

SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE PŘI DLOUHODOBÉ ANTIDEPRESIVNÍ MEDIKACI

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK Plzeň

Sexuální dysfunkce jsou jedním z častých symptomů depresivních rozlad. Antidepresiva, v terapii účinná a většinou dobře snášená, mohou sexuální dysfunkce způsobovat. Tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminooxidázy a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu sexuální dysfunkce mnohdy indukují, šetrnější jsou novější antidepresiva (SNRI, NASSA, RIMA). Účinky jednotlivých farmak na složky sexuálních funkcí jsou podány v přehledu. Studií zabývajících se množstvím sexuálních dysfunkcí a podrobnějších specifikací není mnoho, leckdy se jedná jen o kazuistická sdělení.

Klíčová slova: antidepresiva, sexuální dysfunkce.

SEXUAL DYSFUNCTIONS AND LONGTERM ANTIDEPRESSANTS INTAKEN

Sexual dysfunction is one of frequent symptoms accompanying a depressive mood. Antidepressants, efficient and mostly well-tolerated during therapy, can cause sexual dysfunction. Tricyclic antidepressants, Monoamine Oxidase Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors can often induce sexual dysfunction, newer antidepressants are more sparing (SNRI, NASA, RIMA). Effects of particular drugs on components of sexual function are given in review. There are a few studies dealing with quantity of sexual dysfunction and its detailed specification, sometimes only case studies are described.

Key words: antidepressants, sexual dysfunction.

Úvod

Údajů o sexuálních dysfunkcích indukovaných antidepresivy není mnoho, zdrojem jsou otevřené studie s malým počtem pacientů nebo pouze kazuistická sdělení. Problémem je heterogenita sexuálních dysfunkcí u pacientů sledovaných souborů a obtížně stanovitelné „standardní“ podmínky. Jako sexuální dysfunkce většinou označujeme pouze poruchy „výkonových“ funkcí – libida, erekce a ejakulace u mužů a libida, lubrikace a schopnosti prožívat orgasmus u žen.

Mechanismy vedoucí k poruše sexuálních funkcí jsou odvozovány od receptorového profilu (potenciálu) jednotlivých farmak a jejich schopnosti dané sexuální dysfunkce způsobovat.

Sexuální funkce

U mužů jsou rozhodující mozkové struktury (dopaminergní buňky) **striata** a limbické struktury jako **nucleus accumbens** a **amygdala**. Stimulace **alfa1 adrenergního receptoru** (vzhledem k erekci) indukují primární vasokonstriční tonus, **beta2 adrenergní** (a **cGMP** – viz efekt sildenafilu) aktivita podporuje vazodilataci, tedy erekci. Zvýšení **centrální cholinergní stimulace** podporuje periferní alfa1 adrenergní aktivitu s následným zvýšením vasokonstrikce. Známý je efekt alfa1 adrenergních inhibitorů (v kombinaci se snížením cholinergní transmise), které indukují spontánní erekci. Neselektivní alfa1 adrenergní antagonisté jsou thioridazin, chlorpromazin, perfenazin a ve vyšších dávkách imipramin, klomipramin. Zřejmě díky stimulaci centrálních postsynaptických alfa1 adrenergních receptorů na neuronech v locus coeruleus zvyšuje noradrenalin sexuální touhu. Během ejakulace je sevřen sfinkter mezi měchýřem a uretrou. Alfa1 adrenergní aktivitou je sfinkter tonicky stimulován. Imipramin (25–50 mg/d) je úspěšně (cca 60% úspěšnost) používán v léčbě retrográdní ejakulace způsobené thioridazinem.

Serotonin má inhibující vliv na sexualitu muže, hlavně díky **5HT2A** a **5HT2C postsynaptické aktivitě**. Vliv může

být ale i opačný – např. zvýšená sexualita po stimulaci **presynaptických 5HT1A receptorů v raphe dorsalis a medialis** u hlodavců.

U žen je sexualita ovlivněna zejména **estrogeny** – centrální nervový systém (CNS) ovlivnění sexuality vychází zejména z **nucleus ventromedialis (VMN)** a centrální šedí středního mozku. V jiných oblastech, např. v **area preoptica**, estrogeny působí na sexuální chování inhibičně. Serotonin zřejmě inhibuje sexuální chování žen – aktivace **5HT1A** ve VMN, **5HT3** (efekt mianserinu ?). **5HT2A,2C** aktivace může mít stimulační vliv (ve VMN nebo v oblastech jako eminencia medialis). **Acetylcholin** sexualitu zvyšuje zřejmě díky aktivaci M2 receptorů ve VMN a zvýšení senzitivity hypotalamických oblastí na estrogen. **GABA** má na sexuální chování inhibující vliv. GABA receptory (A i B) jsou lokalizované hlavně v preoptické arey.

Vliv antidepresiv

Prakticky všechna cyklická antidepresiva mohou způsobovat sexuální dysfunkce. Tricyklická antidepresiva (TCA), stejně tak jako inhibitory monoaminooxidázy (MAOI) a dnes antidepresiva 1. volby – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI).

Z TCA má nejčastěji, dle publikovaných referencí pacientů, nějaký vedlejší účinek na sexualitu klomipramin (33–95 %), z SSRI pak paroxetin. MAOI způsobují zřejmě sexuální dysfunkce častěji než TCA nebo SSRI, nejméně u 5–30 % mužů i žen. Nejčastěji je se sexuálními dysfunkcemi spojován phenelzin (nejméně 20–30 % pacientů), naopak moklobemid (zástupce reverzibilních inhibitorů monoaminooxidázy – RIMA) je spojován se sexuálními dysfunkcemi zřídka, leckdy je používán v terapii psychogenně indukovaných erektilních dysfunkcí.

Z novějších antidepresiv vykazuje četnost vedlejších účinků na sexualitu funkce srovnatelnou s placebem mirtazapin a bupropion. Také nefazodon má tyto nežádoucí účinky výrazně řidší než TCA nebo SSRI.

Přehled vlivu farmak s antidepresivním účinkem na sexuální funkci (Shiloh R, Nutt D, Weizman A 1999)

antidepressiva		antidepressiva										SSRI			SNRI a atypická			MAOI a RIMA							
sexuální vedlejší účinky		AMITRIPTYLIN	AMOXAPIN	CLOMIPRAMIN	DESIPRAMIN	DOXEPIN	IMIPRAMIN	NORTRIPTYLIN	PROTRIPTYLIN	TRAZODON	FLUOXETIN	FLUVOXAMIN	PAROXETIN	SERTRALIN	BUPROPION	MIRTAZAPIN	NEFAZODON	VELAFAXIA	ISOKARBOXAZID	MOKLOBEMID	PHENELZIN	TRANYLCYPROMIN	CARBAMAZEPIN	LITHIUM	
MUŽI	LIBIDO																								
		zvýšené libido	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	x	x	X	1	1	x	0	1	0	0
		snížené libido	2	2	3	2	2	1	2	1	1	2	1	1	x	x	x	1	0	x	3	2	3	2	2
	EREKCE	erektivní dysfunkce (impotence)	2	2	3	2	1	2	2	2	1	1	1	1	x	x	x	2	2	x	3	2	3	2	2
		prolongovaná/spontánní erekce	0	0	0	2	0	0	0	0	2*	0	0	0	0	x	x	x	0	0	x	0	0	0	0
	EJAKULACE	inhibovaná ejakulace a orgasmus	2	2	3	2	2	2	2	0	2	2a	0	2	2	x	x	x	2	2	x	3	2	0	0
bolestivá ejakulace		0	2	2	2+	0	2	0	0	0	0	0	0	0	x	x	x	0	0	x	0	2	0	0	
retrográdní ejakulace		1	0	1	1	0	0b	0	0	2	0	0	0	0	x	x	x	0	0	x	0	0	0	0	
ŽENY																									
		zvýšené libido	0	2	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	x	x	x	0	0	x	0	0	0	0	0
		snížené libido	2	2	3	0	2	0	2	0	0	0	0	0	x	x	x	0	0	x	3	2	3	2	2
		snížená lubrikace	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	x	x	X	0	0	X	3	2	0	0	0
		snížená schopnost orgasmu	1	2	3	1	0	2	2	1	2	2	1	3	2	x	x	x	2	2	x	3	2	0	2
	spontánní orgasmus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	x	x	x	0	0	x	0	0	0	0	

Vysvětlivky (může způsobovat i): • priapismus; + anhedonickou ejakulaci; a penilní anestézii; b užíván v léčbě retrográdní ejakulace

Možnosti terapie:

V případě výskytu sexuálních dysfunkcí můžeme

1. Vyčkat na přirozenou restauraci – sexuální dysfunkce po vzniku tolerance někdy sama odezní. Po odeznění akutní fáze můžeme případně medikaci snížit na dávku ještě profylakticky účinnou.
2. Změnit antidepresivum na preparát s nižším potenciálem, vyvolat sexuální dysfunkci (s nižší serotoninerií a periferně anticholinergní aktivitou) – RIMA, NASSA, nebo antidepresivum II. generace: mirtazapin, bupropion...
3. Nasadit specificky působící na narušené sexuální funkce. Po účincích SSRI např. cyproheptadin (5HT-2, H-1 blokátor) s rizikem zhoršení afektivity, yohimbin, amantadin a další, potvrzené jen v ojedinělých pracích. Sildenafil je účinný u většiny pacientů, nevýhodou je jeho cena a krátkodobá účinnost.

Základní literatura, další na vyžádání u autora

1. Ahlenius S, Hillegart V, Hjort S, et al: Effects of sexual interactions on the in vivo rate of monoamine synthesis in forebrain regions of the male rat. *Behav Brain Res*, 1991, 46: 117-122.
2. Aizenberg D, Shiloh R, Zemishlany Z, Weizman A: Low dose imipramine for thioridazine induced male orgasmic disorder. *Sex Marital Ther* 1996, 22: 225-229.
3. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, et al: Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1993, 54: 209-212.
4. Barton AE, Levin GM: Evaluating the incidence of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hospital Pharmacy* 2000, 35: 609-613.
5. Edwards DA, Einhorn LC: Preoptic and midbrain control of sexual motivation. *Physiol Behav* 1986, 37: 329-335.

4. Vysadit antidepresivum, pokud je to pro pacienta bezpečné. Máme-li možnost volby účinné terapie nefarmakologické (psychoterapie, fototerapie...), s minimálními nežádoucími účinky u konkrétního pacienta, klademe na tuto alternativu důraz.

Závěr

Vnímavost pacientů k vedlejším účinkům farmak je individuální. Fakt farmakogenní indukce sexuálních dysfunkcí je dosud často opomíjen, je však velice významný. Jednak může být sexuální dysfunkce jedním z reziduálních symptomů deprese, zároveň je jedním z nejčastějších (možná nejčastějším) důvodů pro předčasné vysazení medikace. Sexuální život je nedílnou součástí každodenního života lidí, a to pochopitelně i psychiatrických pacientů. Sexuální dysfunkce mohou kvalitu života významně snížit.

6. Gitlin MJ: Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 406-413.
7. Hawkins CA, Everit BJ, Herbet J: The influence of steroid hormones of competing sexual and ingestive behavior in the male rat. *Physiol Behav* 1988, 44: 291-300.
8. Shiloh R, Nutt D, Weizman A: Atlas of Psychiatric pharmacotherapy. London 1999, 82-95.
9. Rothschild AJ: Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000, 61: 28-36.
10. Zajecka J, Fawcett J, Schaff M et al: The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1991, 52: 66-68.