VÝSKYT SEXUÁLNÍCH DYSFUNKCÍ PŘI UDRŽOVACÍ LÉČBĚ BĚŽNĚ PŘEDEPISOVANÝMI ANTIDEPRESIVY

doc. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.[1], MUDr. Jana Novotná[2], MUDr. Pavla Havlíková[3], Monika Večeřová[1], MUDr. Lucie Purkrábková[1]

[1]Psychiatrická klinika, FN Brno

[2]Psychiatrická ambulance, Brno

[3]Psychiatrická ambulance, Hustopeče

Práce srovnává výskyt sexuálních dysfunkcí při udržovací léčbě u 240 (78 mužů, 162 žen) pacientů vybranými antidepresivy (paroxetin, sertralin, escitalopram, citalopram, trazodon) mezi jednotlivými léky a skupinou zdravých kontrol. Poruchy sexuálních funkcí byly monitorovány škálou UKU. Snížení libida bylo nejvíce zastoupeno u paroxetinu, sertralinu, escitalopramu, poruchy erektivity byly nejčetnější u citalopramu, escitalopramu a sertralinu, poruchy ejakulace byly nejčetnější u citalopramu, paroxetinu, escitalopramu. Poruchy orgasmu byly zjištěny při podávání všech SSRI, poruchy lubrikace byly nejvýraznější při podávání paroxetinu. U trazodonu byl zjištěn nižší výskyt sexuálních dysfunkcí ve srovnání s antidepresivy SSRI, ale i se zdravými kontrolami.

Psychiat. pro Praxi; 2007; 1: 38–41

Volba antidepresiva je postavena na výskytu jednotlivých symptomů u konkrétního pacienta, jeho případných dalších onemocněních a klinickém profilu léku. V současnosti stále chybí dostačující data, která by dovolila predikci efektu léčby a/nebo jeho vedlejších účinků. Přitom je dlouhodobá léčba antidepresivy v indikaci jak depresivních, tak úzkostných poruch poměrně častá a současná pozornost je zaměřena na prevenci relapsu a recidivy, nejen na zvládnutí akutní fáze onemocnění. Stále je hledáno ideální antidepresivum, které by bylo vhodné pro jakýkoli typ deprese a/nebo anxiety u všech pacientů s okamžitou a dlouhodobou účinností, vedlo by k dosažení plné remise, nemělo by žádné vedlejší účinky a bylo bez rizika interakcí s ostatními podávanými farmaky. Takové antidepresivum zatím nebylo vyvinuto a je zapotřebí hledat v současné škále nabídky.

Jedním z často zmiňovaných a diskutovaných problémů při léčbě antidepresivy, především ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jsou poruchy sexuálních funkcí. V běžné populaci je kvalitní sexuální život považován za důležitou složku kvality života u 70 % populace, u depresivních a úzkostných nemocných dokonce v 75 %. Dnes už je známo, že léčba antidepresivy, především SSRI, je často spojena s různými typy sexuálních dysfunkcí (1, 2). Přitom antidepresiva skupiny SSRI jsou nejčastěji předepisovanými antidepresivy, jejich obliba je dána také tím, že mají velkou terapeutickou šíři a jako jediná skupina novějších antidepresiv jsou doporučována v léčbě nejen depresivních, ale i anxiózních, somatoformních, obsedantně-kompulzivních a posttraumatických stresových poruch.

Pacientům léčeným SSRI sexuální dysfunkce v počátcích léčby většinou nevadí, ale pokud přetrvává při dlouhodobém podávání, stává se velkým problémem, který může vyústit až v přerušení léčby. Sexuální dysfunkce jako vedlejší účinek léčby mohou sužovat i ty pacienty, jejichž jediná sexuální aktivita je autoerotická. S uvedením novějších antidepresiv jsou pak zjišťovány rozdíly mezi jednotlivými skupinami léků a doporučovány různé postupy, která antidepresiva volit, aby se předešlo výskytu sexuálních dysfunkcí.

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.

Z přehledu dosavadních studií vyplývá, že pro udržovací léčbu depresivní poruchy u sexuálně aktivních nemocných by měla být vhodnější jiná novější antidepresiva než ze skupiny SSRI nebo venlafaxin. Podle Gregoriana (2) také čtvrtina depresivních pacientů byla převedena z léčby SSRI na léčbu dualistickými antidepresivy pro výskyt sexuálních dysfunkcí. Problémem ale zůstává skutečnost, že tato novější antidepresiva mají užší indikační spektrum než SSRI, která jsou doporučována a předepisována i v indikaci jak úzkostných, tak dalších neurotických poruch.

Maršálek (5) shrnul studie, prokazující účinnost jednotlivých skupin antidepresiv jak v léčbě depresivních, tak i neurotických poruch. Nejširší spektrum účinnosti na depresivní a úzkostné příznaky je u antidepresiv SSRI, kterým také v praxi dávají lékaři přednost i přes skutečnost, že hrozí riziko vzniku sexuálních dysfunkcí. Dostatečná účinnost na většinu příznaků ze skupiny neurotických poruch byla zjištěna ještě u antidepresiv skupiny RIMA (moklobemid) a SARI (trazodon, nefazodon). U těchto skupin léků byl popsán nižší výskyt sexuálních dysfunkcí.

Vlastní práce

Údaje o vysokém výskytu sexuálních dysfunkcí při dlouhodobé léčbě antidepresivy jsou téměř ve všech případech přebírány ze zahraniční literatury, o jejich výskytu u našich pacientů bylo referováno jen velmi sporadicky (8).

Práce si proto klade za cíl zjistit frekvenci výskytu sexuálních dysfunkcí u pacientů psychiatrických ambulancí v okresech Brno-město a Břeclav při udržovací léčbě antidepresivy.

Materiál a metoda

Do projektu byli zařazeni pacienti z psychiatrických ambulancí v Brně déledobě (minimálně 3 měsíce) léčení antidepresivy pro depresivní nebo neurotickou poruchu. Z antidepresiv byla vybrána nejčastěji používaná SSRI antidepresiva (sertralin, citalopram, escitalopram a paroxetin) a trazodon, antidepresivum ze skupiny SARI. Ke srovnání výskytu sexuálních dysfunkcí byl použit i kontrolní soubor nedepresivní zdravé populace. Podmínkou zařazení byl vyslovený souhlas s vyplněním škály UKU (4), jednalo se o sexuálně aktivní pacienty a antidepresivum bylo podáváno v monoterapii. Povoleno bylo pouze příležitostné podávání benzodiazepinů či hypnotik třetí generace. Ke srovnání výskytu sexuálních dysfunkcí byl použit i kontrolní soubor nedepresivní zdravé populace podobného věkového složení i zastoupení dle pohlaví. Charakteristiku souboru ukazuje tabulka 1.

Zároveň při hodnocení sexuálních funkcí dle škály UKU byl hodnocen i klinický efekt léčby dle CGI 1 – závažnost onemocnění (3). Stupnice CGI

Tabulka 1. Charakteristika souboru

	Kontrola n = 44	Paroxetin n = 57	Escitalopram n = 37	Citalopram n = 31	Sertralin n = 38	Trazodon n = 77
Průměrný věk	40,5	41,4	46,8	42,4	45,1	40,9
Délka terapie (měsíce)	–	9,2	12,0	12,3	11,2	7,9
Denní dávka (mg)	–	25	10,7	21,9	57,5	138,2
Průměrná hodnota CGI 1	–	2,12	1,89	1,80	1,83	1,85

Tabulka 2. Snížené libido

	nepřítomno	přítomno	% přítomno
Kontrola (n = 44)	39	5	11,4
Escitalopram (n = 37)	17	20	54,1
Citalopram (n = 31)	19	12	38,7
Paroxetin (n = 57)	18	39	68,4
Sertralin (n = 38)	13	25	65,8
Trazodon (n = 77)	67	10	13,0

Tabulka 3. Poruchy erekce

	nepřítomny	přítomny	% přítomno
Kontrola (n = 16)	14	2	12,5
Escitalopram (n = 10)	5	5	50,0
Citalopram (n = 8)	4	4	50,0
Paroxetin (n = 19)	14	5	26,3
Sertralin (n = 6)	3	3	50,0
Trazodon (n = 35)	35	0	0

1 – závažnost onemocnění v hodnotě 1 (nepřítomnost duševního onemocnění) a 2 (hraniční známky duševního onemocnění) umožňuje dělit pacienty na skupinu s vysokým efektem terapie a vyšší hodnoty (3–6) pak na skupinu s částečným či žádným efektem. V originální verzi UKU je každá položka skórována na 4bodové škále, 0 (nepřítomno), 1 (přítomno v nízkém stupni), 2 (přítomno ve středně závažném stupni), a 3 (přítomno v závažném stupni). Použili jsme originální manuál UKU s detailním popisem každé položky. Byly vybrány položky vzestup či pokles libida, poruchy orgasmu, poruchy erekce a ejakulace, problémy s lubrikací.

Práce byla postavena tak, že jednotliví psychiatři zařazovali pacienty léčené vždy jen jednou skupinou antidepresiv, aby se alespoň trochu eliminovalo biasování studie. Do studie byla ještě zařazena kontrolní skupina zdravých dobrovolníků neužívajících antidepresiva a netrpících duševní poruchou.

Ke zpracování výsledků byla použita demografická statistika. Ke srovnání vlivu různých antidepresiv na sexuální funkce byl použit Fisherův přesný test. Data byla před srovnáním binarizována, tj. funkce, která byla předtím vyjádřena na stupnici 0, 1, 2, 3, byla upravena na 0 (bez poruchy) a 1 (s poruchou). Vzhledem k mnohonásobnému použití Fisherova přesného testu (mezi každou dvojicí přípravků, resp. přípravku a kontroly) byla hladina významnosti, při které se zamítá nulová hypotéza, upravena na 0,05/15 = 0,0033 (počet testů, které byly provedeny, byl 15; jde o tzv. Bonferroniho korekci).

Výsledky

Byla získána data od 240 pacientů, z toho u 57 užívajících paroxetin, 37 léčených escitalopramem, 31 citalopramem, 38 sertralinem, 77 trazodonem a 44 neléčených nedepresivních zdravých dobrovolníků. Rozložení vyšetřených z hlediska pohlaví odpovídalo výskytu depresivních a neurotických poruch v populaci, tedy přibližně třetina mužů a dvě třetiny žen. Věkově byly skupiny pacientů srovnatelné, průměrný věk se pohyboval v rozmezí 40,5–46,6 let u jednotlivých preparátů i u zdravých dobrovolníků. Délka podávání terapie se pohybovala od 3 do 24 měsíců, šlo tedy o udržovací léčbu, na které byli pacienti dlouhodobě zavedeni a stabilizováni. Dávkování podávaných antidepresiv bylo ve všech skupinách v běžném terapeutickém rozmezí při ambulantní udržovací léčbě.

Účinnost jednotlivých léků dle skóre CGI 1 – závažnost onemocnění se pohybovala v rozmezí 1–3. Průměrné skóre této položky bylo od 1,80 do 2,12, pořadí užitých léků co do účinnosti bylo následující: citalopram (1,80), sertralin (1,83), trazodon (1,85), escitalopram (1,89) a paroxetin (2,12). Všechny ordinované léky tedy vykázaly vysokou účinnost v terapii depresivních nebo neurotických poruch (tabulka 1).

Snížené libido dosáhlo průměrného skóre dle stupnice UKU od 0,12 do 1,17, nejnižší bylo zjištěno u trazodonu (0,12), poté u zdravých dobrovolníků (0,15) a dále u SSRI v následujícím pořadí: citalopram (0,77), escitalopram (0,97), paroxetin (1,12) a sertralin (1,15). Některá antidepresiva se ve svých účincích na snížené libido statisticky významně lišila. Rozdíl byl zjištěn mezi účinkem trazodonu a třech skupin léčiv: escitalopram ($p = 0,00001$), paroxetin ($p = 0,00001$), sertralin ($p = 0,00001$). Pacienti léčení trazodonem byli méně postiženi sníženým libidem. Ve srovnání s kontrolní skupinou měla výše uvedená tři antidepresiva statisticky významný vztah (escitalopram: $p = 0,00007$, paroxetin: $p = 0,00001$, sertralin: $p = 0,00001$) ke sníženému libidu. Výskyt

Tabulka 4. Poruchy ejakulace

	nepřítomny	přítomny	% přítomno
Kontrola (n = 16)	15	1	6,3
Escitalopram (n = 10)	7	3	30,0
Citalopram (n = 8)	2	6	75,0
Paroxetin (n = 19)	10	9	47,4
Sertralin (n = 6)	1	5	83,3
Trazodon (n = 35)	35	0	0

Tabulka 5. Poruchy orgasmu

	nepřítomny	přítomny	% přítomno
Kontrola (n = 44)	38	6	13,6
Escitalopram (n = 37)	18	19	51,4
Citalopram (n = 31)	18	12	40,0
Paroxetin (n = 57)	22	35	61,4
Sertralin (n = 38)	19	21	51,4
Trazodon (n = 77)	72	5	6,5

Tabulka 6. Poruchy lubrikace

	nepřítomny	přítomny	% přítomno
Kontrola (n = 28)	25	3	10,7
Escitalopram (n = 27)	18	9	33,3
Citalopram (n = 23)	21	2	8,7
Paroxetin (n = 38)	14	24	63,2
Sertralin (n = 32)	25	7	21,9
Trazodon (n = 42)	42	0	0

poruch libida v absolutních počtech a procentuálním vyjádření ukazuje tabulka 2.

Porucha erekce nebyla zjištěna u mužů užívajících trazodon, u zdravých dobrovolníků bylo průměrné skóre 0,25, u SSRI bylo nejnižší skóre u paroxetinu (0,31), následoval citalopram (0,50), sertralin (0,85) a escitalopram (0,90). Antidepresiva se ve svých účincích na poruchu erekce statisticky významně lišila. Rozdíl byl zjištěn mezi účinkem trazodonu a třech léčiv: escitalopram (p = 0,00021), citalopram (p = 0,00057), sertralin (p = 0,00188). Pacienti léčení trazodonem byli méně postiženi poruchou erekce. Ve srovnání s kontrolní skupinou nebyl zjištěn významný rozdíl. Početní a procentuální zastoupení výskytu poruchy erektivity ukazuje tabulka 3.

Poruchy ejakulace nebyly přítomny u mužů léčených trazodonem, u zdravých kontrol dosáhlo průměrné skóre škály UKU 0,12, u skupiny SSRI bylo nejnižší skóre nalezeno u escitalopramu (0,45), následoval paroxetin (0,63), dále pak citalopram (0,75) a sertralin (1,14). Statisticky významný rozdíl byl zjištěn mezi účinkem trazodonu a třech léčiv: citalopram (p = 0,00001), paroxetin (p = 0,00002), sertralin (p = 0,00001). Pacienti léčení trazodonem byli méně postiženi poruchou ejakulace. Ve srovnání s kontrolní skupinou byl zjištěn u citalopramu (p = 0,00132) a sertralinu (p = 0,00130) statisticky významný vyšší vztah s výskytem poruch ejakulace. V tabulce 4 je uveden výskyt poruch ejakulace u souboru vyšetřených mužů.

Poruchy orgasmu byly nejméně závažné opět při podávání trazodonu (0,06) a u zdravých dobrovolníků (0,25). U pacientů užívajících SSRI byly poruchy orgasmu závažnější, citalopram měl průměrné skóre UKU 0,63, escitalopram 0,83, sertralin 0,92 a paroxetin 1,05. Statisticky signifikantní rozdíl byl zjištěn mezi účinkem trazodonu a všech ostatních skupin léčiv. Pacienti léčení trazodonem byli méně postiženi poruchou orgasmu než pacienti léčení jinými antidepresivy (p = 0,00001). Ve srovnání s kontrolní skupinou měla SSRI escitalopram (p = 0,00045), paroxetin (p = 0,00001) a sertralin (p = 0,00031) statisticky významný vztah s vyšším výskytem poruch orgasmu. Procentuální zastoupení poruch orgasmu i počty pacientů s touto poruchou dle jednotlivých léků ukazuje tabulka 5.

Poruchy lubrikace u žen nebyly přítomny při podávání trazodonu, u zdravých kontrol bylo průměrné skóre 0,17, malé hodnoty dosahovaly též při podávání citalopramu (0,21), sertralinu (0,27) a escitalopramu (0,32). Vyšší byly zjištěny při léčbě paroxetinem (0,92). Rozdíl byl zjištěn mezi účinkem trazodonu a tří léčiv: escitalopramu (p = 0,00008), paroxetinu (p = 0,00001) a sertralinu (p = 0,00187). Rozdíl byl zjištěn i mezi pacientkami léčenými paroxetinem a pacientkami léčenými citalopramem (p = 0,00004) nebo sertralinem (p = 0,00070). Pacientky s paroxetinem byly častěji postiženy nedostatečnou lubrikací. Ve srovnání s kontrolní skupinou měl paroxetin významný vyšší vztah (p = 0,00002) s výskytem poruch lubrikace. V tabulce 6 jsou uvedeny počty žen s poruchou lubrikace a výskyt poruchy v %.

Diskuze

Účinnost jednotlivých antidepresiv při léčbě depresivních a neurotických poruch byla srovnatelná. Práce ukázala, že stejně jako v zahraničí jsou i u nás při léčbě SSRI nacházeny sexuální dysfunkce. Zahraniční studie zabývající se výskytem sexuálních dysfunkcí u jednotlivých SSRI uvádějí rozdílný výskyt mezi jednotlivými preparáty (2). I v našem vzorku vyšetřených byl počet pacientů se sexuální dysfunkcí u jednotlivých SSRI rozdílný.

Sexuální dysfunkce vzniklé během léčby antidepresivy mohou být způsobeny různými mechanizmy: centrální nespecifický efekt, periferní efekt, hormonální vlivy (1,6). Redukce anxiety může mít kladný vliv na sexuální aktivitu. Rozdíly v působení jednotlivých antidepresiv na různé neurotransmiterové systémy jsou z větší části odpovědné za profil jejich nežádoucích sexuálních účinků (8). Dopamin zvyšuje sexuální aktivitu a kvalitu erekce, antidopaminergní efekt psychofarmak sexuální aktivitu redukuje, zatímco dopaminoví agonisté způsobují zvýšení libida a spontánní erekce (6).

Serotonin inhibuje dopaminergní aktivitu. Role serotoninu na lidskou sexuální aktivitu není exaktně prozkoumána, dá se však předpokládat, že léky, které aktivují 5HT2 receptory, inhibují sexuální chování (6). Aktivaci těchto receptorů způsobují všechna SSRI, proto bylo při jejich podávání nalezeno více sexuálních dysfunkcí než u kontrolní skupiny.

Acetylcholin je důležitý pro adrenergní/cholinergní rovnováhu nezbytnou pro optimální sexuální funkce. Centrálně anticholinergní efekt navozený medikací způsobuje pokles sexuální aktivity a oddaluje orgasmus u žen (6). Vyšší výskyt poruch lubrikace a orgasmu při podávání paroxetinu lze vysvětlit jeho anticholinergním působením, který u jiných SSRI není. Nalezli jsme také rozdíl mezi citalopramem a escitalopramem v neprospěch selektivnějšího escitalopramu. Nejvíce byl při podávání skupiny SSRI ovlivněn orgasmus bez ohledu na podávaný preparát. Poruchy erektivity nejméně ze skupiny antidepresiv SSRI ovlivňoval paroxetin, ejakulaci sertralin a poruchy libida citalopram.

Zajímavým nálezem bylo zjištění, že při podávání trazodonu byl nalezen nižší výskyt sexuálních dysfunkcí ve srovnání s kontrolním souborem zdravých dobrovolníků. Vzhledem k tomu, že jde o antidepresivum se zdvojeným serotoninovým působením, kdy jsou blokovány 5HT2 receptory, lze předpo-

kládat, že touto blokádou byly sexuální nežádoucí účinky eliminovány a blokáda alfa 1 receptorů vedla k erekci u mužů a vasokongesci a vyvolání vzrušení a orgasmu u žen (7).

Závěr

Závěrem je nutné konstatovat, že šlo o naturalistickou studii provádějící aktuální sondu do současného stavu výskytu sexuálních dysfunkcí v běžné ambulantní praxi, mezi vyšetřené byli nepochybně zařazeni i ti léčení, u kterých byla sexuální dysfunkce přítomna i před zahájením léčby. I přes tuto skutečnost je však možno shrnout, že nejnižší výskyt sexuálních dysfunkcí byl zjištěn při podávání trazodonu, přičemž jeho účinnost na terapii depresivních či neurotických poruch byla srovnatelná se SSRI.

doc. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.
Psychiatrická klinika FN
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: zourkova@med.muni.cz

Literatura

1. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology and treatment approaches, J. Clin. Psychiat., 1994, 55, s. 406–413.
2. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction, The Annals of Pharmacotherapy, 2002, 36, s. 1577–1589.
3. Guy W (ed). ECDU Assessment Manual for Psychopharmacology, Rockville, U.S. DHEW, 1976)
4. 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; s. 1–100.
5. Maršálek M. Komorbidita úzkosti a deprese, Psychiatrie, Tigis s. r. o., 2003, 7, s. 203–212.
6. Meston CM, Frolich PF. The Neurobiology of Sexual Function, Arch.Gen.Psychiatry, 2000, 57, s. 1012–1030.
7. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Cambridge University Press, 2000, 2nd edition.
8. Žourková A, Robeš M, Havlíková P, Obrovská V. Výskyt sexuálních dysfunkcí při léčbě antidepresivy u ambulantních pacientů Psychiatrické kliniky FN v Brně, Česká a Slovenská Psychiatrie, 100, 2004, s. 125–133.