

ANTIDEPRESIVA V LÉČBĚ SEXUÁLNÍCH DYSFUNKCÍ U MUŽŮ

doc. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno

Autorka podává přehled prací, které sledovaly efekt vybraných antidepresiv v léčbě sexuálních dysfunkcí u mužů. Antidepresiva stimulující sexuální aktivitu (moklobemid, trazodon, bupropion) se osvědčila při léčbě poruch libida a erektilní dysfunkce, serotoninergní antidepresiva patří k lékům volby předčasné ejakulace.

Klíčová slova: sexuální dysfunkce, terapie, antidepresiva.

ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF MALE SEXUAL DYSFUNCTION

The author describes studies of therapeutic efficacy of antidepressants in the treatment of male sexual dysfunction. Antidepressants stimulating sexual activity (moclobemide, bupropion, trazodone) demonstrate good results in the therapy of decreased libido and erectile dysfunction, serotonergic antidepressants are used in the treatment of premature ejaculation.

Key words: sexual dysfunction, therapy, antidepressants.

O vlivu depresivního onemocnění a jeho léčby antidepresivy na sexuální funkce bylo již mnoho napsáno. V současné době se většina autorů shoduje v tom, že depresivní onemocnění samotné způsobuje pokles libida, zatímco některá antidepresiva narušují spíše další fáze sexuálního cyklu. Dalším aspektem problematiky je pak výskyt sekundární deprese při primární sexuální dysfunkci.

Na otázku, zda jsou muži s erektilní dysfunkcí depresivní a tudíž by měla antidepresiva s kladným vlivem na sexuální funkce být účinná v léčbě erektilní dysfunkce, se pokusila odpovědět studie Strandové a kol. (21). U 120 mužů léčených pro erektilní dysfunkci diagnostikovala ve 14 případech depresivní poruchu dle DSM IV, ale všichni muži vykazovali symptomy deprese, i když nebyla splněna kritéria depresivní poruchy. Podávání antidepresiv by mělo přispět ke zlepšení nálady a tím i k úpravě sexuální dysfunkce.

Antidepresiva a sexuální dysfunkce

Rozmach novějších antidepresiv a jejich dlouhodobé podávání nejen v indikaci depresivní poruchy, ale i úzkostných a dalších poruch otevřely otázku o přetrvávajících vedlejších účincích léčby, mezi které patří i výskyt sexuálních dysfunkcí. Tato skutečnost může natolik ovlivňovat kvalitu života nemocného, že je popisováno i přerušení terapie vzhledem ke snížené kvalitě sexuálního života.

Dle starších výzkumných prací třetina neléčených nemocných depresí udala výskyt sexuálních dysfunkcí (12), v novějších je popisován ve větší míře, až v 62 % (6). U nemocných léčených antidepresivy je udáván výskyt sexuálních dysfunkcí ve 40–80 %, což je více než u těch, kteří farmakologicky léčeni nejsou.

S uvedením novějších antidepresiv jsou zjišťovány rozdíly mezi jednotlivými skupinami léků a doporučovány různé postupy, která antidepresiva volit, aby se předešlo výskytu sexuálních dysfunkcí (4, 11).

K těmto doporučením slouží údaje z provedených klinických studií, které spolehlivým způsobem zjišťují výskyt sexuálních dysfunkcí při léčbě jednotlivými antidepresivy. K monitorování sexuálních dysfunkcí je nutno použít validizované škály a dotazníky, případně strukturovaný rozhovor, protože jenom takto získaná data jsou dostatečně spolehlivá. Nejčastěji používanými instrumenty jsou škály UKU (Utvalg for Kliniske Undersogelser, 10), ASEX (Arizona Sexual Functioning Scale, 13), CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire, 1) či další dotazníky vytvořené autory studií. Jejich podrobný popis byl publikován i v našem písemnictví (25).

SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou nejčastěji podáváná antidepresiva, jejich preskripce byla uvolněna i pro lékaře – nepsychiatry, mají široké indikační spektrum. Dualistické antidepresivum venlafaxin má v nižších dávkách podobný mechanismus účinku jako SSRI a i u něj je hlášen vyšší výskyt sexuálních dysfunkcí.

Tři kontrolované randomizované a 8 nerandomizované studie (4, 24) udaly výskyt sexuálních dysfunkcí při podávání těchto preparátů v rozmezí 5–60 %, přičemž výskyt dysfunkcí byl vyšší v nerandomizovaných studiích.

U dualistických antidepresiv (mirtazapin, nefazodon, bupropion) je popisován nižší výskyt sexuálních dysfunkcí ve srovnání s předchozí skupinou. Jsou uváděna jako alternativa léčby SSRI pro sexuálně aktivní pacienty. Pět randomizovaných a 4 nerandomizované studie udaly výskyt sexuálních dysfunkcí v rozmezí 1–35 %, přičemž nerandomizované studie

se zaměřily na změnu ve výskytu sexuálních dysfunkcí při převedení ze SSRI na dualistické antidepresivum, která vyzněla ve prospěch dualistických antidepresiv (4, 23).

Mezi antidepresiva s jiným mechanismem účinku patří stimulator zpětného vychytávání serotoninu tianeptin, reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy moklobemid a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu reboxetin. Ve studiích (23) byl zjištěn nižší výskyt sexuálních dysfunkcí než u SSRI a venlafaxinu.

Trazodon pak zaujímá z pohledu výskytu nežádoucích sexuálních vedlejších účinků postavení stejné jako nefazodon, i když studie o výskytu sexuálních dysfunkcí při léčbě depresivního onemocnění nebyly provedeny.

Sexuální dysfunkce vzniklé během léčby antidepresivy mohou být způsobeny různými mechanismy: centrální nespecifický efekt, periferní efekt, hormonální vlivy (16, 17). Redukce anxiety může mít kladný vliv na sexuální aktivitu.

Vliv antidepresiv na neurotransmitterové systémy

Rozdíly v působení jednotlivých antidepresiv na různé neurotransmitterové systémy jsou z větší části odpovědné za profil jejich účinků na lidskou sexualitu.

Dopamin zvyšuje sexuální aktivitu a kvalitu erekce (3), antidopaminergní efekt psychofarmak sexuální aktivitu redukuje, zatímco dopaminové agonisty způsobují zvýšení libida a spontánní erekce (14).

Serotonin inhibuje dopaminergní aktivitu. Meston a Gorzalka (15) ve svém přehledu udali, že vliv serotoninu na lidskou sexuální aktivitu není exaktně prozkoumán, dá se však předpokládat, že léky, které blokují 5HT₂ receptory, inhibují sexuální chování.

Acetylcholin je důležitý pro adrenergní/cholinergní rovnováhu nezbytnou pro opti-

mální sexuální funkce. Centrálně anticholinergní efekt navozený medikací způsobuje pokles sexuální aktivity a oddaluje orgasmus u žen. Interakce psychofarmak s periferním cholinergním a adrenergním mechanismem způsobuje erektilní dysfunkci a opožděnou ejakulaci u mužů a poruchy lubrikace u žen, především bloádou alfa 1 adrenergních receptorů (18, 19).

Vysoké hladiny prolaktinu snižují sexuální aktivitu na všech etážích (libido, erekce, orgasmus) a je známo, že mohou způsobit hypogonadismus (20). Noradrenalin pravděpodobně stimuluje sexuální funkce, protože jeho inhibitory tlumí sexuální aktivitu. Oproti tomu adrenalin a GABA působí spíše inhibičně (20).

Užití antidepresiv s „prosexuálním efektem“ v léčbě sexuálních dysfunkcí u mužů

Antidepresiva s kladným vlivem na sexuální funkce, mezi něž patří bupropion, trazodon a moklobemid, byla podávána v léčbě erektilní dysfunkce. U bupropionu a moklobemidu se jejich kladný efekt na sexuální funkce připisuje vzestupu hladin dopaminu. Trazodon je antidepresivum se zdvojeným serotoninovým působením, kdy jsou blokovány 5HT₂ receptory a navíc má efekt alfa₁ blokátory.

Fink a kol. (2) provedl metaanalýzu 6 klinických studií, vybraných z databáze Medline a Cochran Library, srovnávajících ve dvojité-slepém podávání trazodonu a placebo v léčbě poruch erektility. Tři ze šesti studií prokázaly efekt trazodonu ve srovnání s placebem, přičemž analýzou podskupin pacientů s psychogenní etiologií této dysfunkce byl prokázán větší efekt trazodonu než u pacientů s organickou etiologií poruchy.

Další studie byly prováděny s moklobemidem a bupropionem, metaanalýza výsledků však dosud provedena nebyla.

Dvě dvojité-slepé studie (5, 20) prokázaly kladný efekt moklobemidu na sexuální funkce. Z našich autorů Kolomazník a kol. (9) v otevřené studii zjistili kladný efekt moklobemidu u 63% mužů s erektilní dysfunkcí (tabulka 1).

Podávání bupropionu vedlo ke zlepšení erekce ve dvou dvojité-slepých studiích (20), Crenshaw a kol. (20) ve dvojité-slepé studii našli zlepšení libida a satisfakce (tabulka 2).

Užití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu v léčbě předčasné ejakulace

Antidepresiva blokující 5HT₂ receptory vedou k oddálení ejakulace. Tohoto efektu

Tabulka 1. Studie s moklobemidem u poruch libida a erekce u mužů

Autor, rok	dávka v mg/den	počet pacientů	typ studie	výsledky
Kennedy a kol. 1996	300	30 dobrovolníků	dvojité-slepá	zlepšení erekce
Mann a kol. 2001	450–600	12	dvojité-slepá	zlepšení erekce
Kolomazník a kol. 2004	300–600	107	otevřená	zlepšení erekce u 69 mužů

Tabulka 2. Studie s bupropionem u poruch libida a erekce u mužů

Autor, rok	dávka v mg/den	počet pacientů	typ studie	výsledky
Crenshaw a kol. 1987	225–400	30	dvojité-slepá	zlepšení libida a satisfakce u 63% souboru
Rowland a kol. 1997	150–300	14 diabetiků	dvojité-slepá	zlepšení erekce
Modell a kol. 2000	150	10	dvojité-slepá	zlepšení erekce

Tabulka 3. SSRI v léčbě předčasné ejakulace

Autor, rok	lék	počet pacientů	typ studie	výsledky
Haensel a kol. 1998	fluoxetin	15	dvojité-slepá	zlepšeno 80 %
Kim a Seo 1998	fluoxetin	36	dvojité-slepá	zlepšeno 13,6 %
Bassar a kol. 1999	fluoxetin	26	dvojité-slepá	zlepšeno 73,1 %
Kolomazník a kol. 2002	fluoxetin	43	dvojité-slepá	zlepšeno 100 %
Ludovico a kol. 1996	paroxetin	32	dvojité-slepá	zlepšeno 100 %
McMahon a Touma 1999	paroxetin	94	otevřená	zlepšeno 71 %
Kim a Seo 1991	sertralin	36	dvojité-slepá	zlepšeno 33,3 %
Basar a kol. 1999	sertralin	31	dvojité-slepá	zlepšeno 71 %
Kolomazník a kol. 2004	sertralin	52	otevřená	zlepšeno 83 %

začalo být úspěšně využíváno v terapii předčasné ejakulace, kde se původně nežádoucí vedlejší účinek léčby pozitivně projevil v terapii této poruchy. Dobrý efekt klomipraminu, neselektivního inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu, byl prokázán v řadě studií (20) a je doporučován v terapii předčasné ejakulace. Vzhledem k tomu, že jde o tricyklické antidepresivum zatížené řadou dalších nežádoucích účinků léčby, někteří autoři jej doporučují jako terapii druhé volby.

SSRI, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jsou lépe tolerovány, přičemž fluoxetin, paroxetin a sertralin svým mechanismem účinku oddalují ejakulaci (tabulka 3).

Tři ze čtyř dvojité-slepých studií s fluoxetinem prokázaly dobrý efekt v terapii předčasné ejakulace (7, 20). Jedna dvojité-slepá a jedna otevřená studie sledující efekt paroxetinu při léčbě ejakulatio praecox potvrdily terapeutický úspěch v této indikaci.

Kladný efekt sertralínu byl prokázán ve dvou dvojité-slepých studiích. V otevřené studii pak Kolomazník a kol. (8) prokázali terapeutický úspěch sertralínu i při jeho intermitentním podávání.

Antidepresiva v sexuologické praxi

Muži se sexuální dysfunkcí mají v současné době několik možností, na jakého odborníka se obrátit. Část z nich dává přednost urologům, kde dominuje pohled somaticky orientovaného lékaře a převládá preskripce inhibitorů fosfodiesterázy typu 5.

Na sexuologa s psychiatrickou erudiicí pak zbývají spíše ti pacienti, u kterých se nachází výraznější psychogenní složka a také již v úvodu zmíněná depresivní reaktivita. Zde je pak na místě preskripce antidepresiv, které svým mechanismem účinku vedou nejen ke zlepšení depresivních symptomů, ale i sexuálních dysfunkcí. Jde především o trazodon, moklobemid a bupropion. Jejich výhodou je i to, že je lze kombinovat s inhibitory fosfodiesterázy typu 5. Je třeba zmínit i ekonomickou výhodu, protože preparáty jsou ve srovnání s inhibitory fosfodiesterázy typu 5 levnější, a pokud je přítomna depresivní složka, jsou i částečně hrazeny zdravotní pojišťovnou.

Užití serotoninergních antidepresiv při léčbě předčasné ejakulace se stalo již rutinní praxí.

Literatura

1. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ, Piazza L. Comparison of sexual functioning in clinical and nonclinical populations using the Changes in sexual functioning questionnaire (CSFQ), *Psychopharmacology Bulletin*, 1997; 33: 731–745.
2. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis, *BJU Int.*, 2003; 92: 441–446.
3. Gessa GL, Tagliamonte A. Role of brain serotonin and dopamine in male sexual behavior. In: Sarden M., Gessa G.L. (Eds.): *Sexual behavior, pharmacology and biochemistry*. New York, Raven Press, 1975; 117–128.
4. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction, *The Annals of Pharmacotherapy*, 2002; 36: 1577–1589.
5. Kennedy SH, Ralevski E, Davis C, Nietzert C. The effects of moclobemide on sexual desire and function in healthy volunteers, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1996; 6: 177–181.
6. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine, *J. Clin. Psychiatry*, 2000; 61: 276–281.
7. Kolomazník M, Červinka L, Kutilek Š, Pohanka M, Skibová J, Tauš L, Vilč M, Zapletálek M, Zbytovský J, Zemková P. Fluoxetin v léčbě ejakulatio praecox, *Psychiatrie*, 2002; 6: 6–9.
8. Kolomazník M. Léčba předčasné ejakulace intermitentně podávaným sertralinem, *Psychiatrie*, 2004; 8: 100–103.
9. Kolomazník M, Kolomazník J, Richterová M. Moklobemid v léčbě erektálních dysfunkcí, *Čes. a slov. Psychiat.*, 2004; 100: 191–196.
10. Lingjaerde O, Ahlfors VG, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effects rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in antipsychotic patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 1987: 1–100.
11. Maršálek M. Sexuální dysfunkce při léčbě antidepresiv, *Psychiatr pro praxi*, 2003; 4: 94–100.
12. Mathew RJ, Weinman JL. Sexual dysfunction in depression, *Arch. Sex. Behav.*, 1982; 11: 323–325.
13. McGahuey CA, Delgado PL, Gelenberg AJ. Assessment of sexual dysfunction using the Arizona sexual experiences scale (ASEX) and implications for the treatment of depression. *Psychiatric annals* 1999; 29: 39–45.
14. Mellis MR, Argiolas A. Dopamine and sexual behavior, *Neurosc. Biobehav. Rev.*, 1995; 19: 19–38.
15. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behaviour: the role of serotonergic activity, *J. Psychoactive Drugs* 1992; 24: 1–40.
16. Meston CM, Frolich PF. The Neurobiology of Sexual Function, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2000; 57: 1012–1030.
17. Pollack M-H, Reiter S, Hamneress P. Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication, *Int. J. Psychiatry in Medicine* 1992; 22: 305–327.
18. Riley AJ, Riley EJ. Cholinergic and adrenergic control of human sexual responses, In: Wheatley D. (Eds.) *Psychopharmacology nad sexual disorders*, New York, Oxford University Press Inc., 1983; 129–137.
19. Riley AJ. Alpha adrenoreceptors and human sexual function In: Bancroft J., ed. *The Pharmacology of Sexual Function and Dysfunction*. Amsterdam: Elsevier Science BV 1995; 307–322.
20. Segraves RT, Balon R. Sexual pharmacology: fast facts, A Norton professional book, New York, 2003; 320s.
21. Strand J, Wise TN, Fagan PJ, Schmidt ChW jr. Erectile dysfunction and depression: category or dimension?, *J. of Sex and Marital therapy*, 2002; 28: 175–181.
22. Wilson CA. Pharmacological targets for the control of male and female sexual behaviour. In: Riley AJ, Peet M, Wilson C, eds. *Sexual Pharmacology*, Oxford: Oxford Medical Publications, 1993; 1–58.
23. Žourková A. Klinický význam CYP 2D6 v průběhu léčby novějšími antidepresivy. *Čes. a Slov. Psychiat.*, 2002; 98: 273–277.
24. Žourková A, Robeš M, Havlíková P, Obrovská V. Výskyt sexuálních dysfunkcí při léčbě antidepresiv u ambulantních pacientů Psychiatrické kliniky FN v Brně, Česká a Slovenská Psychiatrie, 2004; 100: 125–133.
25. Žourková A. Dotazníky a škály měření sexuálních funkcí, *Čes. a Slov. Psychiat.*, 2004; 100: 413–417.