

Některé aktuality v terapii sexuálních dysfunkcí

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

Sexuologický ústav 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

Úspěchy ve farmakoterapii poruch erekce velice ovlivnily naši klinickou praxi ve vztahu k sexuálním dysfunkcím. Účinnost inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5) u poruch erekce je vynikající. Nesmíme však opouštět ze zřetele zásadní význam psychotherapie a sexoterapie u mužů a žen s poruchami sexuálních funkcí. V krátké budoucnosti lze očekávat nové přípravky z oblasti inhibitorů PDE 5. Některé dopaminergní medikamenty vykazují stimulační efekt na sexuální aktivitu mužů i žen. Ve farmakoterapii předčasné ejakulace se objevil rychle účinkující přípravek dapoxetin jako efektivní terapeutická alternativa. Jen omezené pokroky jsou zaznamenávány zejména ve farmakoterapii sexuálních dysfunkcí u žen.

Klíčová slova: sexuální dysfunkce, farmakoterapie, aktuality.

Some actualities in a therapy for sexual dysfunctions

Recent advances in pharmacotherapy in erectile dysfunctions have profoundly influenced our clinical praxis. Efficiency of these medicaments seems to be excellent. But it remains very important not to put out of mind substantial importance of psychotherapy and sexotherapy by men and women with sexual dysfunction. In the pharmacotherapy of sexual dysfunction by men is possible to anticipate other molecules with inhibitory effects on PDE5. Some dopaminergic medicaments (bromocriptin, cabergolin) demonstrate stimulative effects on sexual activity of both women and men. In the treatment of ejaculatio praecox some progress is connected with dapoxetine as an effective treatment alternative. Only limited progress is achieved in pharmacotherapy of sexual dysfunction by women.

Key words: sexual dysfunctions, pharmacotherapy, actualities.

Psychiatr. praxi 2012; 13(1): 13–14

Sexuální dysfunkce jsou typickým psychosomatickým fenoménem. Vyskytují se u sexuálně aktivních jedinců obou pohlaví a všech věkových kategorií. V posledních dekádách jsme svědky zajímavého vývoje ve farmakoterapii některých těchto stavů. Domnívám se, že to dnes lékaře poněkud odvádí od psychotherapie a sexoterapie. Jakoby tyto nepostradatelné základy naší komunikace s pacienty a pacientkami byly technikami obsoletními a tak nějak „nepokrokovými“. Farmakoterapie se stala bližší modernímu uvažování. Dává snadné a rychlé recepty, slibuje dříve nepředstavitelnou efektivitu. Samozřejmě, že jen u některých sexuálních poruch.

Mužské sexuální poruchy

Poruchy erekce jsou od roku 1998, kdy byl patentován *sildenafil* (Viagra), zcela pod vlivem rozrůstající se rodiny inhibitorů fosfodiesterázy 5 (PDE5). Tyto medikamenty přinesly revoluci do terapie poruch erekce. Preparát *sildenafil* se stal jakýmsi standardem v léčbě erektilních dysfunkcí a jeho firemní název Viagra za ty roky téměř zlidověl. Trio sildenafil, tadalafil, vardenafil zcela ovládlo sexuologické a andrologické ordinace. Rodina inhibitorů PDE5 se bude nepochybně dále rozrůstat. Zatím nabízené preparáty, zejména jihokorejské (*mirodenafil*, *udenafil*) či brazilské (*lodenafil*) provenience, přinášejí sice nové molekuly, avšak sotva něco nového co do terapeutického účinku (1). Výraznou změnou

pro naši klinickou praxi je skutečnost, že právě končí patentová ochrana originálního sildenafilu (Viagra), a přicházejí tedy na trh generika, která tlačí cenu preparátu dolů.

Farmakologický výzkum slibuje také zavedení molekul, které mají mít agonistický účinek se sekundárním messengerem vazomotorické erotické reakce, cyklickým GMP (2, 3).

Poněkud jiným směrem jdou pokusy s ovlivněním tkáně topořivých těles angiogenními růstovými faktory, nebo intrakavernózní aplikací kmenových buněk. Také zde jsme dosud neznamenali klinicky použitelné aplikace (3, 4).

Někteří soudí, že penis by byl dostupným cílem pro některé postupy genové terapie, která by se mohla pokoušet genetickými manipulacemi zlepšit funkční stav buněk v topořivých těleších (4). V poslední době byly publikovány první zprávy o příznivém vlivu pulzních vln na stav topořivé tkáně penisu. Tyto postupy nabízejí něco, co nelze očekávat od vazodilatačních preparátů, tedy dlouhodobější příznivé ovlivnění narušení tkáně topořivých těles penisu (5).

Ani klasické vakuové erektory nelze úplně odepisovat. Nedávno publikovaná experimentální studie na laboratorních potkanech prokazuje, že pravidelná aplikace podtlakového erektoru může příznivě ovlivnit funkční stav tkáně topořivých těles laboratorních potkanů (6).

Nízká sexuální apetence často doprovází poruchy erekce, a to zejména u mužů ve středním

a starším věku. Zde se uplatňují klasická *afrodiziaka*. Zatím se nepodařilo beze zbytku nahradit klasický yohimbin s jeho α_2 -lytickými vlastnostmi. Nicméně není pochyb o výrazném sexuálně stimulačním účinku dopaminergních medikamentů. V tomto směru lze hodně očekávat od moderních atypických antidepresiv a jejich perspektivních nových forem. Klasické ergolinové preparáty nepatří do starého železa. Jejich modernější nástupci vykazují jisté aktivační účinky na sexuální chování (*dihydroergotoxin*, *bromocriptin*, *cabergolin*). Jsou doporučovány jako doplněk medikace antidepresiv z okruhu SSRI, protože redukují negativní vliv těchto antidepresiv na libido a orgasmus. Nesporné pozitivní účinky sublinguálního *apomorfínu* (Uprima) byly znehodnoceny jeho nelogickou propagací jako léku podporujícího erekci, zejména však nepříznivými vedlejšími účinky. V tomto směru lze očekávat další farmakologický pokrok, podaří-li se nalézt dopaminergní molekuly bez těchto vedlejších účinků (7).

Také melatoninové deriváty by mohly přinést nějaké novinky v této oblasti. Aktivační efekt *bremelanotidu* na sexuální chování byl vcelku prokázán, a to u obou pohlaví (1). Další vývoj byl zastaven jen pro vysoký výskyt vedlejších účinků. Nicméně další molekuly synergicky působící s melanokortinem lze očekávat.

Androgeny mají specifický vliv na sexuální aktivitu mužů s výraznějším hypogonadiz-

mem. Existuje-li prokazatelný deficit endogenního testosteronu, pak jeho substituční podávání funguje znamenitě. Problémy vznikají u podprůměrných hladin testosteronu. Diskuze kolem takzvaného „mužského klimakteria“ stále pokračují. Jisté je, že exogenní androgeny mohou zvýšit sexuální aktivitu nejen u mužů s prokazatelným hypogonadizmem, ale také u mužů s hladinami androgenů zcela v mezích normy. V této souvislosti se debaty vedou zejména kolem podprůměrných hladin androgenů u mužů v involuci. Vždy je třeba brát ohled nejen na hladinu testosteronu, ale také na klinické příznaky hypogonadizmu, tedy zejména pokles sexuální apetence, ztráta spontánních nočních a ranních erekcí, únava a depresivní nálada (8). Mezinárodní endokrinologická společnost v této souvislosti publikovala opakovaně odborná stanoviska. Doporučuje se před zahájením terapie exogenními androgeny vyloučit patologii v oblasti prostaty. Nezahajovat tuto léčbu u mužů s hodnotou prostatického antigenu (PSA) vyšší než 4 ng/ml. U jinak zdravých starších mužů lze souhlasit s podáváním androgenů již při hladinách testosteronu pod průměrnými hodnotami u zdravých mladých mužů (pod 10,4 nmol/l). Vyšetření PSA, jaterních testů a hematokritu je doporučováno při kontinuálním podáváním androgenů minimálně ve 12měsíčních intervalech (9).

Předčasná ejakulace je dysfunkce, jejíž psychoterapie je pracná a časově náročná. Nicméně neměla by být zanedbávána. Psychické a s nimi spojené partnerské problémy u této sexuální poruchy hrají zpravidla klíčovou roli (10, 11). Farmakoterapie slibuje rychlejší a účinnější řešení. Nabízejí se dvě odlišné cesty, které lze samozřejmě kombinovat: lokální anestetika a systémově účinkující medikamenty.

V oblasti lokálních anestetik sotva lze očekávat nějaké převratné novinky. Používají se dostupná externa s *cinchoainem*, *mesocainem*, nebo *lidocainem*.

K dispozici máme poměrně účinná farmaka, která dokáží prodloužit ejakulační latenci, jsou-li podávána soustavně (*clomipramin*, *antidepressiva SSRI*). Ze serotoninergních antidepressiv jsou v této indikaci nejpopulárnější *paroxetin*, *sertralin* a *fluoxetin*. Zdá se, že ani další serotoninergní medikamenty tohoto druhu nejsou bez šancí na prodloužení ejakulační latence, kupříkladu *escitalopram*. Příznivé zprávy jsou hlášeny o *dapoxetinu*, antidepressivu SSRI, které má rychlý nástup a krátký intenzivní efekt. Lze jej podávat jednorázově před pohlavním sty-

kem, a nevyžaduje tedy pravidelné každodenní užívání. Navíc jej lze bez problémů kombinovat s inhibitory PDE5. V některých zemích byl již pro terapii předčasné ejakulace schválen. Pozitivní ovlivnění ejakulační latence u mužů s předčasnou ejakulací je možné též podáváním inhibitorů PDE 5. Tyto preparáty sice přímo trvání pohlavního spojení neprodlouží, mohou však zvýšit četnost sexuálních styků, sebevědomí pacienta a také usnadní opakování styků. Jejich kombinace se shora uvedenými medikamenty může podle našich klinických zkušeností pozitivně ovlivnit zejména ty pacienty s předčasnou ejakulací, kteří mají současně nespolehlivou erekci a jsou nejistí ve vztahu ke své sexuální vykonnosti (12, 13).

Sexuální dysfunkce žen

Nízký zájem o sex – farmakologie stále hledá nějaké specifické **ženské afrodiziakum**. V sexuologické praxi vidíme střídavé úspěchy při podáváním běžných dávek *yohimbinu*. Nověji se jistě pozitivní výsledky prezentují při aplikaci dopaminergních medikamentů, jako je *selegilin* nebo *kabergolin* (14).

Tato role je v posledních letech přisuzována zejména antidepressivu *flibanserinu*. Tento preparát v experimentech prokázal jistý stimulační vliv na sexuální aktivitu premenopauzálních žen s nízkou sexuální apetencí. Tento účinek se dává do souvislosti s agonistickým účinkem flibanserinu na receptory 5-HT1 a antagonistickým účinkem na receptory 5-HT2. Medikament má též jistou afinitu k dopaminergním receptorům D4. U tohoto preparátu zatím není jasné, bude-li vůbec uveden do klinické praxe. Nejde zde o nepříznivé vedlejší efekty, spíše o ne zcela přesvědčivé výsledky klinických zkoušek (15, 16).

V klinických testech se zdá být u nízké sexuální apetence žen účinný též *gepiron ER*, atypické antidepressivum, které zatím nemá definitivně schválené indikace (17).

Dalším funkčním systémem, který může být předmětem farmakologického ovlivnění, je systém oxytocin-melanokortinový. Slibný účinek na sexuální aktivitu žen se zdá vykazovat také *bremelanotid*. Jde o syntetický polypeptid, analog alfa-melanocyt stimulujícího hormonu (α -MSH) aktivující melanokortinové receptory 3 a 4 (MC3R, MC4R). Aktivuje sexuální chování laboratorních zvířat. Byl doporučen ke klinickým testům u žen s nízkým sexuálním zájmem. Ke klinickému použití se testovaly intranazální aplikace (18). Zavedení do klinické praxe brání nepříznivé vedlejší účinky.

Oxytocin, aplikovaný intranazálně, zvyšuje jak se zdá sexuální aktivitu mužů i žen. Kontrolované studie zatím nejsou k dispozici.

Poměrně spolehlivý stimulační vliv na sexuální aktivitu žen, a to jak premenopauzálních, tak postmenopauzálních, vykazují *androgeny*. Protože ženský mozek je na jejich vliv vnímavější než mužský, stačí ženám v této indikaci velmi nízké dávky exogenního testosteronu. Existuje celá řada poměrně dobře metodicky postavených studií, které prokazují příznivý vliv kontinuálního podáváním malých dávek exogenních androgenů na sexuální apetenci a vzrušivost žen (13, 19). V našich podmínkách je tato medikace obtížná. Jediný orální testosteron je *testosteron undekanoát* poměrně vysoce dávkovaný (Undestor tb á 40 mg). V tomto směru se v dostupných studiích nejčastěji osvědčily nízko dávkované testosteronové náplasti.

Literatura

1. Eardley I, Donattucci C, Corbin J, et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *J. Sex. Med.* 2010; 7(1): 524–540.
2. Decaluwé K, Pauwels B, Verpoest S, Van de Voorde J. New Therapeutic Targets for the Treatment of Erectile Dysfunction. *J. Sex. Med.* 2011, in press.
3. Burnett AL. Erectile Dysfunction Management for the Future. *J. Androl.* 2009; 4: 391–396.
4. Gratzke Ch, Angulo J, Chitale K, et al. Anatomy, Physiology and Pathophysiology of Erectile Dysfunctions. *J. Sex. Med.* 2010; 7(1): 445–475.
5. Hatzimouratidis K. Can We Cure Erectile Dysfunction? *Europ. Urology* 2010; 58: 249–252.
6. Yuan J, Lin H, Li P, et al. Molecular mechanisms of vacuum therapy in penile rehabilitation. A novel animal study. *Eur. Urol.* 2010; 58: 773–780.
7. Kumar R, Nehra A. Central Nervous System Agents and Erectile dysfunction. *Urol. Clin. N. Amer.* 2011; 38(2): 165–171.
8. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 123–135.
9. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone Therapy in Men With Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2536–2559.
10. Daneš L. Předčasná ejakulace. Grada, Praha, 2011: 56.
11. Althof S, Abdo CHN, Dean J, et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *J. Sex. Med.* 2010; 7: 2947–2969.
12. Hellstrom WJG. Update on Treatment for Premature Ejaculation. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65(1): 16–26.
13. Fallon B. „Off-Label“ Drug Use in Sexual Medicine Treatment. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20(2): 127–134.

Další literatura u autora a na www.psychiatriepropraxi.cz

doc. MUDr. Jaroslav Zvěřina, CSc.

Sexuologický ústav 1. LF UK a VFN
Apolinářská 4, 120 00 Praha 2
jaroslav.zverina@vfn.cz