeo u obzir prilikom odabira odgovarajuće terapije za svakog pacijenta.

Istraživanja pokazuju da veliki broj antipsihotika kao nuspojavu ima hiperprolaktinemiju koja može dovesti do raznih nepravilnosti u reproduktivnom sustavu što za posljedicu može imati smanjenu fertilitet i muškaraca i žena. Hiperprolaktinemija se često kao nuspojava zanemaruje, a ozbiljno utječe na kvalitetu života pacijenata. Studije su pokazale da najveći potencijal za izazivanje hiperprolaktinemije imaju risperidon, paliperidon i haloperidol, dok je prevalencija hiperprolaktinemije pri liječenju aripiprazolom iznimno niska. Neke studije su ispitivale i učinak antipsihotika na kvalitetu sjemena kod muškaraca te postoje indicije da risperidon i olanzapin negativno utječu na parametre sperme, no daljnja istraživanja su potrebna kako bi se donijeli valjani zaključci.

Istraživanja koja se bave utjecajem anksiolitika, sedativa i hipnotika na fertilitet je malo, a ona koja postoje daju oprečne rezultate tako da je u ovom trenutku teško donijeti zaključak o učinku ovih skupina lijekova na plodnost te je od iznimne važnosti da se ova skupina lijekova nastavi dalje istraživati u kontekstu utjecaja na fertilitet. Neka istraživanja pokazuju da čak 55% propisanih benzodiazepina u SAD-u bude propisano bolesnicima u fertilnoj dobi (18-49 godina) što je još jedan dokaz koliko su podaci o utjecaju ove skupine na ljudsku fertilitet važni [94].

Dobro je poznato da antidepresivi kao nuspojavu imaju seksualnu disfunkciju kod oba spola što može dovesti do problema s reprodukcijom, no potrebno je još istraživanja koja bi nedvojbeno potvrdila da imaju utjecaj na fertilitet. Prema trenutno dostupnim podacima, SSRI imaju negativan utjecaj na plodnost dok su za ostale skupine antidepresiva podaci oskudni.

Za litij i karbamazepin trenutno ne postoje podaci koji bi ukazivali na negativan utjecaj na plodnost kod žena, no nekoliko studija sugerira da bi negativno mogli utjecati na kvalitetu sperme kod muškaraca. Podataka za valproat je nešto više i ukazuju na negativan utjecaj na reproduktivno zdravlje kod oba spola. Kod muškaraca je pokazao negativan utjecaj na veličinu testisa te pokretljivost i morfologiju spermija, a kod žena uzrokuje čitav niz problema povezanih s reproduktivnim zdravljem kao što su hiperandrogenizam i PCOS.

Svakako je potrebno više pozornosti obratiti na sve nuspojave koje ovakvi lijekovi izazivaju, a povezani su sa zdravljem reproduktivnog sustava jer se često dogodi da zdravstveni radnici umanje ozbiljnost nekih nuspojava jer su usredotočeni samo na ishode liječenja, no takve nuspojave mogu ugrožavati neke druge aspekte života pacijenata kao što je slučaj s hiperprolaktinemijom i plodnošću.

5. ZAKLJUČAK

Iako i danas često stigmatizirani, pacijenti koji boluju od mentalnih poremećaja, a nalaze se u fertilnoj dobi, imaju želju osnovati obitelj. Iz tog je razloga vrlo važno imati podatke o utjecaju pojedinih psihofarmaka na fertilitet. U ovom radu je naglasak bio na sažimanju trenutno dostupnih podataka o psihofarmacima i fertilitetu kako bi se olakšao postupak odabira lijeka kad su u pitanju pacijenti u reproduktivnoj dobi. Izbor lijeka za pacijente koji boluju od mentalnog poremećaja u fertilnoj dobi iznimno je težak i zahtjevan posao jer, kao što je opisano u ovom radu, podataka za određene skupine lijekova nedostaje. Nova istraživanja su svakako potrebna, a pri odabiru lijeka u obzir treba uzeti trenutno stanje pacijenta i terapijske ciljeve kao i njihove želje za osnivanjem obitelji. Ukoliko planiraju obitelj, lijek izbora treba biti lijek s najmanjim potencijalom za izazivanje štetnih učinaka na fertilitet pacijenta prema podacima koji su trenutno dostupni.

6. LITERATURA

1. Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Psihofarmaci, *Medicinar* 2004; 46: 19-25.
2. Medicinski leksikon: Psihofarmaci.
dostupno na: <https://medicinski.lzmk.hr/clanak.aspx?id=11914>. Pristupljeno 19. 1. 2023.
3. World Health Organisation (WHO): Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classificaton.
dostupno na: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>. Pristupljeno 19. 1. 2023.
4. Francetić i suradnici. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 597-706.
5. Ivančan V, Makar-Aušperger K, Bilušić M, Lovrenčić-Huzjan A, Herceg M. Lijekovi s učinkom na živčani sustav. U: Francetić I, ur. Farmakoterapijski priručnik; 2010, str. 523-623.
6. Rang, H., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Dale, M. Rang and Dale's pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier; 2016, str. 570. – 585.
7. Živković, M. Pregled najvažnijih antipsihotika i njihovih mehanizama djelovanja. *Medicus* 2017; 26(2): 133-139.
8. Remington G. Second- and Third- Generation Antipsychotics. u: Encyclopedia of Psychopharmacology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2014, str. 1–9
9. Rang, H., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Dale, M. Rang and Dale's pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier; 2016, str. 536-545.

10. Nath M, Gupta V. Mood Stabilizers. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556141/>. Pristupljeno 22. 1. 2023.
11. Rang, H., Ritter, J., Flower, R., Henderson, G., Dale, M. Rang and Dale's pharmacology. Churchill Livingstone Elsevier; 2016, str. 570-588.
12. F. Zegers-Hochschild, et al., The international glossary on infertility and fertility care. *Fertil. Steril.* 2017; 393–406.
13. Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H i sur. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):139-157.
14. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022; 52(5): 101183.
15. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* 2011; 124(3-4): 229-36.
16. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. *Rev Urol.* 2011; 13(4): e184-90.
17. Dong S, Chen C, Zeng X, Zhang J, Gao Y, Zhang X. Testicular aging, male fertility and beyond. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1012119.
18. Khatun A, Rahman MS, Pang MG. Clinical assessment of the male fertility. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61(2): 179-191.
19. Lacroix AE, Gondal H, Shumway KR, et al. Physiology, Menarche. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023;
dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470216/>. Pristupljeno 31. 1. 2023.

20. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015; 99(3): 521-34
21. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018; 62: 2-10.
22. Eijkemans MJ i sur. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod.* 2014; 29 (6):1304–1312.
23. Ford WC, North K, Taylor H i sur. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod.* 2000; 15: 1703-1708.
24. Gill K, Jakubik-Uljasz J, Rosiak-Gill A, Grabowska M, Matuszewski M, Piasecka M. Male aging as a causative factor of detrimental changes in human conventional semen parameters and sperm DNA integrity. *Aging Male.* 2020; 23(5): 1321-1332.
25. Magnúsdóttir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdóttir S, Heimisdóttir M, Ólafsdóttir K: Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod.* 2005, 20: 208-215.
26. Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N i sur. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril.* 2004, 82: 863-870.
27. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW: Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril.* 2008, 90: 2222-2225.
28. Martini AC, Tissera A, Estofán D i sur. Overweight and seminal quality: a study of 794 patients. *Fertil Steril.* 2010, 94: 1739-1743
29. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril.* 2010, 93: 2222-2223

30. Kort HI, Massey JB, Elsner CW i sur. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl.* 2006, 27: 450-452
31. Corona G, Mannucci E, Schulman C i sur. Psychobiologic correlates of the metabolic syndrome and associated sexual dysfunction. *Eur Urol.* 2006, 50: 595-604
32. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod.* 2010, 25: 1123-1126
33. Kroon B, Harrison K, Martin N, Wong B, Yazdani A. Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception. *Fertil Steril.* 2011, 95: 1827-1829
34. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998, 13: 1502-1505
35. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol.* 2011; 40: 65-101
36. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11-66
37. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, SR T. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril.* 1994, 62: 257-262.
38. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005, 84: 919-924
39. Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Alcohol intake and cigarette smoking: Impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010, 53: 35-40

40. Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG i sur. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a dutch population-based birth-cohort study: the GECKO drenthe study. *Hum Reprod.* 2012, 27: 583-593
41. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003, 82: 182-188
42. Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol.* 2000, 35: 417-423
43. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril.* 2004, 81: 379-383
44. World Health Organisation (WHO): Mental Disorders;
dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
Pristupljeno 21. 2. 2023.
45. Solmi, M, Radua, J, Olivola, M i sur. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry.* 2022; 27: 281–295
46. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(7): 506-510
47. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl).* 2017; 234(22): 3279-3297
48. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Greig N, Leese GP. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017; 86(1): 60-67

49. Montejo ÁL, Arango C, Bernardo M i sur. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017; 45: 25–34
50. Li X, Tang Y, Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8(8): e70179
51. Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE i sur. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacol Bull*. 2021; 51(2): 131-148
52. Ajmal, A, Joffe, H, Nachtigall, LB. Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. *Psychosomatics*. 2014; 55(1): 29–36.
53. Citrome L, Cucchiaro J, Sarma K i sur. Long-term safety and tolerability of lurasidone in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27(3): 165–176
54. Leucht S, Cipriani A, Spineli L i sur. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2013; 382(9896): 951–962
55. Montgomery J, Winterbottom E, Jessani M i sur. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenia: association with typical and atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(11): 1491-8
56. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrino*. 2003; 28 (2): 55-68
57. Görmüş G, İlgin S, Baysal M i sur. Risperidone induced reproductive toxicity in male rats targeting leydig cells and hypothalamic-pituitary-gonadal axis by inducing oxidative stress. *Andrologia*. 2021; 53(1): e13813

58. Ardiç CM, İlgin S, Baysal M i sur. Olanzapine induced reproductive toxicity in male rats. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 473
59. Besag FMC, Vasey MJ, Salim I. Is Adjunct Aripiprazole Effective in Treating Hyperprolactinemia Induced by Psychotropic Medication? A Narrative Review. *CNS Drugs.* 2021; 35(5): 507-526
60. Ajlouni K, El-Khateeb M. Effect of Glucose on Growth Hormone, Prolactin and Thyroid-Stimulating Hormone Response to Diazepam in Normal Subjects. *Hormone Research.* 1980; 13(3): 160–164
61. Laakmann G, Treusch J, Eichmeier A, Schmauss M, Treusch U, Wahlster U. Inhibitory effect of phentolamine on diazepam-induced growth hormone secretion and lack of effect of diazepam on prolactin secretion in man. *Psychoneuroendocrino.* 1982; 7(2-3): 135-139
62. D'Armiento M, Bisignani G, Reda G. Effect of bromazepam on growth hormone and prolactin secretion in normal subjects. *Horm Res.* 1981; 15(4): 224-227
63. Zemishlany Z, McQueeney R, Gabriel SM, Davidson M. Neuroendocrine and monoaminergic responses to acute administration of alprazolam in normal subjects. *Neuropsychobiology.* 1990; 23(3): 124–128
64. Sevy S, Brown SL, Wetzler S i sur. Effects of alprazolam on increases in hormonal and anxiety levels induced by meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Res.* 1994; 53(3): 219–229
65. Te Beek ET, Chen X, Jacobs GE i sur. The effects of the nonselective benzodiazepine lorazepam and the α_2/α_3 subunit-selective GABAA receptor modulators AZD7325 and AZD6280 on plasma prolactin levels. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2015; 4(2): 149-54
66. Ban Y, Naya M, Nishimura T i sur. Collaborative study on rat sperm motion analysis using CellSoft Series 4000 semen analyzer. *J Toxicol Sci.* 2001; 26(1): 9-24

67. Taher, M, Zainab, N, Zainab A. Effect of diazepam on the reproductive system in male rats. *J. Pharm. Sci.* 2019; 4(10): 60-78
68. Dawson AL, Ailes EC, Gilboa SM i sur. Antidepressant Prescription Claims Among Reproductive-Aged Women With Private Employer-Sponsored Insurance - United States 2008-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(3): 41-46
69. Calogero AE, Palumbo MA, Bosboom AM i sur. The neuroactive steroid allopregnanolone suppresses hypothalamic gonadotropin-releasing hormone release through a mechanism mediated by the gamma-aminobutyric acidA receptor. *J Endocrinol.* 1998; 158(1): 121-125
70. Timby E, Hedström H, Bäckström T, Sundström-Poromaa I, Nyberg S, Bixo M. Allopregnanolone, a GABAA receptor agonist, decreases gonadotropin levels in women. A preliminary study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(12): 1087-1093
71. Uzunova V, Wrynn AS, Kinnunen A, Ceci M, Kohler C, Uzunov DP. Chronic antidepressants reverse cerebrocortical allopregnanolone decline in the olfactorybulbectomized rat. *Eur J Pharmacol.* 2004; 486(1): 31-34
72. Casilla-Lennon MM, Meltzer-Brody S, Steiner AZ. The effect of antidepressants on fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(3): 314.e1-5
73. Friedman BE, Rogers JL, Shahine LK, Westphal LM, Lathi RB. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2009; 92(4): 1312-1314
74. Cesta CE, Viktorin A, Olsson H i sur. Depression, anxiety, and antidepressant treatment in women: association with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2016; 105(6): 1594-1602

75. Hernandez-Nieto C, Lee J, Nazem T, Gounko D, Copperman A, Sandler B. Embryo aneuploidy is not impacted by selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 973-979
76. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P i sur. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006; 16(9): 2509-12
77. Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol*. 2008; 180(5): 2124-8
78. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril*. 2010; 94(3): 1021-6
79. Punjani N, Kang C, Flannigan R i sur. Impact of duloxetine on male fertility: A randomised controlled clinical trial. *Andrologia*. 2021; 53(10): e14207
80. Cavariani MM, de Almeida Kiguti LR, de Lima Rosa J i sur. Bupropion treatment increases epididymal contractility and impairs sperm quality with no effects on the epididymal sperm transit time of male rats. *J Appl Toxicol*. 2015; 35(9): 1007-16
81. Yardimci A, Ulker N, Bulmus O i sur. Effects of long-term paroxetine or bupropion treatment on puberty onset, reproductive and feeding parameters in adolescent male rats. *Andrologia*. 2019; e13268.
82. Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. *Int J Urol*. 2020; 27(1): 39-46
83. Mihalik J, Mašlanková J, Solár P i sur. The effect of R(-)-deprenyl administration on reproductive parameters of rat males. *Eur J Pharmacol*. 2015; 754: 148-52
84. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of

- 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(3): 10-21
85. Toghyani S, Dashti GR, Roudbari NH, Rouzbehani S, Monajemi R. Lithium carbonate inducing disorders in three parameters of rat sperm. *Adv Biomed Res*. 2013; 2:55
86. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS i sur. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004; 62: 247-53
87. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure*. 2015; 28: 12–17
88. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-8
89. Isojärvi JIT, Tauboll E, Herzog A. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207-223
90. Vainionpää LK, Rättyä, J, Knip M i sur. Valproate induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 44 :444-50
91. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ i sur. Long term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445-450
92. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL i sur. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1016-20
93. Chen SS, Shen MR, Chen TJ, Lai SL. Effects of antiepileptic drugs on sperm motility of normal controls and epileptic patients with long-term therapy. *Epilepsia* 1992; 33: 149-53.

94. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv.* 2019; 70(2): 97-106.

7. POPIS KRATICA

ATK	anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija
BMI	indeks tjelesne mase, engl. body mass index
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
EMA	Europska agencija za lijekove, engl. European Medicines Agency
EPS	ekstrapiramidalni simptomi
FSH	folikulostimulirajući hormon
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
GnRH	gonadotropin-oslobađajući hormon
INN	međunarodni nevlasnički naziv, engl. international nonproprietary name
IVF	in-vitro fertilizacija
LH	luteinizirajući hormon
MAOI	inhibitori monoaminooksidaze
NDRI	inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, engl. norepinephrine – dopamine reuptake inhibitors
PTSP	posttraumatski stresni poremećaj
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, engl. serotonin – norepinephrine reuptake inhibitors
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, engl. selective serotonin reuptake inhibitors

SZO Svjetska zdravstvena organizacija

TCA triciklički antidepresivi, engl. Tricyclic Antidepressants