

Adjuvantný trazodón v terapii sexuálnych dysfunkcií pri liečbe depresívnej poruchy escitalopramom

MUDr. Andrej Smetánka

Psychiatrická a sexuologická ambulancia, Bojnice

Cieľom práce bolo preverenie hypotézy, že pridaním adjuvantného trazodónu (50 – 150 mg) sa zmiernia alebo vymiznú sexuálne dysfunkcie (SD) vzniknuté počas liečby depresie escitalopramom (10 mg). Z 20 pacientov 14 prešlo kompletným 3-mesačným sledovaním, 6 pacientov neukončilo kompletné sledovanie s postupným drop outom pre neúčinnosť a vedľajší nežiaduci účinok trazodónu. V sledovanej vzorke 20 pacientov sa po nasadení escitalopramu vyskytlo 24 sexuálnych dysfunkcií (u 4 pacientov boli prítomné súčasne dve dysfunkcie). Po nasadení trazodónu a po 3-mesačnom sledovaní došlo k čiastočnému ústupu u 9 (47,5 %) sexuálnych dysfunkcií oproti počiatočnému stavu, k úplnému vymiznutiu SD u 9 (47,5 %) a u jednej SD nedošlo k významnej zmene (5 %). V celkovom meradle teda došlo k signifikantnému poklesu intenzity SD oproti stavu pred nasadením trazodónu – $t = 9,13^{***}$ ($p < 0,0001$). Priemerná intenzita SD po troch mesiacoch užívania trazodónu bola 0,68 (SD = 0,75).

Kľúčové slová: depresívna porucha, sexuálne dysfunkcie, escitalopram, trazodón.

Adjuvant trazodone in the treatment sexual dysfunctions of escitalopram in the therapy of major depressive disorder

The aim of this work was to verify the hypothesis that the addition of adjuvant trazodone (50–150 mg) will result in mitigation or the resolving of sexual dysfunctions (SD) that have incurred during the treatment of depression with escitalopram (10 mg). 20 patients were treated, 14 underwent a complete 3 months observation, 6 patients did not finish the complete observation with following gradual drop outs due to the ineffectiveness and undesired side effects of the trazodone. In the studied sample of 20 patients, 24 sexual dysfunctions have occurred after the initiation of escitalopram (4 patients were simultaneously presented with two SD). After 3 months of observation after the initiation of trazodone there was a partial retreat in 9 (47.5%) of sexual dysfunctions from the original status, a complete resolution of SD in 9 (47.5%) and one case of SD there was no significant change (5%). Therefore in the overall scale there was a significant decrease in the intensity of SD compared to the state before the initiation of trazodone – $t=9.13^{***}$ ($p<0.0001$). The average intensity of the SD after three months of use of trazodone was 0.68 (SD=0.75).

Key words: depressive disorder, sexual dysfunctions, escitalopram, trazodone.

Úvod

Sexuálne dysfunkcie (SD) navodené antidepresívami (AD) zo skupiny selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) sú častou príčinou zlej spolupráce a strate liekovej adherencie pacienta liečeného pre depresiu. V sledovaní 1 022 pacientov Monteja a kol., pre viac ako 38 % pacientov s depresiou sú poliekové sexuálne poruchy neprijateľné, 35 % ich prijíma s výhradami a neutrálny názor zastáva 27 % (10). Pri liečbe SSRI sa výskyt sexuálnych dysfunkcií udáva v intervale 35 – 60 %, českí autori zistili frekvenciu 40 – 50 % (16). Skoro 30 % pacientov liečbu prerušuje pri antidepresívom navodenej sexuálnej dysfunkcii (11). Podľa súhrnu charakteristík lieku (SPC) získaného z oficiálnych stránok Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) sa nežiaduce sexuálne účinky escitalopramu vyskytujú ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) – porucha ejakulácie, porucha erekcie, znížené libido, anorgazmia, ako menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) – metrorágia, menorágia, resp. frekvencia je neznáma – galaktorea, priapizmus, retencia moču. Možnosti

terapeutickej korekcie liekových sexuálnych dysfunkcií sú v rovine psychofarmakoterapie (čakanie na spontánny ústup príznakov, liekové prázdniny, redukcia dávok, víkendové prázdniny, zmena AD, augmentácia iným AD) a psychoterapie (psychoedukácia, partnerské poradenstvo), respektíve ich kombinácie. Pri zámene AD, respektíve augmentácie účinku pôvodného AD sa využíva potenciál AD s nízkym rizikom vzniku sexuálnej dysfunkcie – moklobemid, trazodón, mirtazapín, reboxetín, bupropion, tianeptín, agomelatín. V práci je vyhodnotená augmentácia prebiehajúcej AD liečby (escitalopram) trazodónom a redukcia prejavenej SD ako vedľajších účinkov liečby escitalopramom.

Metodika

Dizajn štúdie: Ide o otvorené, prospektívne (od apríla 2011), neintervenčné klinické 3-mesačné sledovanie zamerané na účinnosť adjuvantného trazodónu na zmiernenie alebo vymiznutie SD vzniknutých počas liečby depresie escitalopramom. Klinické sledovanie bolo schválené

Psychiatr. prax; 2013; 14(3): 124–126

príslušnou etickou komisiou (Etická komisia VÚC Trenčín, apríl 2011), neintervenčnosť klinického sledovania nenapĺňala nutnosť schválenia sledovania národným regulačným ústavom – ŠÚKL. Liečba pacientov bola a je predpisovaná v súlade s podmienkami v rozhodnutí o registrácii liekov (escitalopram, trazodón), zaradenie pacienta do liečby vychádzalo z bežnej therapeutickej praxe, nebol použitý doplňujúci diagnostický, ani monitorovací postup, ktorý by nevychádzal z bežnej praxe, na analyzovanie získaných údajov sa použili štatistické metódy. Pri rozhodovaní o nasadení adjuvantnej liečby trazodónom sa vychádzalo nielen zo sexuologického prínosu liečby, ale aj z pozitívneho ovplyvnenia pretrvávajúcej parciálnej depresívnej symptomatiky (dyssomnia, úzkosť) pri liečbe escitalopramom. Pacient po ukončení 3-mesačného klinického sledovania pokračoval v liečbe štandardným klinickým postupom. Hĺbka depresie bola u pacientov sledovaná škálami MADRS a CGI – Globálny klinický dojem v škálach CGI – S „Severity“ – hĺbky depresie a CGI – I „Improvement“ – zlepšenia, ktoré boli využité

pri aplikácii inklúzných kritérií o zaradení pacienta do sledovania, preto vo výsledkoch a výstupoch práce tieto parametre nefigurujú.

Sexuálne dysfunkcie (SD) spôsobené liečbou escitalopramom boli posudzované autorom vytvorenou „škálou intenzity sexuálnych vedľajších účinkov, či sexuálnych dysfunkcií (SD)“, so sledovaním menorágie, amenorey, galaktorey, gynecomastie, zvýšeného alebo zníženého libida, erektilnej dysfunkcie, predčasnej alebo oneskorenej ejakulácie, zmeny orgazmu, suchosti vaginálnej sliznice (uvedené sexuálne príznaky sú abstrahovaním relevantných škál so sexuálnymi dysfunkciami vzniknutými liečbou psychofarmakami a odpisom relevantných „sexuologických“ nežiaducich účinkov escitalopramu v SPC (originálna molekula vrátane generík) na stránkach ŠÚKL. Intenzita SD je vyjadrená v stupňoch od 0 do 3, (kde 0 znamená neprítomnosť príznaku, 1 znamená mierny stupeň, 2 stredný stupeň a 3 znamená silný stupeň vyjadrenia SD) a je kvantifikovaná klinickým vyšetrením.

Časový rozvrh klinického sledovania: vizity prebiehali v mesačných intervaloch (+/- 1 týždeň).

1. vizita – MADRS, CGI-S, začiatok liečby escitalopramom v dávke 10 mg

2. vizita – začiatok klinického sledovania liečby trazodónom – MADRS, CGI-S, CGI-I, škála intenzity sexuálnych vedľajších účinkov (SD). Nasadenie adjuvantnej liečby trazodónom podľa SPC a kliniky. Monitoring nežiaducich účinkov escitalopramu.

3. až 5. vizita – MADRS, CGI-S, CGI-I, škála intenzity sexuálnych vedľajších účinkov v postupnosti od 0 – 3, monitoring nežiaducich účinkov escitalopramu a trazodónu.

V čase zaradenia do klinického sledovania = začiatok klinického sledovania (2 vizita – nasadenie trazodónu) musel pacient:

- trpieť epizódou depresívnej poruchy stredne ťažkého až ťažkého stupňa – liečený bol minimálne 1 mesiac escitalopramom v monoterapii a reagoval aspoň čiastočným zlepšením – monitorované škálami MADRS, CGI-S, CGI-I

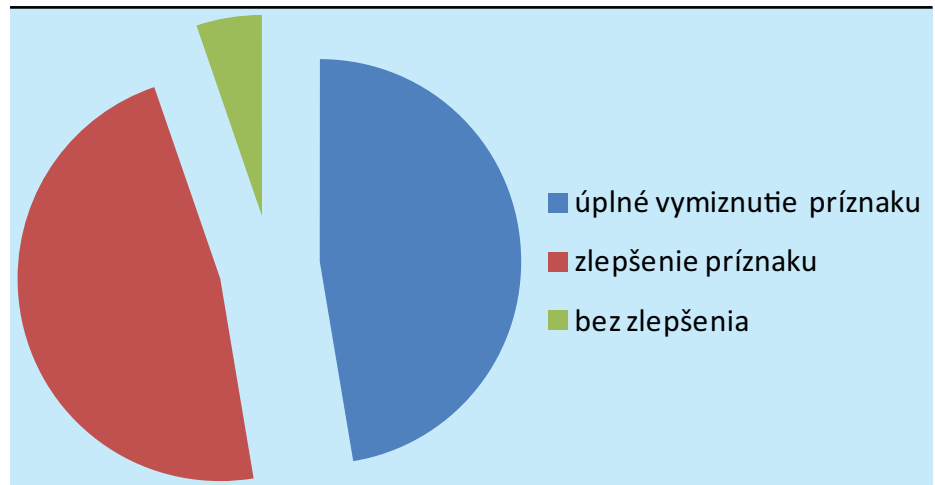
- mal prítomné sexuálne vedľajšie účinky escitalopramu – sexuálne dysfunkcie, ktoré neboli súčasťou klinickej symptomatiky depresie pred nasadením liečby escitalopramom

- podpísal informovaný súhlas pred nasadením trazodónu (na začiatku vizity č. 2), bol vo veku 18 – 65 rokov, bol sexuálne aktívny pred objavením sa depresívnej poruchy, resp. počas liečby, pri zaradení do sledovania nepožíval psychiatrickú komedikáciu (v úvode liečby escitalopramom (1. vizita), do nasadenia trazodónu (2. vizita) mal povolené anxiolytikum a hypnotikum)

Tabuľka 1. Sexuálne dysfunkcie (SD) v liečbe escitalopramom

vedľajší nežiaduci účinok lieku	početnosť	percentuálne vyjadrenie
pokles libida	15	63
erektilná dysfunkcia	3	13
oneskorený orgazmus	2	8
amenorea	2	8
oneskorená ejakulácia	1	4
suchosť slizníc	1	4
spolu	24	100

Graf 1. Vplyv trazodónu na intenzitu SD spôsobených escitalopramom



- netrpel organickou psychickou poruchou, psychotickou poruchou, bipolárnou poruchou, mentálnou retardáciou, nebol závislý od psychotropných látok

Spôsob spracovania dát a štatistika

Pri štatistickom vyhodnotení je *škála sexuálnych dysfunkcií chápaná ako lineárna (kontinuálna) premenná* (vyjadrená v stupňoch od 0 do 3, kde 0 znamená neprítomnosť príznaku, 1 znamená mierny stupeň, 2 stredný stupeň a 3 znamená silný stupeň vyjadrenia SD) a nie ako kategorická (áno/nie). Preto bolo realizované parametrické testovanie signifikantnosti rozdielov 2 meraní u tej istej vzorky pacientov („t-test“ štatistického programu).

Výsledky

Charakteristika súboru – výskumná vzorka mala 20 pacientov, z toho 17 žien a 3 mužov, priemerný vek bol 43,3 roka, najmladší pacient 22 rokov, najstarší 62 rokov.

V sledovanej vzorke 20 pacientov sa po nasadení escitalopramu vyskytlo 24 sexuálnych dysfunkcií, u 4 pacientov boli prítomné súčasne dve dysfunkcie, u ostatných po jednom (tabuľka 1).

Množstvo užívaného trazodónu – 50 mg – 4 pacienti, 100 mg – 9 pacienti, 150 mg – 7 pacienti. Priemerná intenzita (stupeň) sexuálnych dysfunk-

cií spôsobených escitalopramom na škále SD od 0 (neprítomné) do 3 (silné) bola v čase 2. vizity (nasadenia trazodónu) na úrovni 2,63 (SD = 0,49). Stupeň 3 bol zistený u 15 pacientov (63 %) a stupeň 2 bol zistený u 9 pacientov (37 %).

V čase 3. vizity (po mesiaci užívania trazodónu) došlo k zlepšeniu 15 SD (sexuálnych dysfunkcií) (63 %), k úplnému vymiznutiu došlo u 2 SD (8 %) a u siedmich SD nedošlo k významnej zmene (29 %). V celkovom meradle teda došlo k signifikantnému poklesu intenzity SD oproti stavu pred nasadením trazodónu, $t = 5,97^{***}$ ($p < 0,001$). Priemerná intenzita SD po mesiaci adjuvantnej liečby trazodónom bola 1,5 (SD = 0,78).

V čase 4. vizity (po 2 mesiacoch užívania trazodónu) došlo k zlepšeniu 13 SD (62 %), k úplnému vymiznutiu došlo u 6 SD (28 %) a u dvoch SD nedošlo k významnej zmene (10 %). V celkovom meradle teda došlo k signifikantnému poklesu intenzity SD oproti stavu pred nasadením trazodónu $t = 8,57^{***}$ ($p < 0,001$). Priemerná intenzita SD po dvoch mesiacoch užívania trazodónu bola 0,95 (SD = 0,74).

Na konci sledovania, v čase 5. vizity, teda po 3 mesiacoch užívania lieku trazodónu došlo oproti počiatočnému stavu k zlepšeniu 9 SD (47,5 %), k úplnému vymiznutiu došlo u 9 SD (47,5 %) a u jednej SD nedošlo k významnej zmene (5 %), (graf 1). V celkovom meradle teda došlo k signifikantnému poklesu intenzity SD oproti stavu pred nasadením trazodónu $t = 9,13^{***}$

($p < 0,0001$). Priemerná intenzita SD spôsobených escitalopramom po troch mesiacoch užívania trazodónu bola 0,68 (SD = 0,75). Počet SD spôsobených escitalopramom od kontroly ku kontrole klesal z dôvodu postupného drop outu celkovo u 6 pacientov.

Diskusia

Trazodón je predstaviteľom skupiny SARI – sérotonínový antagonista a blokátor spätného vychytávania sérotonínu, čo sú z hľadiska sexuality žiaduce efekty, rovnako ako slabý noradrenergický efekt, oproti nežiaducemu efektu antidopamínergickému, antihistamínovému a blokovaníu alfa 1 receptorov (9). V literatúre bol pri trazodóne opísaný vzostup libida u žien, priapizmus, vrátane klitoridálneho s minimálnou prevalenciou (14, 15, 7). V predmetnom súbore sa priapizmus nevyskytol, ale výrazne dominoval pozitívny vplyv trazodónu na libido u žien, čo môže byť suspektné bias v metodike, nakoľko ovplyvnenie libida je súčasť depresívnej symptomatiky a bolo zohľadnené v inklúzyvých kritériách (neprítomnosť sexuálnych príznakov depresie pri zaraďovaní pacienta do klinického sledovania). Trazodón pôsobí antidepresívne, anxiolyticky a sedatívne, či hypnoticky (7) a indikovaný je tiež na sexuálne dysfunkcie neorganického pôvodu (SPC). Pozitívna skúsenosť liečby depresívneho a úzkostného syndrómu trazodónom s minimálnym výskytom SD bola zachytená v práci Žourkovej a kol. (17), kde sledovali výskyt sexuálnych dysfunkcií pri liečbe SSRI antidepressívami (sertralín, citalopram, escitalopram, paroxetín) a trazodónom. V súbore 77 pacientov liečených trazodónom bol zistený minimálny prejav prevalence antidepresívom navodených SD oproti SSRI resp. skupine zdravej populácie (zníženie libida trazodón spôsobil ešte menej ako v kontrolnej skupine zdravých; porucha erekcie, ejakulácie u mužov, resp. porucha lubrikácie u žien v skupine s trazodónom vôbec nebola zistená; porucha orgazmu bola najnižšia pri podávaní trazodónu, v pomernom zastúpení (0,06) oproti zdravej populácii (0,25), resp. escitalopramu (0,83)). Vyššiu účinnosť trazodónu u mužov so psychogénnou erektilnou dysfunkciou (ED) a vo vyšších dávkach (150 – 200 mg) oproti organickej forme ED a nižšiemu dávkovaniu (50 mg) ukázali tri zo šiestich štúdií v porovnaní benefitu trazodónu a placebo pri liečbe ED, pričom štatisticky významné bol tento efekt zaznamenaný u 2 z týchto 3 štúdií (4), čo je v protiklade so zistením Chianga, ktorý pri dávkovaní 150 – 200 mg v 5-týždňovom sledovaní zaznamenal v súbore 35 pacientov s organickou ED zlepšenie u 68,6 % pacientov s trazodónom oproti 11,4 % zlepšeniu pri podávaní placebo (8). Pre riziko

vzniku sérotonínového syndrómu by sa trazodón nemal podávať spoločne s inhibítormi MAO, SSRI, klomipramínom, buspirónom a ďalšími sérotoninergickými liekmi. Za sérotoninergický účinok trazodónu zodpovedá jeho aktívny metabolit mCPP (m-chlorfenylpiperazín) vo vysokých dávkach (2, 7), preto v skúmanom súbore bola snaha znížiť možné riziko sérotonínového syndrómu citlivou titráciou a celkovým nižším dávkovaním trazodónu (dávka trazodónu – 50 mg – 4 pacienti, 100 mg – 9 pacienti, 150 mg – 7 pacienti). Z rovnakého dôvodu rizika sérotonínového syndrómu bolo prístupné aj k skorému prerušeniu podávania trazodónu aj pri podozrení na túto komplikáciu liečby (6-krát drop out v našom súbore a neforsírovanie terapie trazodónom). Z údajov rakúskych kolegov došlo k prerušeniu liečby počas 2-týždňovej titrácie liečby trazodónom u 3,7 % z 518 depresívnych pacientov z dôvodov chýbania účinku lieku, prerušili liečbu 7, pre intoleranciu a vedľajší účinok trazodónu – 5, pre akútne zhoršenie depresie 2, pre vymiznutie depresívnej symptomatiky 3 pacienti; po 2 týždňoch liečby malo 17 % pacientov vedľajšie účinky, ale po 6 týždňoch liečby klesla početnosť vedľajších účinkov na 8 % (13). Počas aktuálnej liečby pacientov escitalopramom a po nasadení trazodónu sa objavili celkové nežiaduce účinky – nauzea, závraty, sedácia, nervozita, podráždenie, ktoré korelujú so súhrnom nežiaducich účinkov jednak escitalopramu, tak aj trazodónu, a sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Podobné pozitívne účinky na liečbu SSRI indukovaných sexuálnych dysfunkcií má bupropión, Clayton v placebom kontrolovanej štúdií s 55 pacientmi zistila, že pridaním bupropiónu SR (150 mg) k liečbe SSRI došlo k zlepšeniu sexuálnej dysfunkcie u pacientov (sexuálnej chuti, frekvencie sexuálnych aktivít) v porovnaní s placebom (3). K obdobnému nálezu a zlepšeniu 66 % SSRI navodených sexuálnych dysfunkcií pomocou bupropiónu SR bolo dokumentované na vzorke 47 pacientov Ashtonom (1).

Záver

V trojmesačnom sledovaní adjuvantnej liečby trazodónom sa potvrdil pozitívny vplyv na redukciu sexuálnych dysfunkcií vzniknutých užívaním escitalopramu v liečbe depresie. Limitom výsledkov tohto klinického sledovania môže byť zo strany metodickej – veľkosť súboru, „nehomogénnosť“ sledovaných SD, chýbajúce zaslepenie štúdie a kontrolný súbor pacientov, dĺžka liečby escitalopramom pred zaradením trazodónu a možnou spontánnou redukcíou SD aj bez prídavného trazodónu v liečbe. Podávanie trazodónu v tejto indikácii by mohlo byť súčasťou

portfólia terapeutických postupov v manažmente liečby depresie escitalopramom pri objavení sa sexuálnych vedľajších účinkov. Opatrnosť v jeho podávaní vyplýva z jeho dvojitého sérotonínového účinku a rizika vzniku sérotonínového syndrómu pri spoločnom podávaní so SSRI.

Literatúra

1. Ashton AK, Hamer R, Rosen RC. Serotonin reuptake inhibitor induced sexual dysfunction and its treatment: a large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther.* 1997; 23: 165–75.
2. Caccia S, Ballabio M, Samanin R, Zanini MG, Garattini S. (-)-m-Chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone. *J. Pharm. Pharmacol.* 1981; 33: 477.
3. Clayton AH, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bupropion SR as an Antidote for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induce Sexual Dysfunction. *Clin Psychiatry.* 2004; 65: 62–67.
4. Fink HA, et al. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2003; 92: 441–446.
5. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 1577–89.
6. Hartman U. Depression and sexual dysfunction. In: *jmhg Vol. 4, No 1, March 2007:* 18–25.
7. Höschl C, Libiger J, Švestka J. *Psychiatrie. TIGIS* 2004: 716.
8. Chiang PH, et al. The role of trazodone in the treatment of erectile dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci.* 1997; 10: 287–294.
9. Maršálek M. Sexuální dysfunkce při léčbě antidepressiv. *Psychiatrie pro praxi* 2003; 3: 94–100.
10. Montejo AL, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 (Suppl 3): 10–21.
11. Nurnberg HG, Hensley PL, Lauriello J. Sildenafil in the treatment of sexual dysfunction induced by selective serotonin reuptake inhibitors: An overview. *CNS Drugs* 2000; 13: 321–35.
12. Rosen RC, Marin H. Prevalence of Antidepressant-Associated Erectile Dysfunction. In: *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (suppl 10): 5–10.
13. Saletu-Zyhlarz GM, et al. Confirmation of the Neurophysiologically Predicted Therapeutic Effects of Trazodone on Its Target Symptoms Depression, Anxiety and Insomnia by Postmarketing Clinical Studies with a Controlled-Release Formulation in Depressed Outpatients. *Neuropsychobiology* 2008; 48: 194–208.
14. Tejada IS, et al. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *The Journal of Urology.* 1991; 145: 60–64.
15. Umit K, et al. The efficacy of anti-serotonergic agents in the treatment of erectile dysfunction. *The Journal of Urology.* 1994; 152: 407–409.
16. Žourková A. Deprese, anxieta, antidepressiva a sexuální dysfunkce. In: *Referátový výběr z Psychiatrie speciál – I/2007:* 16–19.
17. Žourková A, et al. Liší se často předepisovaná antidepressiva ve výskytu sexuálních dysfunkcí? (naturalistická studie). In: *Nemocná duše – nemocný mozek: Klinická zkušenost a fakta.* Raboch J, Zrzavecká I, Doubek P (eds). Galén: Praha, 2006: 277–280.

MUDr. Andrej Smetánka

Psychiatrická a sexuologická ambulancia

J. Kráľa 41, 972 01 Bojnice

psychiatria.smetanka@gmail.com

