

## *A Review of Priapism Associated with Quetiapine*

Seyed Davood Hosseini Talari<sup>1</sup>,  
Arghavan Fariborzifar<sup>2</sup>,  
Ali Issapour<sup>3</sup>,  
Seyed Hamzeh Hosseini<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Urology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>4</sup> 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 alpha 1 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<sup>۱</sup>ارغوان فریبرز فر<sup>۲</sup>علی عیسی پور<sup>۳</sup>سید حمزه حسینی<sup>۴</sup>

## چکیده

پریاپیسم عبارت است از نعوظ طولانی و دردناک پنیس که در غیاب میل و تحریک جنسی رخ می‌دهد و یک اورژانس اورولوژی است و در صورت 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 از جمله 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 به طوری که 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 از احتمال 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، آنتی‌سایکوتیک، کوئتیاپین

## مقدمه

پریاپیسم، عبارت است از نعوظ طولانی مدت، پایدار و دردناک پنیس که در غیاب میل جنسی و نیز در غیاب تحریک جنسی رخ می‌دهد (۱-۵) 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 کلیتوریس، می‌تواند به عنوان یک

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

E-mail: hosseinsh20@gmail.com

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 می‌کند، دچار ناتوانی جنسی، حتی بعد از انجام مداخلات جراحی می‌شوند (۹). از جمله عوارض مهم دیگر در صورت عدم توجه فوری، ناتوانی جنسی، احتباس ادراری و گانگرن پنیس قابل ذکر می‌باشد (۱۰). پریایسِم، معمولاً در افراد بالغ رخ می‌دهد 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 می‌شود 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 می‌باشد (۱۳). پریایسِم نوع Low-Flow، یک نعوذ طول کشیده پاتولوژیک، به دلیل ایستایی خون در کورپوس کاورنوزای پنیس می‌باشد (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 می‌تواند 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)، آنتی‌سایکوتیک‌ها و داروهای ضد فشارخون، سایکواستیمولانت‌ها و تثبیت کننده‌های خلق هستند (۴). پریایسِم ناشی از داروهای سایکوتروپ، مربوط به انسداد گیرنده‌های کورپوس کاورنوزا است. انسداد گیرنده‌های کورپوس کاورنوزا، منجر به مهار بازگشت نعوذ ایجاد شده توسط سیستم سمپاتیک می‌شود (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 می‌شود (۱۶). پریایسِم با مصرف تمام آنتی‌سایکوتیک‌ها چه انواع تیپیک و چه انواع آتیپیک مرتبط می‌باشد (۱۱، ۱۳). در مجموع ۳۰ درصد علل ایجاد کننده پریایسِم، ناشی از مصرف داروها می‌باشد (۲). عوامل آنتی‌سایکوتیک، ۲۶-۱۵ درصد موارد پریایسِم ناشی از داروها را شامل می‌شوند (۱۱). اگر چه پریایسِم اغلب با آنتی‌سایکوتیک‌های تیپیک مرتبط است، چندین گزارش مورد در خصوص پریایسِم ناشی از آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک مثل کلوزاپین، ریسپریدون، الازاپین، زیراسیدون و آری پیرازول وجود دارد (۲، ۱۷). استفاده از آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک در حال افزایش است و این مسأله ممکن است منتهی به افزایش عوارض جنسی همانند پریایسِم شود (۲). داروی کوئتیپین، یک آنتی‌سایکوتیک آتیپیک است که در ابتدا برای درمان اختلال اسکیزوفرنیا استفاده می‌شد ولی اکنون برای جمعیت کثیری از گروه بیماران روان پزشکی شامل اختلال اسکیزوافکتیو، اختلال دوقطبی، اختلالات اضطرابی و افسردگی هم استفاده می‌شود (۶). کوئتیپین در سال ۱۹۹۷ توسط سازمان دارو و غذای ایالات متحده آمریکا برای درمان اختلال اسکیزوفرنیا مورد تأیید قرار گرفت (۶). از عوارض جانبی کوئتیپین که به طور معمول رخ می‌دهند، سرگیجه و مشکلات متابولیک قابل ذکر هستند (۲۰). از برخی از عوارض نادر آن غیر از پریایسِم، کلستاز و رابدومیولیز قابل ذکر می‌باشند (۲۰). مطالعه حاضر با هدف مروری بر ارتباط بین مصرف کوئتیپین 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، مطالعه‌ای 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 و WHO-UMC causality دسته‌بندی شده است و در WHO-UMC causality categories کراتیتر بر اساس Probable/Likely، Possible، Unlikely، Conditional/Unclassified و Unassessable/Unclassifiable طبقه بندی شده است و در نهایت در Liverpool adverse drug reaction causality tool نیز ADR به صورت Possible، Probable، Definite و Unlikely دسته بندی شده است. ADR بر اساس هر یک از این ابزارها و الگوریتم ها به طور جداگانه در هر مقاله بررسی شد. امتیازدهی احتمال عارضه ی نامطلوب دارویی توسط دو نفر از محققین انجام شد.

## یافته ها

در بررسی میزان ارتباط اثر کوئتیاپین با عارضه ی 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 پایگاه های اطلاعاتی، Elsevier، Science Direct، Pub Med، Elsevier، Science Direct، کوئتیاپین شناسایی شد و جستجوی لازم انجام گرفت. جستجو برای یافتن مقالات مرتبط، توسط محققین شرکت کننده 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 بررسی های 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) و 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"

بله	خیر	شناخته نشده	امتیاز
+۱	۰	۰	۱
+۲	-۱	۰	۲
+۱	۰	۰	۳
+۲	-۱	۰	۴
-۱	۲	۰	۵
-۱	+۱	۰	۶
+۱	۰	۰	۷
+۱	۰	۰	۸
+۱	۰	۰	۹
+۱	۰	۰	۱۰

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 پریایسِم ناشی از کوئتیپین

شماره	سال	عنوان	محقق	سن	اختلال	ارتباط مصرف کوئتیپین با پریایسِم	Naranjo score	WHO-UMC	Liverpool
۱	۲۰۱۶	پریایسِم مرتبط با آریپرازول و کوئتیپین در یک پسر ۱۵ ساله دچار لوئیس	Asli surer-adanir	۸	اختلال طیف اوتیسم	مصرف کوئتیپین با دوز ۲۵mg از ۶ ماه قبل و تمام آن افزوده آری پیرازول ۲.۵mg - با افزودن دوز آری پیرازول به ۵mg پس از یک هفته دچار پریایسِم شد - با قطع آری پیرازول طی چند روز پریایسِم برطرف شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۲	۲	امکان ایجاد پریایسِم در یک جوان ناشی از ریسپریدون، کوئتیپین و کلروپرومازین	Bayuncaand و همکاران	۱۳	اختلال نقص توجه و بیش فعالی/اختلال سلوک	با مصرف ۱۰۰۰mg کوئتیپین + ۳۰۰mg لیتیم، دچار پریایسِم شد، پس از درمان دارویی پریایسِم و قطع کوئتیپین و ادامه لیتیم، پریایسِم عود نکرد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۳	۲	نوعاً با ایجاد پریایسِم مرتبط با کوئتیپین و لیتیم	Adam wysokinski	۲۸	اختلال دوقطبی	از ۲ هفته قبل تحت درمان لیتیم (۶۰۰mg) بود و با یک دوز کوئتیپین ۲۵mg پس از یک ساعت دچار پریایسِم شد. که در طول ۲ هفته مصرف کوئتیپین، ۵ اپیزود پریایسِم تکرار شد.	Probable	Probable/likely	Probable
۴	۲۰۱۵	ریخداد پریایسِم مکرر روی دوز پایین کوئتیپین	John و Koloth	۱۷	اضطراب و نشخوارهای وسواسی	برای ۱۰ سال روی ۸۰۰mg کوئتیپین بود، ۸ ماه قبل، کمپلیاس مناسب درمانی نداشت و پس از بستری و تنظیم مجدد دارو (۸۰۰mg کوئتیپین، ۱mg(TDS) کلوزاپام، ۱۰۰mg اتولول، ۱۲.۵mg هیدرو کورتیزون، ۴۰mg پاراسیتامین، طی ۱۷ روز ۳ اپیزود پریایسِم داشت.	Probable	Certain	Probable
۵	۲۰۱۴	پریایسِم ناشی از کوئتیپین پازمانستری اورژانسی مکررینک گزارش مورد	torrence, Jackson	۴۸	اختلال اسکیزوفنیکی	در ابتدا با مصرف هفتگه کوئتیپین (۱۰۰mg) صبح و ۲۰۰mg بعدازظهر، دچار پریایسِم می شد. و بعد از قطع مصرف و پس از سه سال با مصرف مجدد ۱۰۰mg کوئتیپین مجدداً دچار پریایسِم شد (عود با مصرف مجدد)	Probable	Probable/Likely	Probable
۶	۲۰۱۳	پریایسِم عودکننده ناشی از کوئتیپین درمانی	Saghafi و همکاران	۴۳	اسکیزوفنیکی و کولیت اولسراتیو	یک اپیزود پریایسِم در شروع درمان ۳۰ سالگی با ۶۰۰mg کوئتیپین، مجدداً با کاهش دوز از ۳۰۰mg به ۲۵mg دچار پریایسِم شد.	Definite	Certain	Definite
۷	۲۰۱۳	پریایسِم شبانه متواتر ایدیوسنکراتیک بدلیل کاهش یک دوز کوئتیپین	Joseph e maakarrn و همکاران	۳۱	اختلال دوقطبی، مصرف ممانه کوکائین	توجه آن، ممکن است پریایسِم ناشی از عوارض ایدیوسنکراتیک کوئتیپین باشد. با سابقه پریایسِم با ریسپریدون و الازپین و کلوزاپین و پریایسِم عودکننده با کوئتیپین حتی با Low dose (۲۵mg)، که با مصرف سیگار توسط فرد هم زمان با مصرف Low dose کوئتیپین، پریایسِم مجدداً تجربه نکرد	Definite	Probable/Likely	Probable
۸	۲۰۱۲	اثرا کشیدن سیگار روی پریایسِم ناشی از کوئتیپین یک گزارش مورد	Hosseini و همکاران	۳۰	اسکیزوفرنیا	زمان با مصرف Low dose کوئتیپین، پریایسِم مجدداً تجربه نکرد با یک دوز کوئتیپین ۲۰۰mg پس از هماعت دچار پریایسِم شد.	Definite	Certain	Probable
۹	۲۰۱۲	ریخداد پریایسِم، به عنوان نتیجه استفاده از تنک دوز کوئتیپین	Ozkayan و همکاران	۶۸	بی خوابی	با یک دوز کوئتیپین ۳۰۰mg دچار پریایسِم شد.	Probable	Certain	Probable
۱۰	۲۰۱۱	پریایسِم ناشی از تنک دوز کوئتیپین: یک گزارش مورد	Torun و همکاران	۵۰	بی خوابی، تحریک پذیری	با دریافت ۱۰۰mg کوئتیپین هم زمان با ۱۰mg اس سیپاروپرام (Escitalopram)، دچار پریایسِم شد. که پس از قطع و حدود ۵ ماه بعد، با شروع مجدد با دوز ۲۵mg کوئتیپین، مجدداً پریایسِم را تجربه کرد.	Probable	Certain	Probable
۱۱	۲۰۱۱	یک مورد پریایسِم عودکننده دوزمنه مصرف کوئتیپین، قطع و مصرف مجدد	Alexander c. Tsai	۴۶	اختلال دوقطبی، اوستیگی، مت آفتابین و سوء مصرف ماری جوانا، مصرف پاکتد کوکائین، پاکتازی، اپیولیدها و ترم زاهامایند	هم با ریسپریدون، هم با الازپین و هم با ۲۵mg کوئتیپین دچار پریایسِم شد.	Definite	Probable/Likely	Probable
۱۲	۲۰۱۰	پریایسِم ناشی از درمان با الازپین، کوئتیپین و ریسپریدون در یک بیمار دچار اسکیزوفرنیا یک گزارش مورد	penaskovic Kenan m. و همکاران	۲۱	اسکیزوفرنیا و پارانوئید، سوء مصرف کانئیس	در حال مصرف Lopinavir/Ritonavir و abacavir/lamivudine/zidovudine (۹۰۰mg) و پرفازین، چند ساعت (۶-۵) بعد، دچار پریایسِم شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۳	۲۰۱۰	پریایسِم ناشی از آنتی سایکوتیک در یک بیمار HIV، یک تماثل دارویی با واسطه سیتوکروم P-450	Geraci و همکاران	۵۰	اختلال اسکیزوفنیکی + HIV	با کلوزاپین به همراه لیتیم، و نیز هالوپریدول، هر بار دچار عود پریایسِم می شد.	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۴	۲۰۰۷	پریایسِم عودکننده در طول درمان با کلوزپین، کوئتیپین و هالوپریدول	Hygiea casiano و همکاران	۳۳	اختلال اسکیزوفنیکی و دوقطبی	مصرف ۸۰۰mg کوئتیپین، از چهارین ماه قبل - که حدود ۲۴-۲۸ ساعت قبل از ان مصرف افمتانین داشت - عارضه پریایسِم داد. (بیمار از سال ها قبل مصرف الکل و افمتانین داشت و ۲۴ تا ۲۸ ساعت قبل مصرف افمتانین داشت) با قطع کوئتیپین، عارضه تکرار نشد.	Probable	Probable/Likely	Possible
۱۵	۲۰۰۶	پریایسِم و کوئتیپین در یک بیمار HIV مثبت	George harrison و همکاران	۴۶	اقرهگی عمده و پارانوئید + HIV/AIDS، تروخیچه سوء مصرف الکل و افمتانین	تحت درمان ۳۰۰mg کوئتیپین دو بار در روز، از حدود یک سال قبل بود، که دچار پریایسِم شد.	Possible	Possible	Possible
۱۶	۲۰۰۵	پریایسِم مرتبط با مصرف روزمره کوئتیپین، گزارش مورد و مرور مطالعات	rukstalis و Davol	۲۵	سایکوز	به دنبال اقدام به خودکشی با ۱۷ عدد کوئتیپین ۲۵mg دچار پریایسِم شد. در بررسی توکسیکولوژی، مصرف اتولول را نیز نشان داد. (روی دوز با ایجاد تگر تگر، کوئتیپین و پروژکت بود)	Probable	Probable/Likely	Probable
۱۷	۲۰۰۱	پریایسِم ناشی از بیش مصرف کوئتیپین: اولین گزارش و پیشنهاد مکسِم	ayvazian , Pais	۴۵	اختلال دوقطبی		Possible	Probable/Likely	Possible

مصرف اولین دوز کوئتیپین، پریایسِم رخ داد و به دنبال آن با مصرف بعدی دارو، عارضه تکرار شد (۶). افرادی که با مصرف آنتی سایکوتیک‌هایی چون کوئتیپین، کلوزاپین و هالوپریدول دچار پریایسِم 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، پریایسِم، حالت عود کننده داشته باشد یا حالت برگشت پذیر یا حالت برگشت ناپذیر داشته باشد و با هر دو گروه آنتی سایکوتیک آنتیبیک و تیپیک رخ دهد (۷). با قطع کردن داروی مسبب از جمله کوئتیپین، گاهی این عارضه برطرف می شود (۸، ۲۷)، اما در برخی موارد، نیازمند درمان اختصاصی تر هم خواهد بود (۶، ۷، ۲۶، ۲۹). همراهی برخی داروها با کوئتیپین می تواند احتمال پریایسِم ناشی از آن را افزایش

در بیش تر موارد گزارش شده در خصوص پریایسِم ناشی از داروها، ارتباطی بین دوزاژ داروی مصرفی یا طول درمان انجام شده، با ایجاد عارضه پریایسِم یافت نشده است (۱۳). طبق مطالعات انجام شده، بین مصرف داروی کوئتیپین و عارضه جانبی پریایسِم رابطه وجود دارد (۲، ۳، ۱۹). طبق برخی مطالعات، بیش مصرف کوئتیپین، سبب این عارضه می شود (۱). مطالعات دیگر، مصرف مداوم آن را، سبب پریایسِم ذکر کردند (۶، ۷، ۲۶)، و سایر مطالعات، پریایسِم را یک عارضه ایدیوسنکراتیک ناشی از کوئتیپین اعلام کرده اند (۲۷). ایجاد پریایسِم می تواند با شروع دارو رخ دهد یا با استفاده از دارو پس از سال‌ها بروز نماید و یا با افزودن داروهای جدید به رژیم دارویی قبلی مرتبط باشد (۲۸). بر اساس بعضی گزارشات منتشر شده، با

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 تراکولار 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، کوئتیاپین می‌باشد که با مکانیسم بلوک گیرنده آلفا ۱ آدرنرژیک، سبب پریاپیسم می‌شود (۲، ۶، ۱۰، ۲۷، ۳۱). 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 کوئتیاپین و کلوزاپین، این تمایل متوسط است و در مورد زیراسیدون و نیز اسپریدون، این تمایل بالا می‌باشد و در مورد پالی پریدون، آری پپرازول 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	۳۸۵
رپریدون	۳۷۰
کلوزاپین	۱۴۷
کوئتیاپین	۱۲۰
پالیپریدون	۹۹
آریپرازول	۳۹
آلانزاپین	۱۹

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

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 کوئتیاپین می‌تواند، احتمال این عارضه با کوئتیاپین 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 5HT<sub>2A</sub> 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

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 کوئتیاپین به‌عنوان عامل پریاپیسم، این عارضه برطرف می‌شود (۲۷،۸)، اما در صورت عدم بهبودی سریع، نیازمند انجام درمان‌های جدی‌تر، از جمله آسپیراسیون خون تجمع یافته و سپس تزریق فینیل آفرین به داخل اینترکاورنوس پنیس (۲۶،۴) یا جراحی می‌باشد (۲۹،۷). با ذکر جزئیات بیش‌تر در خصوص درمان پریاپیسم در مقالات گزارش‌شده، در سه 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،۹،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 نعوظ طول کشیده پنیس که همراهی با حادثه دردناک آسیب زنده دارد، کمک‌کننده خواهد بود (۲۸،۱۹). در صورت وجود سابقه قبلی یا بیماری‌های زمینه‌ای مدیکال همانند آنمی داسی شکل، بهتر است از کاهش دوز داروی مسبب یا تغییر آن به یک آنتی‌سایکوتیک با Affinity پایین برای گیرنده آلفا آدرنژیک، بهره‌جست (۲۷)، چون که آنتی‌سایکوتیک‌هایی که Affinity پایین برای گیرنده آلفا آدرنژیک دارند، پتانسیل پایین برای ایجاد عارضه پریاپیسم خواهند داشت (۴). در مورد بیمارانی

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 دارو‌ها شوند (۲۷). بسیاری از داروهای شناخته شده، سطوح آنزیم‌های CYP 450 را تغییر می‌دهند (۲۷). کوئتیاپین به‌عنوان 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 الازپین و کلوزاپین که سوبسترای P450 1A2 هستند، موجب کاهش و از بین رفتن عارضه پریاپیسم ناشی از آنها می‌شود (۱۱)؛ به هر حال کوئتیاپین به‌عنوان 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 آری‌پیرازول (۱۰)، سبب افزایش سطح کوئتیاپین 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 کوئتیاپین زمینه‌ساز توکسیسیته 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

دارو و وقوع رویداد، علل جایگزین برای این رویداد، سطوح دارویی و تجربیات پیشین بیمار با دارو را بررسی می‌کند. هیچ کدام از ابزارهای ارزیابی علیت به عنوان یک استاندارد طلایی، پذیرفته شده نیستند (۳۳). ابزار نارنجو احتمالاً بیشترین استفاده را در جهان دارد. اما این ابزار در شرایطی ضعیف عمل می‌کند و برخی سوالات در این ابزار مناسب نیستند و منجر به کاهش حساسیت می‌شوند و در نهایت امتیاز کلی به طور مصنوعی پایین تر تخمین زده می‌شود و منجر می‌شود 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 علیت در مورد ADR را حفظ کرده است (۳۴). یکی دیگر از روش‌هایی که برای بررسی واکنش دارویی نامطلوب در ایالات متحده آمریکا استفاده می‌شود، 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 وسیله‌ای عملی برای ارزیابی گزارش‌های 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 روش‌های ارزیابی علیت واکنش‌های نامطلوب دارویی معتبر نشده‌اند تا نتایجی قابل تایید را نشان دهند و استفاده از بیش از یک روش توصیه می‌شود (۳۳). در مطالعه حاضر، ارزیابی علیت پریاپیسم ناشی از کوئتیاپین، توسط سه روش نارنجو، WHO-UMC و Liverpool صورت گرفت (جدول شماره ۳).

در بین این ۱۷ مقاله، بر اساس امتیاز نارنجو ۱ مورد (۵/۸۲ 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 (=امکان‌پذیر) و از طرفی بر اساس مقیاس

که سابقه پریاپیسم، سوء مصرف داروها و شرایطی مثل آنمی داسی شکل که سبب افزایش خطر پریاپیسم می‌شوند، را دارند، درمان گر باید به دنبال تجویز کوئتیاپین، در صدد پیگیری عوارض جنسی باشد (۲). در واقع پریاپیسم مرتبط با مصرف دارو، با دوزاژ دارویی استفاده شده و یا طول دوره درمان دارویی ارتباط ندارد. فقدان ارتباط بین دوزاژ دارو و طول دوره درمان دارویی با آنٹی‌سایکوتیک، با شروع پریاپیسم، سبب تأخیر گزارش پریاپیسم از طرف بیمار می‌شوند 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 می‌باشد 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 آن‌ها، Naranjo، Adverse Drug Reaction Probability Scale (۲۵) قابل ارزیابی بود.

متمدهای مختلفی برای ارزیابی ADR (واکنش‌های نامطلوب دارویی) وجود دارد، هر کدام از این روش‌ها، شباهت‌ها و تفاوت‌هایی با هم دارند. هیچ سیستمی برای تخمین حتمی احتمال ارتباط واکنش دارویی نامطلوب وجود ندارد. معمولاً از روش ارزیابی علیت استفاده می‌شود. 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 (واکنش‌های نامطلوب دارویی) تخمین زده می‌شود (۳۲). این روش، احتمال یک واکنش نامطلوب دارویی را بر اساس لیستی از سوالات نمره دار شده، می‌سنجد، فاکتورهایی مثل ارتباط زمانی مصرف



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 ایجادکننده 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 هم‌زمان 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, Erermis S. Risperidone, quetiapine and chlorpromazine 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 Shahrabaki 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  $\alpha$ -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 alpha1 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.