

Vliv farmakoterapie na sexuální funkce

Jindřiška Voláková

Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Sexuální dysfunkce jsou kvantitativními poruchami sexuální výkonnosti. Vyskytují se u jedinců obou pohlaví a jejich prevalence bývá udávána 15–40 %. Příčiny sexuálních dysfunkcí jsou velmi pestré, mohou mít organickou či psychogenní povahu a velmi často lze předpokládat multifaktoriální etiologii, tedy kombinaci organických, psychogenních a interpersonálních příčin.

K narušení sexuálních funkcí však může dojít i při užívání některých léčiv. Sexuální dysfunkce jako nežádoucí účinek farmakoterapie jsou častým problémem např. při užívání některých antihypertenziv, antidepresiv, neuroleptik, antiepileptik, léčiv používaných v terapii benigní hyperplazie prostaty a mnoha dalších.

Nežádoucí účinky léčiv na sexuální funkce se na první pohled mohou zdát nevýznamnými. Je však nutné si uvědomit, že sexuální život je v běžné populaci považován za velmi důležitou složku kvality života a sexuální dysfunkce navozené farmakoterapií mohou pacienty poměrně výrazně obtěžovat a mohou být zásadním důvodem jejich nonadherence k léčbě.

Klíčová slova: sexuální dysfunkce, sexuální poruchy, řízení sexuálních funkcí, nežádoucí účinky léčiv.

The effects of drugs on sexual function

Sexual dysfunctions are quantitative disorders of sexual performance in both women and men, the prevalence is reported 15–40%. Causes of sexual dysfunctions are very varied, they can have organic or psychogenic character and in many cases we can expect multifactorial etiology, thus combination of organic, psychogenic and interpersonal causes.

However, using of some drugs can lead to sexual dysfunctions. Sexual dysfunctions as adverse effect of pharmacotherapy are a frequent problem in the treatment with some antihypertensives, antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, drugs for the treatment of benign prostatic hyperplasia and a lot of other drugs.

Sexual adverse effects of pharmacotherapy seem to be unimportant at first glance. But it should be noted that sexuality is very important component of quality of life and sexual dysfunctions caused by pharmacotherapy can be inconveniencing and they can be the principal reason of medication nonadherence.

Key words: sexual dysfunctions, sexual disorders, regulation of sexual activity, adverse effects.

Prakt. Lékáren. 2014; 10(3): 99–101

Sexuální dysfunkce, jejich příčiny a typy

Sexuálními dysfunkcemi rozumíme kvantitativní poruchy sexuální výkonnosti vztahující se k jedné nebo více složkám sexuálního chování. Klasifikace sexuálních dysfunkcí se přidržuje klasické koncepce sexuálního chování, která rozlišuje čtyři komponenty – libido, sexuální vzrušení, vyvrcholení (orgasmus) a uspokojení (satisfakci). K poruchám sexuální apetence patří např. snížené libido, nezáměr o sex či naopak nadměrné sexuální nutkání. Poruchami sexuálního vzrušení rozumíme narušenou schopnost dosažení, případně udržení erekce a lubrikace. Mezi poruchy dosažení orgasmu řadíme předčasnou ejakulaci, anorgasmii, oddálený orgasmus a „suchý“ orgasmus. „Suchý“ orgasmus může mít dvě formy – retrogradní ejakulaci, kdy ejakulát odchází namísto ven z uretry do močového měchýře, a pravou anejakulaci, kdy při orgasmu nedochází k vypuzení semene do močové trubice. Dalšími skupinami sexuálních dysfunkcí jsou bolestivé sexuální poruchy a poruchy satisfakce, tedy uspokojení ze sexuálního života (1, 2).

Příčin sexuálních dysfunkcí může být velmi mnoho a mohou vycházet z roviny psychic-

ké či somatické (organické), přičemž je nutno zdůraznit, že často je etiopatogeneze multifaktoriální a uvedené příčiny se kombinují nebo se následují.

Psychogenní sexuální dysfunkce pramení z oblasti psychických problémů (např. stres, nízké sebevědomí, traumatizující zážitky, obava ze selhání) a psychických onemocnění (např. deprese, úzkostné poruchy, psychózy). V somatické oblasti můžeme hovořit o příčinách lokálních anatomicky podmíněných (např. anatomické deformace a morfologické odchylky pohlavních orgánů, onemocnění prostaty), cévních (poruchy tepenného přívodu krve nebo poruchy žilní drenáže genitálu, např. při ateroskleróze, diabetu) či neurogenních (poruchy nervového řízení erekce a orgasmu, např. u roztroušené sklerózy, Parkinsonovy nemoci či u diabetiků). Velká část sexuálních dysfunkcí má endokrinní podklad a pramení z určité hormonální dysbalance v organismu (např. při hyperprolaktinonii, nerovnováze pohlavních hormonů, poruchách štítné žlázy či nadledvin). Kromě uvedených příčin však mohou být sexuální dysfunkce také nežádoucím či vedlejším účinkem farmakoterapie a je velmi důležité tuto oblast neopomíjet (3, 4).

Mechanismus vzniku polékových sexuálních dysfunkcí

Pro pochopení důvodů, proč sexuální dysfunkce jako nežádoucí účinek farmakoterapie vznikají, je nutné porozumět tomu, jak jsou sexuální funkce v lidském organismu regulovány a ovlivňovány. Poté je možné vliv léčiv na sexuální funkce relativně snadno vysvětlit a odvodit.

Sexuální funkce jsou v organismu ovlivňovány dvěma základními systémy – hormonálně prostřednictvím regulační osy hypothalamus – hypofýza – gonády a dále prostřednictvím nervového systému. Oba tyto systémy ovlivňují sexuální funkce jak periferním způsobem (přímo v pohlavních orgánech), tak způsobem centrálním (v CNS), přičemž se jedná o regulaci velmi složitou, zahrnující velké množství procesů, reakcí a reflexů. Pro normální iniciaci a průběh sexuálního aktu je tedy základem dobře fungující nervový, hormonální a cévní systém a vše je řízeno CNS.

Z výše uvedeného vyplývá, že sexuální dysfunkce jako následek farmakoterapie mohou být způsobeny dvěma základními cestami – ovlivněním neuromediatorových systémů nebo ovlivněním hormonálního stavu organismu.

Z neurotransmiterů, které se uplatňují při řízení sexuální funkce, má výsadní roli dopamin, ovšem ani úloha dalších neurotransmiterů není zanedbatelná a velmi důležitá je i jejich vzájemná součinnost. Velmi zjednodušeně se dá říci, že dopamin, noradrenalin a acetylcholin centrálně sexuální aktivitu zvyšují a zlepšují sexuální funkce, naopak serotonin, GABA či endorfiny v CNS sexuální funkce inhibují a narušují. Z uvedeného lze potom jednoduše vydedukovat, že např. dopaminergní vlivy léčiv budou sexuálně příznivé a naopak antidopaminergní budou sexuálně nežádoucí. Na periférii je poté důležitá zejména součinnost a rovnováha adrenergního a cholinergního systému a jakékoliv její narušení může mít nepříznivý vliv na sexuální funkce.

Z hlediska hormonálního řízení sexuálního chování člověka je zásadní aktivita osy hypothalamus – hypofýza – gonády. V hypothalamu se tvoří GnRH (gonadotropin releasing hormon, gonadoliberin) a PIF (prolaktin inhibující faktor), což je ve své podstatě dopamin. GnRH stimuluje pulzní výdej gonadotropinů v adenohipofýze, ty následně ovlivňují tvorbu pohlavních hormonů (testosteronu, estrogenů a progesteronu) a zrání pohlavních buněk. Neurohumorální regulaci sexuálních funkcí shrnuje tabulka 1 (4, 5).

Nervová regulace sexuálního chování a její ovlivnění (6, 7, 8, 9, 10)

Dopamin

Z mozkových neurotransmiterů je pro sexuální chování zvláště významný dopamin a jeho působení přes D_2 receptory v CNS a míše. Dopamin a dopaminergní látky zvyšují sexuální aktivitu, libido a kvalitu erekce. Tento vliv lze jednoznačně pozorovat u dopaminergních antidepresiv (např. bupropion, moklobemid) či u agonistů dopaminu (např. kabergolin, bromokriptin, quinagolid, ropinirol, pramipexol), u levodopy bývá dokonce v některých případech uváděna až hypersexualita. Naopak antagonisté dopaminu (např. některá antipsychotika, metoklopramid či metyldopa) sexuální funkce a libido snižují, způsobují erektilní dysfunkce, opožděný orgasmus či suchý orgasmus. V navození sexuálních dysfunkcí u antidopaminergních léčiv hraje roli kromě přímého vlivu deplece dopaminu také navozená hyperprolaktinémie.

Serotonin

Přímý vliv serotoninu na sexuální funkce je negativní, navíc je serotoninergní transmise úzce provázána s dalšími neurotransmitery, např. inhibuje dopaminergní aktivitu. V současné

Tabulka 1. Neurohumorální regulace sexuálních funkcí

Příznivý vliv – facilitace	Negativní vliv – suprese
dopamin	serotonin (5-HT ₂ , 5-HT ₃ rec.)
acetylcholin	GABA
noradrenalin (β rec.)	endorfiny
androgeny	gestageny
estrogeny	prolaktin
LH-RH, LH	noradrenalin (α perif. rec.)

době rozlišujeme sedm základních podtypů serotoninových receptorů, přičemž je známo, že agonistické působení na receptorech 5-HT₁ je zásadní pro antidepresivní působení léčiv a naopak aktivace 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorů vyvolává nežádoucí účinky (5-HT₂ – sexuální dysfunkce, poruchy spánku, zvýšení anxiety a agitace na počátku léčby, 5-HT₃ – bolesti hlavy a gastrointestinální obtíže).

Proto léčiva, jež aktivují 5-HT₂ receptory (např. SSRI, tricyklická antidepresiva, venlafaxin), tlumí sexuální apetenci a narušují další sexuální funkce, zejména působí erektilní dysfunkce či opožděný orgasmus. Této jejich vlastnosti je však možné i terapeuticky využít v léčbě předčasné ejakulace a hypersexuality.

Naopak léčiva vykazující antagonistický účinek na 5-HT₂ receptorech (např. trazodon, mirtazapin, mianserin nebo agomelatin) mají jednoznačně pozitivní vliv na sexuální funkce a zlepšují je.

Acetylcholin

Pro optimální sexuální funkce je nutná rovnováha cholinergního a adrenergního systému. Centrálně je důležitý acetylcholin pro libido a schopnost dosažení orgasmu, v periférii je nutný zejména pro schopnost erekce a lubrikace.

Celá řada léčiv vykazuje anticholinergní působení (např. tricyklická antidepresiva, bazální antipsychotika, spasmolytika, anticholinergní antiparkinsonika, H₁-antihistaminika první generace), následkem čehož mohou mít nežádoucí efekt na sexuální funkce. Centrální anticholinergní efekt navozený medikací způsobuje pokles sexuální aktivity a oddaluje orgasmus. Anticholinergní efekt na periférii způsobuje u žen neschopnost lubrikace a suchost vaginy, u mužů zejména poruchy erekce.

Noradrenalin

Noradrenergní vliv na sexuální funkce je v porovnání s výše zmiňovanými neurotransmitery komplikovanější. Noradrenalin centrálně působí stimulačně na sexuální funkce, na periférii má však různorodé působení. β-adrenergní

systém působí obecně prosexuálně (na periférii i v CNS), role α-adrenergního systému je složitá. Zcela zásadní je rovnováha α- a β-adrenergního systému a dále vzájemná spolupráce adrenergního a cholinergního systému.

α₁ receptory mají významný vliv na sexuální funkce zejména na periférii. Jejich úloha v řízení sexuálních funkcí je poměrně složitá, zjednodušeně lze uvést, že jejich stimulace působí protierektilně, ale zároveň je zásadní pro správný průběh ejakulace.

α₁-agonisté (např. midodrin) mohou způsobovat erektilní dysfunkce. Naopak antagonisté na α₁ receptorech (např. α-blokátory pro léčbu benigní hyperplazie prostaty, některá antipsychotika, trazodon, tricyklická antidepresiva) zpomaluje či narušuje ejakulaci, způsobuje suchý orgasmus (zejm. retrográdní ejakulace) a může navozovat spontánní erekce či prolongaci erekce až priapismus (přetrvávající bolestivou erekci).

α₂ receptory jsou lokalizovány presynapticky v CNS a mají inhibiční centrální působení. Jejich stimulace α₂-agonisty (např. metyldopa) snižuje uvolňování noradrenalinu a inhibuje sexuální funkce. Naopak blokáda α₂-antagonisty (např. yohimbin, mianserin a mirtazapin) zvyšuje tonus sympatiku a potencuje sexuální funkce.

Aktivace β receptorů působí na sexuální funkce převážně stimulačně, významnou roli hraje při dosažení a udržení erekce. Antagonisté těchto receptorů (β-blokátory) způsobují periferním účinkem erektilní dysfunkce a centrálním působením tlumí sexuální apetenci.

Potlačení aktivity sympatiku je podstatou účinku i dalších antihypertenziv – moxonidinu a rilmenidinu. I u nich je proto popisován výskyt sexuálních dysfunkcí.

Hormonální regulace sexuálního chování a její ovlivnění

Pohlavní hormony

Insuficience pohlavních hormonů obecně tlumí sexuální funkce. Suplementují-li se tedy pohlavní hormony při jejich primárním či sekundárním deficitu, sledujeme u pacienta i vý-

razný pozitivní vliv na sexuální funkci. Tento efekt je zřetelný např. při podávání estrogenů u žen po menopauze či při androgenní terapii u androgenní insuficience mužů.

Naopak, pokud vlivem terapie dochází k potlačení tvorby a funkce pohlavních hormonů, následkem je negativní vliv na libido i další sexuální funkce. Tento vliv je možné sledovat při podávání antiestrogenů (např. tamoxifen) či antiandrogenů (např. flutamid, bicalutamid, cyproteron acetát), případně při terapii analogy gonadoliberinu (např. goserelin, triptorelin, leuporelin), jejichž působením dochází k medikamentózní vratné kastraci. Opět je možné negativní vliv na sexuální funkce využít terapeuticky, konkrétně pokud je podáván cyproteron acetát za účelem potlačení pohlavního pudu u mužů se sexuální deviací (11, 12).

V poslední době se stále více zdůrazňuje fakt, že androgeny mají sexuální aktivaci roli také u žen. Za některé negativní účinky orálních kontraceptiv na sexualitu nepochybně může antiandrogenní efekt některých gestagenů (13, 14).

Prolaktin

Vysoké hladiny prolaktinu snižují sexuální aktivitu na všech etážích (zejm. libido, ale postihují i erekci a orgasmus) a je známo, že mohou způsobit hypogonadismus.

Regulace sekrece prolaktinu je velmi složitá. Jeho vylučování je řízeno v hlavní míře dopaminem, dopamin silně inhibuje sekreci prolaktinu. Hladinu prolaktinu však ovlivňují i další působky – thyreotropin releasing hormon, oxytocin, vasoaktivní intestinální peptid, endorfiny či estrogeny. Částečně zasahuje do řízení prolaktinémie i serotonin, histamin nebo kyselina γ -aminomáselná (GABA) (6).

Za fyziologických podmínek se koncentrace prolaktinu zvyšuje v noci, ve stresu, při úzkosti, při hypertermii (např. v sauně), při hladovění, při hypoglykemii. U žen se hladina prolaktinu zvyšuje v souvislosti s těhotenstvím a kojením, prolaktin se podílí na vývoji mléčné žlázy a na zahájení a udržení kojení.

Léčiva způsobující hyperprolaktinémii výrazně tlumí sexuální funkci. Jedná se zejména o léčiva, která blokují dopaminergní systém hypothalamu (např. antidopaminergní antipsychotika, metoklopramid, metyldopa), ale mohou to být i jiné látky, zvyšující prolaktin různými mechanismy, ne vždy známými (např. estrogeny, antiandrogeny, H_2 -antagonisté, opiáty, verapamil, tricyklická antidepresiva). U patologicky zvýšených hladin prolaktinu lze předpokládat zlepšení sexuálních funkcí při podávání některých dopaminergních medikamentů (ergolinové přípravky, bromokriptin, kabergolin apod.) (15, 16, 17).

Závěr

K narušení sexuálních funkcí může dojít při užívání řady léků a je nutné, aby tento typ nežádoucích účinků nebyl podceňován či přehlížen. V praxi by měla být před zahájením každé léčby, která může ovlivnit sexuální funkci, s pacientem prodiskutována anamnéza sexuálního života. Případné změny by měly být při dalších návštěvách posouzeny a mělo by být vyjasněno, zda souvisí se samotnou chorobou nebo s její léčbou či jinými vlivy. Pokud pacient není o nežádoucích účincích na sexuální život informován, mohou být tyto důsledky léčby příčinou noncompliance, případně odmítnutí medikace. V mnoha případech souvisí míra nežádoucích účinků s dávkou léčiva a po jejím snížení dochází k úpravě sexuální dysfunkce. Nenastane-li úprava po snížení dávky, lze v mnoha situacích uvažovat o přechodu na jiný lék. Pokud změna dávek nebo léčiva není možná, lze pacientovi nabídnout léčbu sexuální poruchy, např. s využitím afrodiziaka yohimbinu, inhibitorů fosfodiesterázy 5, psychosexuální terapie či mnoha jiných přístupů.

Literatura

1. Weiss P, a kol. Sexuologie. Praha: Grada Publishing 2010: 339–363.
2. Zvěřina J. Terapie sexuálních dysfunkcí. Postgraduální medicína 2012; 1: 65–71.
3. Zvěřina J. Poruchy erekce a jejich terapie. Lékařské listy 2011; 6: 7–10.

4. Žourková A. Sexuální dysfunkce. In: Souček M. a kol. Vnitřní lékařství. Praha: Grada Publishing 2011: 1571–1577.
5. Pohanka M, Kaňovský P. Neurotransmise a řízení lidské sexuality. Neurologie pro praxi 2004; 2: 105–107.
6. Vaškovský R. Deprese, antidepresiva a jejich na sexuální fungování. Praha: Grada Publishing 2007.
7. Fišar Z. Nežádoucí účinky psychofarmak – cesta k poznání mechanismu účinku. Lékařské listy 2012; 8: 10–12.
8. Prusíková M, Vrablík M, Janotová M. Erektile dysfunkce z pohledu internisty. Postgraduální medicína 2011; 1: 26–29.
9. Vlnař O. Psychofarmakologie sexuálních funkcí. Postgraduální medicína 2004; 2: 160–165.
10. Brodák M, Holub L. Farmakoterapie benigní hyperplazie prostaty. Ambulantní terapie 2007; 2: 75–79.
11. Matoušková M. Hormonální léčba karcinomu prostaty. Lékařské listy 2009; 3: 21–24.
12. Tesařová P. Hormonální léčba karcinomu prsu. Postgraduální medicína 2013; 3: 246–254.
13. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review. The Journal of Sexual Medicine 2012; 9: 2213–2223.
14. Davis SR, et al. Change to Either a Nonandrogenic or Androgenic Progestin-Containing Oral Contraceptive Preparation is Associated with Improved Sexual Function in Women with Oral Contraceptive-Associated Sexual Dysfunction. The Journal of Sexual Medicine 2013; 10: 3069–3079.
15. Žourková A, Večeřová M, Kašpárek T, Hovorová S, Ščerbová J. Sexuální funkce, antipsychotika, prolaktin a testosteron u mužů se schizofrenií. Česká a slovenská psychiatrie 2010; 4: 221–225.
16. La Torre D, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management 2007; 5: 929–951.
17. Marek J. Hyperprolaktinémie v praxi. Interní medicína pro praxi 2008; 12: 549–554.

Článek přijat redakcí: 16. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 24. 4. 2014

PharmDr. Jindřiška Voláková

Nemocniční lékárna

Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
jindra.hofmanova@centrum.cz

