

Sexuálne dysfunkcie pretrvávajúce po liečbe antidepresívami

MUDr. Barbora Vaščková

Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Jedným z možných nežiaducich účinkov pri liečbe antidepresívami je ovplyvnenie sexuálneho fungovania jedinca, pričom sa očakáva, že s vysadením lieku tento efekt pomine. V kontraste s tým, je stav opisovaný ako perzistujúca sexuálna dysfunkcia po liečbe antidepresívami (Post SSRI Sexual Dysfunction – PSSD), keď problémy v sexuálnom fungovaní navodené liečbou nevymiznú ani po dlhšom období po vysadení liečiva. V klinickom obraze sa stretávame aj s menej typickými prejavmi. Patria k nim napríklad genitálna anestézia či subjektívne neprežívaný orgazmus. I keď etiológia nie je celkom objasnená, najčastejšie sa uvažuje o epigenetických zmenách, ktoré majú vplyv nielen na centrálny nervový systém, ale aj periférne orgány. Jestvujú informácie o možných úspešných liečebných stratégiách tohto stavu, a to s použitím skupiny dopaminergických látok alebo pomocou inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5).

Kľúčové slová: antidepresíva, sexuálne nežiaduce účinky, perzistujúca sexuálna dysfunkcia po liečbe antidepresívami, PSSD.

Sexual dysfunction persisting after treatment with antidepressants

One of side effects related to antidepressant treatment is development of sexual dysfunction, where conventional wisdom holds that this side effect resolve after discontinuing treatment. The emerging evidence that treatment-related sexual side effects can persist in some patients even after stopping their medications, failed to support this assumption. Symptoms atypical for common clinical picture of sexual dysfunction such as genital anaesthesia and pleasureless orgasm were described in these patients. Currently it is not known what causes this state, but is becoming increasingly clear that epigenetic changes that include alteration of central nervous system and peripheral organs are involved. Recently, it was found that dopaminergic agents and in some cases phosphodiesterase type 5 inhibitors can improve the symptoms.

Key words: antidepressants, sexual side effects, persistent sexual dysfunction after discontinuation of antidepressants, PSSD.

Psychiatr. prax; 2015; 16(2): 56–58

Úvod

Poruchy sexuálnych funkcií, ako je zníženie libida, problémy s prežívaním vzrušenia a dosiahnutím orgazmu, sú nezriedkavým sprievodným javom liečby antidepresívami. Súvisia s ich farmakodynamickým profilom. Jeho dôsledkom je ovplyvnenie neurotransmisie v centrálnom nervovom systéme i na periférii. V tejto súvislosti je najčastejšie diskutovaným sérotonínergický efekt, dôležité je aj narušenie cholínergicko-adrenergickej rovnováhy, alfa-adrenergický antagonizmus, hormonálne zmeny, ovplyvnenie syntézy oxidu dusnatého, nepriamo aj sedácia a prírastok hmotnosti (1). Antidepresíva sú z pohľadu mechanizmu účinku pomerne heterogénnou skupinou, čo spôsobuje ich rozdielny vplyv na sexuálne fungovanie jedinca. Za najmenej rizikové sú považované liečivá ako agomelátin, bupropión, mirtazapín, moklobemid, tianeptín, trazodón a doterajšie poznatky sem zaraďujú aj vortioxetín (2). Posudzovanie nežiaduceho vplyvu na sexuálne funkcie môže skresľovať aj skutočnosť, že zmeny sexuality, najmä zníženie libida, sú častou súčasťou depresívneho syndrómu.

V klinickej praxi väčšinou platí predpoklad, že ukončením liečby postupne vymiznú aj nežiaduce účinky. V kontraste s týmto oča-

kávaním sú práve prípady pretrvávania zmien sexuálneho fungovania mesiace až roky po vysadení antidepresíva. V odbornej literatúre nachádzame väčšinou izolované kazuistiky, prípadne série kazuistik, ktoré tento stav opisujú (3). Množstvo informácií je komunikovaných na internetových fórach (napr. <http://groups.yahoo.com/neo/groups/ssrisex>), ktoré združujú rádovo tisíce užívateľov, u ktorých sa poruchy sexuality objavili v súvislosti s užívaním antidepresív a pretrvali aj po ich vysadení. Pre tento stav sa postupne etabloval termín perzistujúca sexuálna dysfunkcia po liečbe SSRI (PSSD), ako akronym slovného spojenia „Post SSRI Sexual Dysfunction“, analogicky PSNSD – „Post SNRI Sexual Dysfunction“. Je však pravdepodobné, že podobným mechanizmom vzniknuté sexuálne dysfunkcie sa môžu vyskytnúť aj pri antidepresívach iných skupín.

Zdá sa, že perzistujúca sexuálna dysfunkcia je reálnym, i keď zriedkavým následkom liečby antidepresívami a tento problém sa môže, vzhľadom na frekvenciu predpisovania antidepresív, týkať veľkého počtu pacientov. Podľa národného centra zdravotníckej štatistiky Spojených štátov amerických užívalo v rokoch 2005 – 2008 antidepresíva 11 % populácie, čo je oproti rokom 1988 – 1994 nárast preskripcie o 400 % (4).

Klinický obraz a klasifikácia

V klinickom obraze poliekových sexuálnych dysfunkcií sa najčastejšie stretávame s prejavmi zníženia libida, oddialenia orgazmu či ejakulácie, anorgazmiou, prípadne erektilnou dysfunkciou u muža, či znížením vaginálnej lubrikácie u žien. Najjednoduchšia je súvislosť medzi liečbou SSRI a vznikom oddialenia ejakulácie u mužov a sťažiením dosahovania orgazmu či anorgazmiou u žien (5). Menej často sú opisované zmeny ako je znížená taktilná citlivosť genitálnej oblasti alebo neprežívanie orgazmu. Nižšia frekvencia týchto stavov môže byť spôsobená nedostatočným záchytným, keďže tieto položky nie sú obsiahnuté v najčastejšie používaných diagnostických inštrumentoch (6). Viacerí autori (3, 7) poukazujú na skutočnosť, že tieto prejavy sú v bežnej populácii atypické, a považujú ich za špecifické príznaky liekom indukovanej akútnej či perzistujúcej sexuálnej dysfunkcie. Atypickosť spočíva v „disociácii“ medzi viac či menej zachovanými fyzickými prejavmi sexuálnej aktivity s chýbaním primeraného súbežného emočného prežívania. Genitálna anestézia je opisovaná účastníkmi internetových fór ako meravosť, necitlivosť, strpnutosť genitálnej oblasti, často so zachovanou schopnosťou fyziologickej reaktivity na dráždenie v zmysle rozvoja erekcie

či lubrikácie, ktorá však nemá primeraný odraz v subjektívnom prežívaní – nedostavuje sa pocit vzrušenia. Analogicky „neprežívaný“ (v zmysle bez pôžitku) orgazmus či ejakulačná anhedónia (naším pacientom opisovaná ako „mechanická ejakulácia“) je prítomnosť orgazmu definovaného prebehnutím ejakulácie alebo kontrakciami perineálneho svalstva, za absencie pocitu pôžitku a potešenia.

Podrobnejší opis klinického obrazu bol publikovaný v roku 2007 (3). Autori identifikovali spomedzi oslovených účastníkov internetového fóra (<http://health.group.yahoo.com/group/SSRIsex/>) prípady, kde bola pravdepodobná diagnóza PSSD potvrdená na základe dotazníkového prieskumu a tieto osoby následne pozvali na podrobnejšie vyšetrenie. V opísaných kazuistikách sa autori sústredili na klinický obraz, diferenciálne diagnostické vyšetrenia a terapeutické postupy. Ťažkosti v sexuálnej oblasti vznikli v súvislosti s užívaním antidepresíva a pretrvali aj po ich vysadení. Všetky telesné vyšetrenia – hladina testosterónu, estrogénov, prolaktínu, hormónov štítnej žľazy, bežné laboratórne parametre, urologické, neurologické, rádiodiagnostické (Doppler USG ciev penisu) vyšetrenie vrátane spinálnych evokovaných potenciálov – boli v norme. V klinickom obraze sexuálnej dysfunkcie sa vyskytoval stav zníženia libida, ale boli aj prípady, pri ktorých tento príznak vyjadrený nebol, prípadne len v nevýraznej miere. Problém so vzrušením a dosiahnutím orgazmu bol však prítomný v rôznej miere u každého prípadu s prejavmi genitálnej anestézie. Pri sledovaní priebehu zmien sa zdá, že práve prejavy necitlivosti genitálnej oblasti sú najperzistujúcejším prejavom, pričom ostatné prejavy ako je napr. erektilná dysfunkcia, majú skôr tendenciu k ústupu. Zníženie libida sa však môže rozvíjať aj sekundárne pri dlhodobom neuspokojivom sexuálnom prežívaní.

Ak by sme sa snažili symptómy klasifikovať podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb (MKCH-10), potom je stavu najbližšia diagnóza F52.11 – „nedostatočné prežívanie sexuálnej slasti“, ktorá vyžaduje okrem iného naplnenie kritéria „v priebehu sexuálnej stimulácie dochádza ku genitálnej odozve, táto však nie je spojená s príjemnými pocitmi alebo s prežitkami príjemného vzrušenia“ (8). Diagnostikovať neprežívaný orgazmus či ejakulačnú anhedóniu nám však klasifikácia MKCH-10 neumožňuje, pretože diagnostické kritériá sú zamerané na prítomnosť fyzickej zložky orgazmu, ktoré sú v týchto prípadoch často zachované. Diagnostický a štatistický manuál duševných porúch (DSM-5) obsahuje

diagnostickú jednotku „sexuálne dysfunkcie vyvolané látkami/liekmi“ (9). Táto diagnóza pokrýva stavy, pri ktorých sa klinicky významná porucha sexuálnych funkcií objavuje v časovej súvislosti s užitím lieku alebo látky. Avšak ani DSM-5 nezahŕňa v opisoch klinického obrazu vyššie uvedené netypické prejavy.

Prevalencia

Prevalencia spoľahlivo stanovená nebola. Je zrejme, že nejde o často sa vyskytujúci stav. Jeho závažnosť spočíva najmä v perzistencii, nedostatočnej reakcii na liečbu a hlavne riziku trvalého ovplyvnenia prežívania sexuality a kvality života. Na nepriamy odhad prevalencie môžeme využiť poznatky zo štúdií s pacientmi užívajúcimi SSRI kvôli predčasnej ejakulácii. Ich spoločným znakom je pretrvávajúce efektu na oddialenie ejakulácie (v tomto prípade hodnotené ako účinok liečby) aj niekoľko mesiacov po vysadení antidepresíva. Podľa výsledkov rozsiahlejšej skríženej („crossover“) štúdie so 147 pacientmi užívajúcich striedavo sertralín a placebo, udávalo počas 4 týždňov liečby aktívnou látkou 81 % pacientov predĺženie ejakulačného času. Pri sledovaní po 6 mesiacoch od ukončenia liečby sa prejavy predčasnej ejakulácie zhoršili u 66 % pacientov (10). S istou mierou „vedeckej nekorektnosti“ by sme tento údaj mohli interpretovať ako fakt, že u 34 % pacientov sledovaného súboru aj pol roka po vysadení sertralínu pretrvával sexuálny nežiaduci účinok liečiva. Otvorenou ostáva aj otázka, či pacienti s predčasnou ejakuláciou, ako ukazuje aj ilustračná kazuistika, nie sú náchylnejší na rozvoj perzistujúcej poruchy sexuality pri liečbe antidepresívom.

Liečba

Pri nejasnosti etiológie cieleň liečbu nepoznáme. V literatúre a v rámci internetových svojpomocných fór boli uverejnené viaceré úspešné liečebné postupy. Je potrebné upozorniť na skutočnosť, že ide o „off-label“ indikácie. Väčšinou sú zamerané na zvýšenie dopamínergickej neurotransmisie, buď cestou dopamínových agonistov ako ropirínol, kabergolín či pramipexol, alebo inhibíciou spätného vychytávania dopamínu (bupropión). Pri dominujúcej erektilnej dysfunkcii sa využívajú inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE-5). Z ďalších liečebných metód, či skôr „pokosov“ sa spomína metylfenidát, buspírón, guaifenezín, či antidepresíva s nižším rizikom vyvolania zmien sexuality ako agomelatín, tianepitín či trazodón. Spoločným menovateľom je dočasnosť pozitívneho účinku, ktorý je prítomný len počas užívania lieku (3).

Kazuistika

Ako klinickú ilustráciu uvádzame prípad pravdepodobného syndrómu PSSD z vlastnej praxe. Ambulantnú psychiatrickú pomoc vyhľadal 29-ročný, telesne zdravý muž. Pri vyšetrení uvádzal, že pred 1,5 rokom krátkodobo užíval paroxetín v dávke 20 mg pre problémy s predčasnou ejakuláciou, liek mu predpísal urológ. Pri liečbe síce problémy s predčasnou ejakuláciou ustúpili, pre celkovú neznášanlivosť po necelom mesiaci liečbu ukončil. Už počas užívania paroxetínu opisuje príznaky erektilnej dysfunkcie, ktorá je spojená s celkovou necitlivosťou genitálnej oblasti. V období nasledujúcich dvoch rokov, keď antidepresíva neužíval, sa mierne zlepšila schopnosť dosiahnutia erekcie, je však len občasná a často sa stráca počas sexuálneho styku, spontánne erekcie nemá vôbec. Takéto problémy v období pred užívaním paroxetínu nemal. Z ďalších prejavov opisuje bolestivosť, zvláštne pocity a parestézie penisu, zníženie libida, po orgazme nemá pocit uvoľnenia, niekedy si ejakuláciu „ani neuvedomí“. Bol opakovane vyšetrený urológmi a endokrinológmi, výsledky vyšetrení, vrátane stanovenia hladín pohlavných hormónov, boli v norme a neposkytovali dostatočné vysvetlenie stavu. Pacient v rámci „samoliečby“ užíval klomifén (antiestrogénne pôsobiace liečivo spôsobujúce zvýšenú tvorbu gonadotropínov), pri ktorom opisuje „zvýšenie množstva ejakulátu bez ovplyvnenia ostatných prejavov“ a yohimbín, ktorý nemal na stav žiadny vplyv. V psychopatologickom obraze okrem zvýšenej únavnosti a prechodnej anhedónie nebola vyjadrená iná depresívna symptomatika. Tieto prejavy neinterferovali s bežnými dennými aktivitami. Ani telesné vyšetrenia nepoukazyvali na možné ochorenie, ktorým by sa stav dal vysvetliť. Sám pacient identifikuje zmenu sexuálneho fungovania v časovej súvislosti s užívaním paroxetínu.

Diskusia

Pretrvávajúce nežiaducich účinkov po vysadení antidepresív sa netýka len zmenenej sexuality. Pri antidepresívach zo skupiny SSRI boli opísané pretrvávajúce neskoré extrapyramidové prejavy (tardívne dystónie či dyskínezy) typické pre liečbu klasickými antipsychotikami. Green publikoval kazuistickú sériu piatich pacientov, u ktorých sa neurologické zmeny prejavili v súvislosti s liečbou SSRI a pretrvali niekoľko mesiacov po ich vysadení. Pre tieto príznaky navrhuje názov PANES – Persistent Adverse Neurological Effects Following SSRI Discontinuation (11). Úloha serotonínu pri fyziologickej sexuálnej reaktivite bola

opakovane preukázaná u ľudí aj zvierat. Je dôležité si uvedomiť, že kým v centrálnom nervovom systéme pôsobí sérotonín ako neurotransmitter (nepriamo kontroluje aj dopamínergickú transmisíu), na periférii prostredníctvom expresie receptorov v nervovom a cievnom systéme sprostredkuje hlavne vazokonstrikciu a vazokonstrikciu a tie sú podkladom pre fyziologické zmeny genitálií pri sexuálnom vzrušení. Môžeme predpokladať, že práve tieto mechanizmy by mohli byť podkladom symptómov opisovaných ako zníženie genitálnej taktilnej citlivosti, či „genitálna anestézia“ pri PSSD.

Spolahlivé vysvetlenie faktu, prečo niektoré nežiaduce účinky pretrvávajú aj po vysadení antidepresíva nemáme a je asi predčasné plne akceptovať jednoznačnú kauzalitu. Najčastejšie sa ako možné kauzálne vysvetlenie zvažuje vplyv na epigenetické procesy, ktoré dlhodobo môžu meniť fenotyp (12). Epigenetické zmeny sa uplatňujú cez priame (napríklad metylácia DNA alebo zmena architektúry chromatinu) aj nepriame mechanizmy (napríklad, ak má podávaná látka vlastnosti transkripčného faktora). Príkladom možnej zmeny v expresii génov, ako reakcie na zvýšenú sérotonínergickú neurotransmisíu pri liečbe antidepresívami typu SSRI je desenzitizácia 5HT_{1A} receptorov, ktorá bola pozorovaná u samcov potkana po vysadení fluoxetínu (13). Aj keď sa pri opísaných zmenách ponúkajú vysvetlenia, ktoré sú vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe, v tomto prípade liečbe antidepresívami, je nutné zvažovať skutočnosť, že podobné zmeny prežívania môžu byť prítomné aj pri iných skupinách psychofarmák, ako sú antipsychotiká či opioidy (14). Navyše je nevyhnutná dôkladná anamnéza zameraná na premorbídne obdobie,

pretože znaky ako sú anhedónia môžu byť dlhodobou charakteristikou (črtou) osobnosti (15) a neskôr môžu byť nesprávne identifikované ako dlhodobé nežiaduce účinky terapie.

Záver

Sledovanie bezpečnostných rizík liečby je trvalou súčasťou klinickej praxe a pozorovanie prejavov u veľkého počtu pacientov v bežných klinických podmienkach môže viesť k zachyteniu menej častých a neočakávaných nežiaducich účinkov. Perzistujúca sexuálna dysfunkcia pri liečbe antidepresívami môže byť práve takýmto nálezom. Identifikácia, vyhodnocovanie a riešenie tohto nového nežiaduceho účinku nie sú jednoduché a kauzálny vzťah k liečbe doteraz potvrdený nebol. PSST nie je ani uvádzaná ako nežiaduci účinok v závažných registračných materiáloch (súhrny charakteristických vlastností liekov). Napriek tomu však môže navodiť viacero problematických otázok, napríklad o tom, ako informovať pacienta na začiatku liečby antidepresívami. V každom prípade je to stav, ktorý si zasluhuje pozornosť a zvýšenú citlivosť na možnosť jeho výskytu v bežnej klinickej praxi.

Literatúra

1. Balon R, Segraves RT. Mechanisms of drug-induced sexual dysfunction. In: *Sexual Pharmacology – Fast Facts*. New York, NY: W.W.Norton & Company; 2003: 17–18.
2. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28(9): 855–74.
3. Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med*. 2008; 5(1):227–33.
4. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: United States, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2011; (76): 1–8. <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf>. Accessed July 21, 2015.

5. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(9):1504–9.
6. Bahrack AS. Persistence of sexual dysfunction side effects after discontinuation of antidepressant medication: emerging evidence. *The Open Psychology Journal*. 2008;1:42–50.
7. Bahrack AS, Harris MM. Sexual side effects of antidepressant medications: an informed consent accountability gap. *J Contemp Psychother*. 2009;39:135–143.
8. MKCH-10. Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb a príbuzných zdravotných problémov. 10. revízia. Bratislava, Slovakia: Obzor; 1993: 171.
9. American Psychiatric Association. Diagnostický a štatistický manuál duševných poruch. Praha, Czech Republic: Hogrefe-Testcentrum; 2015:469–474.
10. Arafa M, Shamloul R. Efficacy of sertraline hydrochloride in treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study using a validated questionnaire. *Int J Impot Res*. 2006;18(6):534–8.
11. Green B. Persistent adverse neurological effects following SSRI discontinuation (PANES). <http://www.priory.com/psych/panes.htm>. Accessed July 21, 2015.
12. Csoka AB, Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses*. 2009; 73(5):770–80.
13. Raap DK, Garcia F, Muma NA, Wolf WA, Battaglia G, van de Kar LD. Sustained desensitization of hypothalamic 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptors after discontinuation of fluoxetine: inhibited neuroendocrine responses to 8-hydroxy-2-(Dipropylamino)Tetralin in the absence of changes in Gi/o/z proteins. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;288(2):561–7.
14. Cinque C, Pondiki S, Oddi D, Di Certo MG, Marinelli S, Troisi A, Moles A, D'Amato FR. Modeling socially anhedonic syndromes: genetic and pharmacological manipulation of opioid neurotransmission in mice. *Transl Psychiatry*. 2012; 2:155.
15. Keller J, Young CB, Kelley E, Prater K, Levitin DJ, Menon V. Trait anhedonia is associated with reduced reactivity and connectivity of mesolimbic and paralimbic reward pathways. *J Psychiatr Res*. 2013;47(10):1319–28.

MUDr. Barbora Vašečková

Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
vaseckova@gmail.com