

A Review of Priapism Associated with Quetiapine

Seyed Davood Hosseini Talari¹,
Arghavan Fariborzifar²,
Ali Issapour³,
Seyed Hamzeh Hosseini⁴

¹ Psychosomatic Medicine Fellowship, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident in Psychiatry, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Urology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Psychiatry, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received June 19, 2018 ; Accepted January 26, 2018)

Abstract

Priapism is defined as the painful and prolonged penile erection in the absence of any sexual desire and arousal. It is considered as a urologic emergency and needs immediate attention as it can lead to sexual dysfunction. It has various etiologies, including idiopathic, medicinal, and medical ones. It is divided into two types: low-flow and high-flow. Medications, including quetiapine cause low-flow priapism. The aim of this study was to review the relationship between quetiapine use and priapism.

In most reports of drug-induced priapism, there was no relationship between the dose and duration of drug use. But a relationship was found between quetiapine use and priapism, due to overdose, continuous or single dose, and idiosyncratic reaction. Other than quetiapine, some other antipsychotics could also cause priapism. Recurrent priapism could happen in people with history of drug-induced priapism if the drug is continued. Priapism is associated with the mechanism of alpha1 adrenergic receptor blocking in the penis corpus cavernosum. The antipsychotics affinity to blocking this receptor are different and in quetiapine there is a moderate tendency. Co-administration of CYP450 inhibitors with quetiapine increases some complications such as priapism, and vice versa the inducers of these enzymes, such as smoking, alongside quetiapine decrease this complication by reducing serum levels of the drug. Awareness about the possibility of complications of quetiapine by physicians lead to prompt diagnosis and treatment, thereby preventing other associated complications.

Keywords: priapism, antipsychotics, quetiapine

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (170): 200-210 (Persian).

* **Corresponding Author: Seyed Hamzeh Hosseini** - Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: hosseinish20@gmail.com)

پریاپیسم مرتبط با کوئتیاپین: مطالعه مروری

سید داوود حسینی تالاری^۱ارغوان فریبرز فر^۲علی عیسی پور^۳سید حمزه حسینی^۴

چکیده

پریاپیسم عبارت است ازنعوظ طولانی و دردناک پنیس که در غیاب میل و تحریک جنسی رخ می‌دهد و یک اورژانس اورولوژی است و درصورت عدم درمان سریع، عوارض جنسی به جا می‌گذارد. اتیولوژی گوناگون از جمله ایدیوپاتیک، دارویی و طبی دارد. به دو نوع LOW-FLOW و HIGH-FLOW تقسیم می‌شود. داروها ازجمله کوئتیاپین، سبب پریاپیسم نوع LOW-FLOW می‌شود. مطالعه حاضر با هدف مروری بر ارتباط بین مصرف کوئتیاپین با عارضه پریاپیسم انجام شد. در اغلب گزارشات در خصوص پریاپیسم ناشی از دارو، ارتباطی با دوز و طول مدت مصرف دارو پیدا نشد اما به دنبال بیش مصرف، مصرف مداوم یا تک دوز و ایدیوسنکراتیک کوئتیاپین، می‌تواند پریاپیسم رخ دهد. به جز کوئتیاپین، با سایر آنتی‌سایکوتیک‌ها هم امکان بروز پریاپیسم وجود دارد. در فرد با سابقه پریاپیسم به دنبال مصرف دارو، در صورت تکرار مصرف داروی مسبب، امکان عود عارضه وجود دارد. پریاپیسم با مکانیسم بلوک گیرنده آلفا ۱ آدرنژیک در کورپوس کاورنوزوم پنیس ارتباط دارد. تمایل آنتی‌سایکوتیک‌ها برای بلوک این گیرنده، متفاوت است به‌طوری‌که در مورد کوئتیاپین این تمایل متوسط است. تجویز هم زمان داروهای مهارکننده آنزیم‌های CYP450 کبدی با کوئتیاپین سبب افزایش عوارضی چون پریاپیسم می‌شوند و بالعکس عوامل القاکننده آنزیم‌های مذکور به همراه کوئتیاپین مثل سیگار کشیدن، با کاهش سطح سرمی دارو سبب کاهش این عارضه می‌شوند. آگاهی ازاحتمال بروز عارضه پریاپیسم در اثر کوئتیاپین توسط پزشکان، سبب تشخیص و درمان به موقع و جلوگیری از عوارض متعاقب آن می‌شود.

واژه های کلیدی: پریاپیسم، آنتی سایکوتیک، کوئتیاپین

مقدمه

شرایط پر خون این اعضا هم قابل تعریف باشد (۷). با وجود این که این عارضه به نسبت نادر می‌باشد و بروز آن ۰/۳۴ تا ۱/۵ در هر صد هزار مرد است (۸)، این شرایط یک اورژانس اورولوژی به شمار می‌رود که باید هر چه سریع تر و در اولین فرصت ممکن درمان شود، در غیر این صورت منتهی به ۳۰ تا ۹۰ درصد اختلال نعوظی خواهد

پریاپیسم، عبارت است ازنعوظ طولانی مدت، پایدار و دردناک پنیس که در غیاب میل جنسی ونیزدر غیاب تحریک جنسی رخ می‌دهد (۵-۱) و معمولاً بیش از ۴-۶ ساعت به طول می‌انجامد (۶). در واقع پدیده پریاپیسم یک شرایط پاتولوژیک می‌باشد که علاوه بر نعوظ دردناک پنیس یا کلیتورس، می‌تواند به عنوان یک

E-mail: hosseinish20@gmail.com

مؤلف مسئول: سید حمزه حسینی- ساری: کیلومتر ۵ جاده ساری-نکا، بیمارستان زارع، مرکز تحقیقات علوم رفتاری و روان پزشکی

۱. فلوشیپ طب روان تنی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار روان پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه روانپزشکی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۳/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۷/۴/۳ تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۱/۶

شد (۶). در واقع در حدود ۵۰-۴۰ درصد تمام بیمارانی که در آنها پریایسِم گسترش پیدا می کند، دچار ناتوانی جنسی، حتی بعد از انجام مداخلات جراحی می شوند (۹). از جمله عوارض مهم دیگر در صورت عدم توجه فوری، ناتوانی جنسی، احتباس ادراری و گانگرن پنیس قابل ذکر می باشد (۱۰). پریایسِم معمولاً در افراد بالغ رخ می دهد ولی احتمال ایجاد این عارضه در اطفال به صورت اسپورادیک وجود دارد (۱۰). اتیولوژی پریایسِم ممکن است ایدیوپاتیک باشد یا این که ناشی از مصرف داروها باشد یا مرتبط با مسائل گوناگون مدیکال از جمله بیماری کم خونی داسی شکل یا لوسمی باشد (۱۱). پریایسِم به دو نوع تقسیم می شود که انواع High-Flow و Low-Flow نام دارند (۵، ۶، ۱۲). نوع Low-Flow یا نوع ایسکمیک ممکن است تبدیل به یک اورژانس اورولوژی شود که نیازمند مداخله فوری است ولی نوع High-Flow یا نوع غیرایسکمیک با روش محافظه کارانه هم قابل درمان می باشد (۱۳). پریایسِم نوع Low-Flow یک نعوظ طول کشیده پاتولوژیک، به دلیل ایستایی خون در کورپوس کاورنوزای پنیس می باشد (۱). پریایسِم نوع غیر ایسکمیک مرتبط با ترومای پنیس یا پرینه، مصرف کوکائین و بدخیمی متاستاتیک و برخی علل دیگر است و پریایسِم نوع ایسکمیک می تواند ناشی از داروها، اختلالات هماتولوژیک، اختلالات متابولیک، مصرف الکل و برخی علل دیگر باشد (۱۳). از جمله عوامل دارویی ایجاد کننده عارضه پریایسِم، داروهای ضد افسردگی مانند ترازودون (۶، ۱۴، ۱۵)، آنتی سایکوتیک ها و داروهای ضد فشارخون، سایکواستیمولانت ها و تثبیت کننده های خلق هستند (۴). پریایسِم ناشی از داروهای سایکوتروپ، مربوط به انسداد گیرنده های کورپوس کاورنوزا است. انسداد گیرنده های کورپوس کاورنوزا، منجر به مهار بازگشت نعوظ ایجاد شده توسط سیستم سمپاتیک می شود (۱۶). پریایسِم انسداد عروقی یا Low flow منجر به استاز عروقی، هیپوکسی، ایسکمی و اسیدوز شده که در نهایت

منجر به فیروز غیر قابل برگشت کاورنوزا می شود (۱۶). پریایسِم با مصرف تمام آنتی سایکوتیک ها چه انواع تیپیک و چه انواع آتیپیک مرتبط می باشد (۱۱، ۱۳). در مجموع ۳۰ درصد علل ایجاد کننده پریایسِم، ناشی از مصرف داروها می باشد (۲). عوامل آنتی سایکوتیک، ۲۶-۱۵ درصد موارد پریایسِم ناشی از داروها را شامل می شوند (۱۱). اگر چه پریایسِم اغلب با آنتی سایکوتیک های تیپیک مرتبط است، چندین گزارش مورد در خصوص پریایسِم ناشی از آنتی سایکوتیک های آتیپیک مثل کلوزاپین، ریسپریدون، الانزاپین، زیراسیدون و آری پیرازول وجود دارد (۲، ۱۷). استفاده از آنتی سایکوتیک های آتیپیک در حال افزایش است و این مسأله ممکن است منتهی به افزایش عوارض جنسی همانند پریایسِم شود (۲). داروی کوئتیاپین، یک آنتی سایکوتیک آتیپیک است که در ابتدا برای درمان اختلال اسکیزوفرنیا استفاده می شد ولی اکنون برای جمعیت کثیری از گروه بیماران روان پزشکی شامل اختلال اسکیزوافکتیو، اختلال دوقطبی، اختلالات اضطرابی و افسردگی هم استفاده می شود (۶). کوئتیاپین در سال ۱۹۹۷ توسط سازمان دارو و غذای ایالات متحده آمریکا برای درمان اختلال اسکیزوفرنیا مورد تأیید قرار گرفت (۶). از عوارض جانبی کوئتیاپین که به طور معمول رخ می دهند، سرگیجه و مشکلات متابولیک قابل ذکر هستند (۲۰). از برخی از عوارض نادر آن غیر از پریایسِم، کلستاز و رابدومیولیز قابل ذکر می باشند (۲۰). مطالعه حاضر با هدف مروری بر ارتباط بین مصرف کوئتیاپین با عارضه پریایسِم با بررسی ریسک فاکتورهای بروز پریایسِم و میزان قطعیت دخالت دارو در بروز این عارضه بر اساس ۳ معیار Naranjo، WHO-UMC (The Uppsala Monitoring Center Tool)، Liverpool Causality Assessment tool (LCAT) انجام شد. شایان ذکر است تاکنون براساس این معیار ذکر شده، مطالعه ای صورت نگرفته است.

مواد و روش ها

استفاده شد. در بررسی بر اساس الگوریتم نارنجو، عارضه نامطلوب دارویی (ADR) (Adverse Drug Reaction)، به صورت Possible، Probable، Definite و Doubtful دسته‌بندی شده است و در WHO-UMC causality categories کراتیریا بر اساس Probable/Likely، Possible، Unlikely، Conditional/Unclassified و Unassessable/Unclassifiable طبقه‌بندی شده است و در نهایت در Liverpool adverse drug reaction causality tool نیز ADR به صورت Possible، Probable، Definite، Unlikely دسته‌بندی شده است. ADR بر اساس هر یک از این ابزارها و الگوریتم‌ها به طور جداگانه در هر مقاله بررسی شد. امتیازدهی احتمال عارضه‌ی نامطلوب دارویی توسط دو نفر از محققین انجام شد.

یافته ها

در بررسی میزان ارتباط اثر کوئتیاپین با عارضه‌ی پریاپیسم، با استفاده از سه روش Naranjo adverse drug reaction probability scale (۲۵) (جدول شماره ۱)، Liverpool causality assessment tool (۲۲) و WHO-UMC causality categories (۲۳، ۲۴)، میزان احتمال این ارتباط در اکثر مقالات بالا (Probable) بود (جدول شماره ۲).

در این مرحله از مطالعه مروری، جهت اطلاع از نتایج سایر مطالعات مرتبط، با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی، Elsevier، Science Direct، Pub Med، کوئتیاپین شناسایی شد و جستجوی لازم انجام گرفت. جستجو برای یافتن مقالات مرتبط، توسط محققین شرکت‌کننده در این مطالعه انجام شد. بر اساس جستجو، ۲۶ مورد مقاله اولیه یافت شد و بررسی لازم بر روی این مقالات، انجام شد. پس از اینکه بررسی‌های اولیه انجام گرفت و مقالات تکراری حذف شدند و نیز مقالات غیر مرتبط از مطالعه خارج شد، ۱۷ مقاله به دست آمد که به صورت متن کامل و قابل استفاده در این مطالعه قرار گرفت. سال انتشار مقالات که در این مطالعه استفاده شد، از سال ۲۰۰۱ تا سال ۲۰۱۶ میلادی بود. مقالات جهت بررسی ارتباط بین کوئتیاپین و عارضه پریاپیسم و بررسی این مساله که آیا این عارضه ایدیوسینکراتیک است یا وابسته به دوز یا وابسته به زمان، مطالعه شدند. از ۳ ابزار Naranjo adverse drug reaction probability scale (۲۱)، Liverpool causality assessment tool (۲۲) و WHO-UMC causality categories (۲۳، ۲۴) برای تخمین میزان ارتباط عارضه پریاپیسم با تجویز کوئتیاپین

جدول شماره ۱: مقیاس احتمال واکنش جانبی داروی "نارنجو"

امتیاز	شناخته نشده	خیر	بله	برای تعیین واکنش جانبی دارو، لطفاً به سوالات زیر پاسخ دهید و امتیاز مربوطه را بدهید.
۰	۰	۰	+۱	۱. آیا گزارشات قطعی قبلی از این عوارض وجود دارد؟
۰	۰	-۱	+۲	۲. آیا عارضه جانبی پس از تجویز داروی مورد شک رخ داده؟
۰	۰	۰	+۱	۳. آیا این عارضه جانبی با قطع دارو یا تجویز آنتاگونیست مخصوص، بهبود پیدا کرد؟
۰	۰	-۱	+۲	۴. آیا با تجویز مجدد دارو، عارضه جانبی دوباره ظاهر شد؟
۰	۲	۰	-۱	۵. آیا علل دیگر (سایر داروها) می‌توانند سبب چنین عارضه‌ای شوند؟
۰	+۱	۰	-۱	۶. آیا این عارضه با دادن پلاسیبو مجدداً ظاهر می‌شود؟
۰	۰	۰	+۱	۷. آیا در بررسی خون (یا سایر مایعات بدن) سطوح سنی یافت شد؟
۰	۰	۰	+۱	۸. آیا با افزایش دوز، واکنش شدیدتر، یا با کاهش دوز، واکنش با شدت کمتر رخ داد؟
۰	۰	۰	+۱	۹. آیا بیمار در تماس‌های قبلی، واکنش مشابه، یا همان دارو یا داروهای مشابه داشت؟
۰	۰	۰	+۱	۱۰. آیا عارضه جانبی توسط شواهد عینی اثبات شد؟

امتیاز بندی:

- $9 \leq$ واکنش جانبی دارویی قطعی (Definite ADR)
- $5-8$ واکنش جانبی دارویی احتمالی (Probable ADR)
- $1-4$ واکنش جانبی دارویی امکان پذیر (Possible ADR)
- 0 واکنش جانبی دارویی مشکوک (Doubtful ADR)

جدول شماره ۲: خلاصه گزارش مورد درباره پریاپیسم ناشی از کوئتیاپین

شماره	سال	عنوان	محقق	سن	اختلال	ارتباط مصرف کوئتیاپین با پریاپیسم	Naranjo score	WHO-UMC	Liverpool
۱	۲۰۱۶	پریاپیسم مرتبط با آرپیروازول و کوئتیاپین در یک پسر ۸۵ ساله دچار اوتیسم	Asli surer adanir	۸	اختلال طیف اوتیسم	مصرف کوئتیاپین با دوز 25mg از ۶ ماه قبل و تمام آن واقفون آری پیرازول 2.5mg - با اقرون دوز آری پیرازول به 5mg پس از یک هفته دچار پریاپیسم شد - با قطع آری پیرازول طی چند روز پریاپیسم برطرف شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۲	۲	امکان ایجاد پریاپیسم در یک نوجوان ناشی از ریسپریدون، کوئتیاپین و کلرومازین	Baytuncaand و همکاران	۱۳	اختلال نقص توجه و بیش فعالی، اختلال سلوک	پریاپیسم با مصرف ریسپریدون + متیل فنیلیدیت، متیل فنیلیدیت و کلرومازین به تنهایی	Probable	Probable/Likely	Probable
۳	۲	نوعی پایداری پس (پریاپیسم) مرتبط با کوئتیاپین و لیتیم	Adam wysokinski	۲۸	اختلال دوقطبی	با مصرف 1000mg کوئتیاپین + 300mg لیتیم، دوز پریاپیسم شد، پس از درمان دارویی پریاپیسم و قطع کوئتیاپین و ادامه لیتیم، پریاپیسم عود نکرد.	Probable	Probable/likely	Probable
۴	۲۰۱۵	رخداد پریاپیسم مکرر روی دوز پایین کوئتیاپین	john R.Koloth	۲۷	اضطراب و نهنخوارهای وسواسی	از ۲ هفته قبل تحت درمان دلوکسین (60mg) بود و با یک دوز کوئتیاپین 25mg پس از یک ساعت دچار پریاپیسم شد، که در طول ۴ هفته مصرف کوئتیاپین، ۵	Probable	Certain	Probable
5	۲۰۱۴	پریاپیسم ناشی از کوئتیاپین نیازمند بستری اورژانسی مکرر، یک گزارش مورد	Jackson و torrence	۴۸	اختلال اسکیزوفرنیک	ایزود پریاپیسم تکرار شد. برای ۱۰ روز 800mg کوئتیاپین بود، ۸ ماه قبل، کمپلیانت مناسب درمانی نداشت و پس از بستری و تنظیم مجدد دارو (800mg کوئتیاپین، 1mg(TDS) کلونازپام، 100mg اتیلول، 12.5mg میدروکلوروژیلاید، 40mg پاراوستاتین، طی ۱۷ روز ۳ ایزود پریاپیسم داشت.	Probable	Probable/Likely	Probable
۶	۲۰۱۳	پریاپیسم عود کننده ناشی از کوئتیاپین درمانی	Saghafi و همکاران	۴۳	اسکیزوفرنیک و کولیت اولسراتیو	پریاپیسم می شد و بعد از قطع مصرف و پس از سه سال با مصرف مجدد 100mg کوئتیاپین دچار پریاپیسم شد (عود با مصرف مجدد)	Definite	Certain	Definite
۷	۲۰۱۳	پریاپیسم شبانه متناوب ایدیوسنکراتیک دنبال کاهش دوز کوئتیاپین	Joseph e maakaron و همکاران	۳۱	اختلال دوقطبی، مصرف ممانه کوکائین	یک ایزود پریاپیسم در شروع درمان ۳ سال قبل، با 600mg کوئتیاپین، مجدداً کاهش دوز از 300mg به 25mg، دچار پریاپیسم شد.	Definite	Probable/Likely	Probable
۸	۲۰۱۲	اثرات کشنده سیگار روی پریاپیسم ناشی از کوئتیاپین، یک گزارش مورد	Hosseini و همکاران	۳۰	اسکیزوفرنیا	توجه آن، ممکن است پریاپیسم ناشی از عوارض ایدیوسنکراتیک کوئتیاپین باشد. با سابقه پریاپیسم با ریسپریدون و الازپین و کلوزاپین با پریاپیسم عود کننده با کوئتیاپین حتی با Low dose (۲۵mg)، که با مصرف سیگار توسط فرد هم زمان با مصرف Low dose کوئتیاپین، پریاپیسم مجدد تجربه نکرد	Definite	Certain	Probable
۹	۲۰۱۲	رخداد پریاپیسم، به عنوان نتیجه استفاده از یک دوز کوئتیاپین	Ozkaya و همکاران	۶۸	بی خوابی	با یک دوز کوئتیاپین 200mg، پس از عمامت دچار پریاپیسم شد.	Probable	Certain	Probable
۱۰	۲۰۱۱	پریاپیسم ناشی از یک دوز کوئتیاپین، یک گزارش مورد	Torun و همکاران	۵۰	بی خوابی، تحریک پذیری	با یک دوز کوئتیاپین 300mg، دچار پریاپیسم شد.	Probable	Certain	Probable
۱۱	۲۰۱۱	یک مورد پریاپیسم عود کننده در زمینه مصرف کوئتیاپین، قطع و مصرف مجدد	Alexander c. Tsai	۴۶	اختلال دوقطبی، وابستگی به مت آمفتامین و سوء مصرف ماری جوانا، مصرف پراکنده کوکائین، کسازای پاپوئیدها و توهم زها پایدز	با دریافت 100mg کوئتیاپین هم زمان با 10mg اس. سی.تی.الوپرام (Escitalopram)، دچار پریاپیسم شد. که پس از قطع و حدود ۵ ماه بعد، با شروع مجدد با دوز 25mg کوئتیاپین، مجدد پریاپیسم را تجربه کرد.	Definite	Probable/Likely	Probable
۱۲	۲۰۱۰	پریاپیسم ناشی از درمان با الازپین، کوئتیاپین و ریسپریدون در یک بیمار دچار اسکیزوفرنیا، یک گزارش مورد	penaskovic Kenan m. و همکاران	۲۱	سوء مصرف کائیس	هم با ریسپریدون، هم با الازپین و هم با 25mg کوئتیاپین دچار پریاپیسم شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۳	۲۰۱۰	پریاپیسم ناشی از آنتی سایکوتیک در یک بیمار HIV، یک تماس حاصل دارویی با واسطه سیتوکروم P-450	Geraci و همکاران	۵۰	اختلال اسکیزوفرنیک و HIV +	در حال مصرف lopinavir/Ritonavir و abacavir/lamivudine/azidovudine با شروع کوئتیاپین (900mg و پرفازین، چند ساعت (۵-۶) بعد، دچار پریاپیسم شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۴	۲۰۰۷	پریاپیسم عود کننده در طول درمان با کلوزپین، کوئتیاپین و هالوپریدول	Hygiea casiano و همکاران	۳۳	اختلال اسکیزوفرنیک و دوقطبی	با کلوزپین به همراه لیتیم 700mg کوئتیاپین به همراه لیتیم و نیز هالوپریدول، هر بار دچار عود پریاپیسم می شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۵	۲۰۰۶	پریاپیسم و کوئتیاپین در یک بیمار مرد HIV مثبت	George harrison و همکاران	۴۶	افسردگی عمده و پارانویا + HIV/AIDS، تاریخچه سوء مصرف الکل و آمفتامین	مصرف 800mg کوئتیاپین، از چندین ماه قبل - که حدود ۲۴-۲۸ ساعت از آن مصرف آمفتامین داشت - عارضه پریاپیسم داد. (بیمار از سه سال قبل، مصرف الکل و آمفتامین داشت و ۲۴ تا ۲۸ ساعت قبل مصرف آمفتامین داشت)، با قطع کوئتیاپین، عارضه تکرار نشد.	Possible	Possible	Possible
۱۶	۲۰۰۵	پریاپیسم مرتبط با مصرف روزمره کوئتیاپین، گزارش مورد و مرور مقالات	rukstalis و Devol	۲۵	سایکوز	تحت درمان 300mg کوئتیاپین دو بار در روز، از حدود یک سال قبل بود، که دچار پریاپیسم شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۷	۲۰۰۱	پریاپیسم ناشی از بیش مصرف کوئتیاپین، اولین گزارش و پیشنهاد مکالمه	ayvazian و Pais	۴۵	اختلال دوقطبی	به دنبال اقدام به خودکشی با ۲۷ عدد کوئتیاپین 25mg دچار پریاپیسم شد. در بررسی توکسیکولوژی، مصرف اتیلول را نیز نشان داد، روی دوز پایداری نگرینول، کوئتیاپین و پروژاک بود.	Possible	Probable/Likely	Possible

در بیش تر موارد گزارش شده در خصوص پریاپیسم ناشی از داروها، ارتباطی بین دوزاژ داروی مصرفی یا طول درمان انجام شده، با ایجاد عارضه پریاپیسم یافت نشده است (۱۳). طبق مطالعات انجام شده، بین مصرف داروی کوئتیاپین و عارضه جانبی پریاپیسم رابطه وجود دارد (۲، ۴، ۱۹). طبق برخی مطالعات، بیش مصرف کوئتیاپین، سبب این عارضه می شود (۱). مطالعات دیگر، مصرف مداوم آن را، سبب پریاپیسم ذکر کردند (۶، ۷، ۲۶)، و سایر مطالعات، پریاپیسم را یک عارضه ایدیوسنکراتیک ناشی از کوئتیاپین اعلام کرده اند (۲۷). ایجاد پریاپیسم می تواند با شروع دارو رخ دهد یا با استفاده از دارو پس از سال ها بروز نماید و یا با افزودن داروهای جدید به رژیم دارویی قبلی مرتبط باشد (۲۸). بر اساس بعضی گزارشات منتشر شده، با

مصرف اولین دوز کوئتیاپین، پریاپیسم رخ داد و به دنبال آن با مصرف بعدی دارو، عارضه تکرار شد (۶). افرادی که با مصرف آنتی سایکوتیک هایی چون کوئتیاپین، کلوزاپین و هالوپریدول دچار پریاپیسم شدند، احتمال عود و تکرار آن با مصرف مجدد این گونه داروها وجود دارد (۷، ۱۱، ۱۸). برخی مطالعات نشان داده اند که امکان دارد در یک فرد، پریاپیسم، حالت عود کننده داشته باشد یا حالت برگشت پذیر یا حالت برگشت ناپذیر داشته باشد و با هر دو گروه آنتی سایکوتیک آتیپیک و تیپیک رخ دهد (۷). با قطع کردن داروی مسبب از جمله کوئتیاپین، گاهی این عارضه برطرف می شود (۲۷، ۲۸)، اما در برخی موارد، نیازمند درمان اختصاصی تر هم خواهد بود (۶، ۷، ۲۶، ۲۹). همراهی برخی داروها با کوئتیاپین می تواند احتمال پریاپیسم ناشی از آن را افزایش

دهد (۳۰،۲۸،۱۰)، از جمله این داروها، آن‌هایی هستند که در درمان بیماران آلوده به ویروس HIV (نقص ایمنی اختصاصی) استفاده می‌شوند (۱۶). بیماران آلوده به HIV، طیف وسیعی از بیماری‌های روان پزشکی را نشان می‌دهند و ۴۸ درصد آن‌ها، احتمالاً یک اختلال روان پزشکی داشته باشند و طبیعتاً مصرف داروهای روان پزشکی در کنار داروهای ضد HIV، احتمال تداخل دارویی و افزایش عوارض جانبی و یا مشکلات تهدید کننده حیات را به دنبال دارد (۲۷). از جمله داروهای کاربردی در بیماران آلوده به HIV، مهار کننده‌های پروتئاز هستند که تداخل بین این گروه داروها و آنتی‌سایکوتیک‌ها، می‌تواند سبب عوارض جانبی از جمله پریاپیسم شود (۲۷). بالعکس، همراهی برخی موارد از جمله مصرف سیگار به همراه داروی کوئتاپین می‌تواند، احتمال این عارضه با کوئتاپین را کاهش دهد (۱۱).

بحث

تمام داروهای آنتی‌سایکوتیک، اثرات آنتاگونیستی بر روی D2 (گیرنده دوپامین نوع دو) در سیستم عصبی مرکزی دارند (۱۳). آنتی‌سایکوتیک‌ها به دو دسته نسل اول و نسل دوم تقسیم‌بندی می‌شوند (۱۳). آنتی‌سایکوتیک‌های نسل اول، تمایل قوی به گیرنده D2 دارند، در حالی که آنتی‌سایکوتیک‌های نسل دوم آنتاگونیست گیرنده‌های 5HT2A و نیز گیرنده D2 هستند (۱۳). به علاوه، بیشتر آنتی‌سایکوتیک‌ها به گروه‌های دیگر گیرنده‌ها در سیستم عصبی مرکزی، شامل گیرنده‌های هیستامینرژیک، نورآدرنرژیک و کولینرژیک هم تمایل نشان می‌دهند (۱۳). اختلالات جنسی در مصرف کنندگان داروهای آنتی‌سایکوتیک شایع است و ممکن است قابل انتساب به اثرات آن‌ها روی گیرنده‌های آلفا ۱ آدرنرژیک و آلفا ۲ آدرنرژیک، H1 هیستامینی و گیرنده‌های دوپامینرژیک باشد. عوارض جنسی به ویژه در افراد دچار سایکوز، لازم است تا به درستی تشخیص داده شوند (۱۳). این عوارض

جانبی به دلیل طبیعت حساس این گونه بیماران یا علائم سایکوتیک آن‌ها، کم‌تر محتمل است تا به صورت خودبخود گزارش شوند (۱۳). تقریباً تمام آنتی‌سایکوتیک‌ها قابلیت ایجاد عارضه پریاپیسم با مکانیسم بلوک گیرنده آلفا ۱ آدرنرژیک در کورپوس کاورنوزوم پنیس را دارند (۸). بلوک آلفا - آدرنرژیک سبب شل شدن عضلات صاف ترابکولار سینوزوئیدهای کاورنوزال پنیس و به دنبال آن پرخونی کورپوس کاورنوزا می‌شود (۱). بد تنظیمی تون سلول عضلانی عضلات صاف در بافت واسکولار پنیس، منتهی به هیپوکسی و ایسکمی خواهد شد که علت احتمالی در پریاپیسم ناشی از دارو است (۲). شاه راه نهایی پاتوفیزیولوژی پریاپیسم، کم شدن خروج خون وریدی از بافت کورپوس کاورنوزای پنیس است (۹). از جمله داروهای ایجاد کننده پریاپیسم، کوئتاپین می‌باشد که با مکانیسم بلوک گیرنده آلفا ۱ آدرنرژیک، سبب پریاپیسم می‌شود (۳۱،۲۷،۱۰،۶،۲). با وجودی که عمده گیرنده دخیل در پریاپیسم، آلفا ۱ آدرنرژیک می‌باشد اما از دیگر گیرنده‌های احتمالی دخیل در پریاپیسم، سیستم هیستامینیک و بتا آدرنرژیک نیز قابل ذکر هستند (۷). تمایل (Affinity) برای بلوک گیرنده آلفا ۱ آدرنرژیک در بین آنتی‌سایکوتیک‌ها متفاوت است، به طوری که در مورد کوئتاپین و کلوزاپین، این تمایل متوسط است و در مورد زیراسیدون و نیزسپریدون، این تمایل بالا می‌باشد و در مورد پالی پریدون، آری پیرازول و آلانزاپین پایین می‌باشد (جدول شماره ۳) (۲).

جدول شماره ۳: تمایل آنتی‌سایکوتیک‌های آنتیپیک برای گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک

آنتی‌سایکوتیک	* تمایل برای گیرنده‌های آلفا یک آدرنرژیک .
زیراسیدون	۳۸/۵
رپریدون	۳۷/۰
کلوزاپین	۱۴/۷
کوئتاپین	۱۲/۰
پالپریدون	۹/۹
آریپیرازول	۳/۹
آلانزاپین	۱/۹

*: [107-M-1] مقادیر بالاتر نشان دهنده تمایل بیشتر

آنزیم‌های خانواده سیتوکروم P 450، در تعداد زیادی از عوارض ناشی از تداخلات دارویی قابل پیشگیری، نقش دارند (۲۷). داروهای گوناگون، توانایی القا و یا مهار یک و یا بسیاری از آنزیمهای CYP450 را دارند. این القا و یا مهار می‌تواند سبب شکست درمان دریافت شده توسط بیمار یا افزایش عوارض جانبی داروهای تجویز شده، شود (۲۷). تجویز هم‌زمان داروهای القا کننده و یا مهار کننده CYP 450 با داروهای دیگری که توسط سیستم CYP 450 متابولیزه می‌شوند، می‌تواند منتهی به تغییر متابولیسم و کینتیک دارو ها شوند (۲۷). بسیاری از داروهای شناخته شده، سطوح آنزیم‌های CYP 450 را تغییر می‌دهند (۲۷). کوئتیپین به عنوان سوبسترا، به CYP 3A4 و CYP 2D6 متصل می‌شود (۲۷، ۲۸). القای سیتوکروم P450 1A2 کبد به وسیله عواملی چون سیگار کشیدن، با کاهش سطح سرمی برخی داروها مثل الانزاپین و کلوزاپین که سوبسترای P450 1A2 هستند، موجب کاهش و از بین رفتن عارضه پریاپیسم ناشی از آنها می‌شود (۱۱)؛ به هر حال کوئتیپین به عنوان سوبسترای آنزیم P450 1A2 نمی‌باشد و سیگار کشیدن با مکانیسم ناشناخته با آن تداخل کرده و عارضه پریاپیسم ناشی از آن از بین می‌رود (۱۱). در مقابل، همراهی با داروهای مهار کننده سیتوکروم 3A4 مثل بوسپرویر (Boceprevir) (۲۸) و آری پیرازول (۱۰)، سبب افزایش سطح کوئتیپین و افزایش احتمال عارضه پریاپیسم می‌شوند. Boceprevir یک داروی مهار کننده پروتئاز ویروس هپاتیت C است (۲۸). داروهای Iopinavir/Ritonavir از مجموعه داروهای (Highly Active Anti Retroviral Therapy) H.A.A.R.T، با مهار آنزیم‌های CYP450 نوع 3A4 و 2D6، با افزایش سطوح آنتی‌سایکوتیک‌های مصرفی بیمار مثل پرفنازین و کوئتیپین زمینه‌ساز توکسیسیتی و عوارض جانبی ناخواست، مثل پریاپیسم می‌شوند (۲۷). به دلیل این که داروهای H.A.A.R.T به صورت قابل توجهی متابولیسم CYP450 را تغییر می‌دهند و در

ترکیب با داروهای آنتی‌سایکوتیک که نیازمند این آنزیم‌ها برای انتقال و متابولیزه کردن آن‌ها هستند، سطح داروهای کاربردی می‌تواند افزایش یابد و سبب ایجاد عوارض جدی شود (۲۷). گاهی با قطع مصرف کوئتیپین به‌عنوان عامل پریاپیسم، این عارضه برطرف می‌شود (۲۷، ۲۸)، اما در صورت عدم بهبودی سریع، نیازمند انجام درمان‌های جدی‌تر، از جمله آسپیراسیون خون تجمع یافته و سپس تزریق فیل افرین به داخل اینترکاورنوس پنیس (۲۶، ۴، ۶، ۲۶) یا جراحی می‌باشد (۲۹، ۷). با ذکر جزئیات بیش‌تر درخصوص درمان پریاپیسم در مقالات گزارش مورد، درسه مورد با قطع داروی آنتی‌سایکوتیک مسبب پریاپیسم، این عارضه برطرف شد (۱۸، ۱۱، ۱۰)؛ در یک مورد از آب سرد توسط بیمار برای کاهش شدت پریاپیسم و بهبودی آن استفاده شد و مشکل برطرف شد (۲۶)؛ در یک مورد با تجویز داروی اسید سالیسیلیک و نادروپارین، مشکل برطرف شد (۸)؛ در هفت مورد دیگر برای بهبودی پریاپیسم، آسپیراسیون کورپوس کاورنوزا ضرورت پیدا کرد (۲۸، ۲۶، ۱۹، ۷، ۶، ۴، ۲) و در پنج مورد علی‌رغم درمان‌های اولیه، به دلیل عدم بهبودی، انجام شانت به کمک روش‌های جراحی انجام شد (۳۰، ۲۹، ۳، ۱). و در یک مورد، طی چند بار عود، یک بار بهبودی خودبخودی داشت، یک بار نیاز به آسپیراسیون کورپوس کاورنوزا شد و یک بار با انجام جراحی مشکل برطرف شد (۱۳). در مجموع راهی برای پیش‌بینی پریاپیسم وجود ندارد، مگر سابقه قبلی نعوذ طول کشیده پنیس که همراهی با حادثه دردناک آسیب زننده دارد، کمک‌کننده خواهد بود (۲۸، ۱۹). در صورت وجود سابقه قبلی یا بیماری‌های زمینه‌ای مدیکال همانند آئمی داسی شکل، بهتر است از کاهش دوز داروی مسبب یا تغییر آن به یک آنتی‌سایکوتیک با Affinity پایین برای گیرنده آلفا آدرنژیک، بهره جست (۲۷)، چون که آنتی‌سایکوتیک‌هایی که Affinity پایین برای گیرنده آلفا آدرنژیک دارند، پتانسیل پایین برای ایجاد عارضه پریاپیسم خواهند داشت (۴). در مورد بیمارانی

که سابقه پریاپیسم، سوء مصرف داروها و شرایطی مثل آنمی داسی شکل که سبب افزایش خطر پریاپیسم می شوند، را دارند، درمان گر باید به دنبال تجویز کوئتاپین، در صدد پیگیری عوارض جنسی باشد (۲). در واقع پریاپیسم مرتبط با مصرف دارو، با دوزاژ داروی استفاده شده و یا طول دوره درمان دارویی ارتباط ندارد. فقدان ارتباط بین دوزاژ دارو و طول دوره درمان دارویی با آنتی سایکوتیک، با شروع پریاپیسم، سبب تأخیر گزارش پریاپیسم از طرف بیمار می شوند و پیشگویی پریاپیسم را دشوار خواهد کرد (۹). آشنایی با پتانسیل ایجاد عارضه پریاپیسم که نادر ولی مهم است، برای درمان گران لازم است تا بتوانند آمادگی لازم برای درمان فوری را داشته باشند (۷). به ویژه در درمان ترکیبی، لازم می باشد تا بیماران به دقت فراوان مونیتور شوند (۱۰). بیش تر تداخلات دارویی مرتبط با CYP 450 با رعایت جوانب احتیاط و با دادن دوز تعدیل شده دارو، قابل مدیریت خواهد بود (۲۷). از بین مقالات استفاده شده، در هفده مورد از آن ها، Naranjo، Adverse Drug Reaction Probability Scale (۲۵) قابل ارزیابی بود.

متمدهای مختلفی برای ارزیابی ADR (واکنش های نامطلوب دارویی) وجود دارد، هر کدام از این روش ها، شباهت ها و تفاوت هایی با هم دارند. هیچ سیستمی برای تخمین حتمی احتمال ارتباط واکنش دارویی نامطلوب وجود ندارد. معمولاً از روش ارزیابی علت استفاده می شود. الگوریتم نارنجو و Liverpool دو روش ارزیابی احتمال واکنش نامطلوب دارویی هستند که به علت سهولت استفاده، کارایی بالایی دارند. در الگوریتم نارنجو (جدول شماره ۱) با پاسخ به ۱۰ سوال در مورد عوارض دارویی و اختصاص دادن یک نمره به هر سوال، احتمال ADR (واکنش های نامطلوب دارویی) تخمین زده می شود (۳۲). این روش، احتمال یک واکنش نامطلوب دارویی را بر اساس لیستی از سوالات نمره دار شده، می سنجد، فاکتورهایی مثل ارتباط زمانی مصرف

دارو و وقوع رویداد، علل جایگزین برای این رویداد، سطوح دارویی و تجربیات پیشین بیمار با دارو را بررسی می کند. هیچ کدام از ابزارهای ارزیابی علت به عنوان یک استاندارد طلایی، پذیرفته شده نیستند (۳۳). ابزار نارنجو احتمالاً بیش ترین استفاده را در جهان دارد. اما این ابزار در شرایطی ضعیف عمل می کند و برخی سوالات در این ابزار مناسب نیستند و منجر به کاهش حساسیت می شوند و در نهایت امتیاز کلی به طور مصنوعی پایین تر تخمین زده می شود و منجر می شود تا احتمال عوارض نامطلوب دارویی کم تر تخمین زده شوند. لذا برای بررسی ADR، ارزیابی Liverpool توسعه یافت. این ابزار با هدف غلبه بر مسائل شناسایی شده در مورد نارنجوست، در حالی که، (۱) استفاده از آن نسبت به نارنجو آسان تر است (۲) اصول اساسی ارزیابی علت در مورد ADR را حفظ کرده است (۳۴). یکی دیگر از روش هایی که برای بررسی واکنش دارویی نامطلوب در ایالات متحده آمریکا استفاده می شود، WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre) است (۳۲). WHO-UMC با مشورت با مرکز بین المللی برنامه برای نظارت بر دارو، توسعه یافته است و وسیله ای عملی برای ارزیابی گزارش های مورد است (۳۲). زمان مورد نیاز برای ارزیابی به کمک WHO-UMC نسبت به ارزیابی به کمک نارنجو، کوتاه تر است (۳۳).

هیچ کدام از روش های ارزیابی علت واکنش های نامطلوب دارویی معتبر نشده اند تا نتایجی قابل تایید را نشان دهند و استفاده از بیش از یک روش توصیه می شود (۳۳). در مطالعه حاضر، ارزیابی علت پریاپیسم ناشی از کوئتاپین، توسط سه روش نارنجو، WHO-UMC و Liverpool صورت گرفت (جدول شماره ۳).

در بین این ۱۷ مقاله، بر اساس امتیاز نارنجو ۱ مورد (۵/۸۸۲ درصد) Score برابر ۹ و یا بالاتر داشتند (=قطعی)؛ ۱۴ مورد دیگر (۸۲/۳۵۲ درصد) Score بین ۵ تا ۸ داشتند (=احتمالی) و ۲ مورد دیگر (۱۱/۷۶۴ درصد) Score بین ۱ تا ۴ داشتند (=امکان پذیر) و از طرفی بر اساس مقیاس

شانت با کمک روش‌های جراحی انجام گرفت. با توجه به گزارش‌های متعدد در مورد ایجاد عارضه پریاپیسم با مصرف کوئتیاپین، چه به صورت ایدیوسنکراتیک یا به صورت بیش مصرف یا با دوزهای روتین، توجه لازم به این عارضه از سوی پزشکان، ضروری می‌باشد. در صورت وجود سابقه پریاپیسم در اثر مصرف آنتی‌سایکوتیک‌ها، باید در تجویز مجدد احتیاط لازم لحاظ شود چون احتمال عود آن وجود خواهد داشت. مهم است تا ریسک فاکتورها، اتیولوژی، مکانیسم و نیز ارتباط دوز و طول مدت مصرف دارو، در پریاپیسم را بدانیم. آموزش والدین کودکان مصرف‌کننده داروهای ایجاد کننده پریاپیسم، به افزایش آگاهی آن‌ها کمک می‌کند تا عارضه پریاپیسم سریع تشخیص داده شود و از عوارض طولانی مدت متعاقب آن پیشگیری شود. این مسأله به ویژه در کودکان دچار اختلالات روانی و نیز ذهنی مثل اختلال اوتیسم اهمیت دارد. با توجه به تداخلات دارویی، به ویژه آن‌هایی که سبب افزایش سطح سرمی کوئتیاپین می‌شوند، در مصرف هم زمان این داروها، احتیاط شود و مونیتور لازم برای کشف عارضه پریاپیسم انجام شود. به دلیل این که این عارضه جدی و خطرناک است، تشخیص و درمان به موقع آن، برای جلوگیری از عوارض گوناگون، ضرورت خواهد داشت.

References

1. Pais VM, Ayvazian PJ. Priapism from quetiapine overdose: first report and proposal of mechanism. *Urology*. 2001; 58(3): 462.
2. Torun F, Yilmaz E, Gumus E. Priapism due to a single dose of quetiapine: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2011; 22(3): 195-199.
3. Ozkaya F, Ziypak T, Adanur S, Yucel A, Aydinoglu U. The occurrence of priapism as a result of the use of a single dose of quetiapine. *Eurasian J Med* 2012; 44(2): 122-123.
4. Baytunca MB, Kose S, Ozbaran B, Eremis S. Risperidone, quetiapine and chlorpromazine

WHO-UMC (The Uppsala Monitoring Center Tool) ۵ مورد از گزارشات Certain و ۱۱ مورد Probable/likely و ۱ مورد Possible بود و براساس مقیاس Liverpool Causality Assessment tool (LCAT) ۴ مورد از گزارشات Definite و ۱۱ مورد Probable و ۲ مورد Possible بود. از بین موارد گزارش شده، ۲ مورد (۱۱/۷۶ درصد) سن زیر ۱۸ سال داشتند، ۵ مورد (۲۹/۴۱ درصد) مصرف مواد علاوه بر اختلال روان پزشکی داشتند و ۲۹/۴۱ درصد (۵ مورد) علاوه بر اختلال روان پزشکی، اختلال مدیکال نیز داشتند. ۴۷/۰۱ درصد (۸ مورد) فقط مصرف کوئتیاپین (بدون همراهی با سایر داروها) داشتند. ۳۵/۲۹ درصد (۶ مورد) با دوز پایین (۲۵ میلی گرم) دچار پریاپیسم شدند که از این ۶ مورد، ۱۷/۶۴ درصد (۳ مورد)، فقط کوئتیاپین بدون همراهی با سایر داروها دریافت نمودند. از بین موارد گزارش شده برای درمان عارضه پریاپیسم، ۱۷/۶۴ درصد موارد با قطع داروی آنتی‌سایکوتیک بهبودی ایجاد شده، در ۵/۸ درصد با استفاده از آب سرد برای کاهش شدت پریاپیسم بهبودی رخ داد، در ۵/۵۸ درصد با تجویز داروی اسید سالیسیلیک و Nadroparin مشکل برطرف شد. در ۴۱/۱ درصد موارد برای بهبودی پریاپیسم، آسپیراسیون کورپوس کاورنوزا ضرورت پیدا کرد و در ۲۹/۴ درصد برای بهبودی پریاپیسم انجام

- may have induced priapism in an adolescent. *Pediatrics international* 2016; 58(1): 61-63.
5. Morrison BF, Burnett AL. Stuttering priapism: insights into pathogenesis and management. *Curr Urol Rep* 2012; 13(4): 268-276.
 6. Saghafi O, Kao A, Druck J. Recurrent priapism from therapeutic quetiapine. *West J Emerg Med* 2014; 15(1): 114-116.
 7. Casiano H, Globerman D, Enns MW. Recurrent priapism during treatment with clozapine, quetiapine and haloperidol. *J Psychopharmacol* 2007; 21(8): 898-899.

8. Wysokinski A. Persistent penile erection (priapism) associated with quetiapine and lithium. *J Neuropsychiatry Clin Neuro Sci* 2015; 27(1): e77.
9. Penaskovic KM, Haq F, Raza S. Priapism during treatment with olanzapine, quetiapine, and risperidone in a patient with schizophrenia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(5).
10. Adanir AS. Priapism associated with aripiprazole and quetiapine in an 8-year-old boy with autism. *Klinik Psikofarmakol Bülteni* 2016; 26(2): 212-213.
11. Hosseini SH, Bajoghli H, Ghaeli P. Effects of cigarette smoking on priapism induced by quetiapine: a case report. *Daru* 2012; 20(1): 55 (Persian).
12. Eslami Shahrababaki M, Sabzevari L. Early onset priapism under chlorpromazine and risperidone therapy. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2011; 5(2): 139-142 (Persian).
13. Sinkeviciute I, Kroken RA, Johnsen E. Priapism in antipsychotic drug use: a rare but important side effect. *Case Rep Psychiatry* 2012; 2012: Article ID 496364.
14. Hosseini SH, Moudi S. A case of priapism following atypical antipsychotic drugs. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(66): 98-101 (Persian).
15. Sood S, James W, Bailon MJ. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23(1): 9-17.
16. Hosseini S, Esmaeli K. Priapism associated with risperidone: A case report. *Int J Ment Health Addict* 2006; 4(1): 27-30.
17. Hosseini SH, Polonowita AK. Priapism associated with olanzapine. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS* 2009; 12(2): 198-200.
18. Koloth R, John AP. Occurrence of stuttering priapism on low dose of quetiapine. *Aust N Z J Psychiatry* 2015; 49(8): 757.
19. Jackson JC, Torrence CL. Quetiapine-induced Priapism Requiring Frequent Emergency Admissions: A Case Report. *Urol Case Rep* 2015; 3(1): 1-2.
20. Gahr M KM, Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C. Aseptic gingivitis related to quetiapine hemifumarate. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46(1): 39-40.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
22. Bracken LE, Nunn AJ, Kirkham JJ, Peak M, Arnott J, Smyth RL, et al. Development of the Liverpool Adverse Drug Reaction Avoidability Assessment Tool. *PLoS ONE* 2017; 12(1): e0169393.
23. Organization WH. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre. 2005: 2-7.
24. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India* 2011; 28(2): 152-153.
25. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-245.
26. Davol P, Rukstalis D. Priapism associated with routine use of quetiapine: case report and review of the literature. *Urology* 2005; 66(4): 880.
27. Maakaron JE, Matta BN, Rebeiz J, Taher AT. Idiosyncratic intermittent nocturnal priapism occurring after quetiapine dose reduction.

- Aust N Z J Psychiatry 2013; 47(11): 1087
28. Geraci MJ, McCoy SL, Crum PM, Patel RA. Antipsychotic-induced priapism in an HIV patient: a cytochrome P450-mediated drug interaction. *Int J Emerg Med* 2010; 3(2): 81-84.
29. Hammond KP, Nielsen C, Linnebur SA, Langness JA, Ray G, Maroni P, et al. Priapism induced by boceprevir-CYP3A4 inhibition and α -adrenergic blockade: case report. *Clin Infect Dis* 2013; 58(1): e35-e8.
30. Harrison G, Dilley JW, Loeb L, Nelson K. Priapism and quetiapine: a case report. *Psychopharmacol Bull* 2006; 39(1): 117-119.
31. Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S, Willich SN, Garbe E. Priapism associated with antipsychotics: role of α_1 adrenoceptor affinity. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(1): 68-71.
32. Schatz S, Weber R. Adverse drug reactions. *Pharmacy Practice* 2015; 1: 1.
33. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol* 2014; 46(1): 117-120.
34. Conroy EJ, Kirkham JJ, Bellis JR, Peak M, Smyth RL, Williamson PR, et al. A pilot randomised controlled trial to assess the utility of an e-learning package that trains users in adverse drug reaction causality. *Int J Pharm Pract* 2015; 23(6): 447-455.
35. Smyth RL, Peak M, Turner MA, Nunn AJ, Williamson PR, Young B, et al. ADRIc: Adverse Drug Reactions In Children-a programme of research using mixed methods. *Programme Grants Appl Res* 2014; 2(3): 73.