

VLIV ANTIEPILEPTIK NA SEXUÁLNÍ FUNKCE

MUDr. Klára Látalová, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Pidrmán, Ph.D.

Klinika psychiatrie LF UP, Olomouc

Sexuální dysfunkce mohou být nepříjemným, nežádoucím efektem při léčbě antiepileptiky. Dle klinických zkušeností se zdá, že tyto nežádoucí účinky jsou poměrně časté. Nicméně neexistuje dostatek kontrolovaných studií, které by stanovily přesnější míru výskytu sexuálních dysfunkcí u jednotlivých antiepileptik. Ukazuje se, že některá antiepileptika mají přímý vliv na hladiny pohlavních hormonů, jiná spíše ovlivňují sexuální chování. Terapie sexuálních dysfunkcí vyvolané antiepileptiky ponejvíce čerpá z údajů kazuistik, nebo malých nekontrolovaných sledování a neexistují pro ni závazné postupy.

Klíčová slova: sexuální dysfunkce, antiepileptika, léčba sexuálních dysfunkcí.

Neurol. pro praxi, 2007; (8)6: 360–362

Seznam zkratk

SD – sexuální dysfunkce

SES – the sexuality experience scale

SHBG – sexual hormone binding globuline

Úvod

Antiepileptika jsou užívána při léčbě různých forem epilepsií, dále při léčbě neuropatických, neurologických a centrálních bolestí. V psychiatrii mají své nezastupitelné místo při léčbě afektivních poruch jako dlouhodobé stabilizátory nálady. Těžištěm antiepileptik je stále především léčba pacientů s epilepsií.

Při léčbě epilepsie jsou na pacienty kladeny poměrně vysoké nároky na spolupráci (úprava denního režimu, omezení některých aktivit apod). Nutností bývá pravidelná a většinou i dlouhodobá medikace. Vysoká compliance, tak jako u většiny jiných chronických onemocnění, je podmínkou kvalitní a efektivní léčby. Na druhé straně antiepileptika mohou vykazovat některé nežádoucí účinky, z nichž SD jsou závažnou a neprávem podhodnocovanou či dokonce opomíjenou problematikou. Vznik SD při terapii antiepileptiky může mít za následek sníženou adhezi k medikaci a být příčinou neúspěšné léčby.

Je známo, že SD se u pacientů trpících různými formami epilepsie vyskytují poměrně často. Otázkou zůstává, do jaké míry jsou za tento fakt odpověd-

ná antiepileptika. Některá z nich mají zcela zřejmý škodlivý vliv na sexuální a reprodukční funkce. Na druhé straně snížení sexuálních funkcí může být ovlivněno epilepsií a jinými faktory, nemusí souviset pouze s léčbou antiepileptiky. Přesnější stanovení příčiny SD komplikuje i fakt, že pacienti s epilepsií často trpí přidruženými chorobami, především interními a psychiatrickými.

Vliv antiepileptik na vznik sexuální dysfunkce

Antiepileptika ovlivňují řadu neuromodulačních systémů centrálního nervového systému. Nepřímo tak mohou měnit hladiny hormonů, které regulují sexuální funkce. Zásahem do funkce jaterního systému cytochromu P 450 anebo indukci tvorby globulinové frakce – SHBG ovlivňují sérové koncentrace hormonů v cílových tkáních (2, 5, 15). Přehled sexuálních dysfunkcí uvádí tabulka 1.

Přehled vybraných farmakokinetických parametrů jednotlivých antiepileptik podává tabulka 2.

Jak již bylo výše zmíněno, data o SD vyvolané antiepileptiky lze získat poměrně složitě. Přesnější odhady bychom získali srovnáním souborů pacientů s epilepsií, kteří jsou léčeni antiepileptiky se soubory pacientů s epilepsií, kteří antiepileptika nikdy neužívali. Z etických důvodů však takové studie nebudou asi nikdy realizovány.

Údaje o SD vyvolaných antiepileptiky vycházejí z několika studií se staršími antiepileptiky a z kazuistik antiepileptik novějších. Jedna starší, multicentrická, dvojité slepé studie srovnávala čtyři antiepileptika – karbamazepin, fenobarbital, fenytoin a primidon – u parciálních a sekundárně generalizovaných záchvatů, byla také zaměřena na sledování různých vedlejších účinků, včetně SD (12). Frekvence SD v této studii uvádí tabulka 3.

Závěry jiné studie nenašly pozitivní korelaci mezi výsledky sebehodnotících škál sexuální aktivity, touhy, dávky a počtem užívaných antiepileptik (10). V jedné zajímavé studii bylo sledováno 195 žen s epilepsií (159 léčeno antiepileptikem, 36 bez

Tabulka 1. Rozdělení sexuálních dysfunkcí dle MKN – 10*

Poruchy sexuální touhy	snížená sexuální apetence nechuť (averze) k sexuální aktivitě
Poruchy sexuálního vzrušení	selhávání ženského sexuálního vzrušení mužská erektilní porucha
Poruchy orgazmu	porucha orgazmu u žen porucha mužského orgazmu předčasná ejakulace
Sexuální poruchy související s bolestí	vaginismus dyspareunie
Sexuální dysfunkce způsobené somatickým postižením	

*MKN – mezinárodní klasifikace nemocí

Tabulka 2. Přehled vybraných farmakokinetických parametrů antiepileptik (upraveno dle Zárubová J. Epilepsie – současné možnosti farmakoterapie. Remedica, 1999.)

Léčivo	Udržovací dávka/den pro dospělý (mg)	Biologický eliminací polčas (h)	Vazba na plazmatické bílkoviny (%)	Ovlivnění cytochromu P450	Indukce tvorby SHBG
acetazolamid	250–1 000	4–8	70–90		?
etosuximid	500–1 500	30–55	> 5		?
felbamát	2 400–3 600	11–23	25		?
fenobarbital	50–300	46–146	30–60	+	+
fenytoin	300–400	12–22	90	+	+
gabapentin	1 200–3 600	4–7	5		0
karbamazepin	600–1 600	4–25	68–80	+	+
klonazepam	0,5–5	18–50	85		+
levetiracetam	500–4 000	18–20	60–80		?
lamotrigin	200–400	12–60	55		?
primidon	500–750	8–22	0–20	+	+
sultiam	600–1 200		30		?
tiagabin	30–60	3–13	95		?
topiramát	200–400	19–25	9–17		?
valproát	1 000–2 100	15–20	80–90	–	0
vigabatrin	2 000–3 000	5–7	5		0

+ indukce jaterního systému cytochromu P 450

– inhibice jaterního systému cytochromu P 450

Tabulka 3. Odhady frekvence SD při léčbě vybranými antiepileptiky*

Léčivo	Frekvence SD (%)
Karbamazepin	13
Fenobarbital	16
Fenytoin	11
Primidon	22

*Mattson, Cramer, Collins et al; 1985

antiepileptik) a porovnáno s 48 zdravými kontrolami. Všechny ženy vyplňovaly dotazník SES – stupnice sexuálních zkušeností, který byl rozdělen do čtyř hlavních oddílů:

(SES 1) The Sexual Morality Scale – stupnice sexuálních mravních zásad,

(SES 2) The Psychosexual Stimulation Scale – stupnice psychosociální stimulace,

(SES 3) The Sexual Motivation Scale – stupnice sexuální motivace,

(SES 4) The Attraction to Marriage Scale – stupnice sňatkové atraktivity. Dále byly měřeny hladiny celkového a volného testosteronu a hladiny SHBG. Ženy léčené antiepileptiky měly signifikantně vyšší hodnoty v SES 1 a v SES 2 než kontroly, což by nasvědčovalo tomu, že mají sklon k přísnější sexuální morálce, jsou méně otevřené k psychosexuální motivaci a hodnotí své orgazmy jako méně uspokojivé, což může souviset s menším sebevědomím. Ženy léčené antiepileptiky měly signifikantně vyšší hladinu celkového testosteronu a SHBG než ženy bez antiepileptik. Naproti tomu u všech tří skupin nebyly shledány rozdíly v hladinách volného testosteronu. U všech tří skupin nebyl nalezen signifikantní vztah mezi hladinami volného testosteronu, intenzitou pohlavní touhy a uspokojení z pohlavního styku. Zajímavým výsledkem bylo, že ženy léčené antiepileptiky, které měly stálého partnera, vykazovaly stejnou intenzitu pohlavní touhy a uspokojení z pohlavního styku jako neléčené kontroly (14). Další studie sledovala vliv antiepileptik na sexuální aktivitu a hladiny pohlavních hormonů u mužů. Do studie bylo zařazeno celkem 150 mužů s epilepsií (118 léčeno antiepileptikem, 32 bez léčby) a 33 zdravých kontrol. Výsledky ve stupnicích SES u mužů s antiepileptiky svědčily o přísnější sexuální morálce a větším uspokojení v manželství/vztahu než u kontrol a neléčených. Muži, kteří měli stabilní sexuální partnerku, se nejvíce jako hyposexuální. Pacienti léčení karbamazepinem měli vyšší hladiny SHBG a nižší hladiny androsteronu než kontroly, neléčení pacienti a pacienti na monoterapii valproátem. Pacienti na monoterapii fenytoinem měli také signifikantně vyšší hladiny SHBG a celkového testosteronu a nižší hladiny androsteronu. Změny hladin pohlavních hormonů při monoterapii valproátem nebyly signifikantní. Výsledky zdůrazňují skutečnost, že vliv antiepileptik na sexuální funkci je přísně individuální,

Tabulka 4. Obecné strategie pro léčbu SD (upraveno dle Penovich, 2000)

Lékař	Pacient
zhodnocení sexuálního fungování na začátku léčby	aktivní pohyb a zdravý životní styl
povzbuzování, empatie	omezení psychosociálních stresorů
monoterapie, je-li možná	účast na psychoedukaci
vyloučení jiných možných příčin SD (např. kouření)	
výběr antiepileptika s nízkou frekvencí SD	
výběr alternativních strategií pro SD psychoterapie, sex. terapie	
převod na jiné antiepileptikum	

Tabulka 5. Možnosti farmakologické intervence u nejčastějších typů SD vyvolaných antiepileptiky

Selhávání ženského genitálního vzrušení	bupropion, testosteron, estrogeny
Mužská erektilní porucha	sildenafil, tadalafil, vardenafil, apomorfín, yohinbin, androgeny
Porucha orgazmu u žen	záměna antidepresiva na moclobemid, mirtazapin, přidání buspironu event. trazodonu
Porucha mužského orgazmu	yohinbin, dopaminergika

odvislý od dalších okolností, zejména psychosociálních – existence stálého sexuálního partnera, život v partnerském svazku apod. U mužů pokles hladin androgenů nevede nezbytně k poklesu nebo ztrátě libida (17).

SD při terapii novějšími antiepileptiky popisuje několik kazuistik. Dvě kazuistiky popsaly anorgazmii u pacientek s epilepsií léčených gabapentinem, v jednom případě tato porucha zmizela po změně na kyselinu valproovou (3, 7). Naproti tomu soubor tří kazuistik popisuje případy pacientů léčených kombinací různých antiepileptik (karbamazepin, fenytoin, gabapentin, valproát), jejichž SD (impotence, anorgazmie) vymizely po změně na lamotrigin nebo po přidání lamotriginu k původní léčbě (8).

Benzodiazepiny jsou také někdy využívány k léčbě epilepsie, bývají uváděny ve spojitosti s SD (porucha orgazmu, porucha ejakulace, porucha erekce). Důkazy pro tato tvrzení jsou velmi vzácná, zahrnují pouze několik kazuistik, kontrolované studie neexistují (12).

Léčba SD vzniklých při terapii antiepileptiky

Jestliže víme málo o četnosti SD při terapii antiepileptiky, ještě méně toho víme o jejich léčbě. Užitečné by mohlo být podrobné zhodnocení sexuálních funkcí před nastartováním léčby, zvláště v případech, kdy epilepsie může být spojena s hyposexuální (13, 19). Některá dřívější doporučení pro léčbu SD jsou dnes překonaná a kontraindikovaná. Týká se to zejména strategie tzv. „lékových prázdnin“, redukce dávky antiepileptika či jeho vysazení.

Diferenciální diagnóza

Základní je odlišení SD vyvolaných farmaky od SD vyvolaných například komorbidní depresí, úzkostnou poruchou, interním onemocněním, hormonální dysbalancí apod. Na místě je pečlivá diferenciální diagnostika založená na mezioborové spo-

lupráci neurologů, urologů, gynekologů, sexuologů popř. endokrinologů.

Monoterapie

Několik studií nasvědčuje tomu, že monoterapie je z hlediska výskytu SD výhodnější a je spojena s menším ovlivněním hladin pohlavních hormonů, čili terapie co nejmenším, ale ještě účinným množstvím antiepileptik může být prospěšná. Nemáme k dispozici žádná solidní data týkající se plánování sexuální aktivity (např. pohlavní styk před užitím denní dávky) a data o pravděpodobnosti spontánní remise. Monoterapie antiepileptikem zatíženého nejmenší pravděpodobností SD se zatím jeví jako nejrozsudnější řešení.

Změna antiepileptika nebo racionální polyterapie

Slibnou cestou by mohla být změna staršího antiepileptika (induktoru P450) za antiepileptikum, které není induktorem P450, např. valproát nebo nová antiepileptika (11). Valproát v porovnání s antiepileptiky – induktory neovlivňuje hladiny SHBG a hladiny pohlavních hormonů (2). Na druhé straně dlouhodobá terapie valproátem může být spojena s jinými nežádoucími účinky, např. s vyšším rizikem rozvoje syndromu polycystických ovárií, amenorheou nebo otoky dolních končetin (1, 9). Převod na lamotrigin nebo přidání lamotriginu se ukazuje dle některých zpráv jako slibné (8, 16). Nicméně chybí kvalitní, ověřená studie.

Jiné nefarmakogenní možnosti

Některí autoři doporučují psychoterapii behaviorálního směru nebo sexuální terapii (18).

Jelikož je epilepsie onemocněním s velkým psychosociálním dopadem (pacienti mívají problémy v partnerství a v mezilidských vztazích) bývá účinná dlouhodobější psychotherapeutická intervence (11).

Obecné strategie pro léčbu SD spojené s léčbou antiepileptiky jsou uvedena v tabulce 4.

Jiné farmakologické možnosti

Přehled možností farmakologické intervence uvádí tabulka u nejčastějších typů SD vyvolaných antiepileptiky uvádí tabulka 5.

Závěr

Vznik SD jako vedlejší účinek medikace může mít negativní dopad na compliance. Může vytvářet pacientům potíže v intimních vztazích a nepříznivě ovlivňovat kvalitu života. Terapie SD jako nežádoucí-

ho vedlejšího účinku antiepileptik je možná, ale není snadná, protože korigující léčebný zásah nemusí být optimální z hlediska kompenzace epilepsie.

Sexuální dysfunkce mohou být značnou nevýhodou terapie antiepileptiky, mít nepříznivý vliv na pacientovo sebehodnocení, intimní vztahy a kvalitu života. Přesné četnosti výskytu a mechanismy jejich vzniku neznáme. Starší antiepileptika s výjimkou valproátu ovlivňují hladiny pohlavních hormonů. Mechanismus SD, které jsou anekdoticky publikované u některých nových antiepileptik, je velmi pravděpodobně odlišný. Faktorem, který komplikuje stanovení míry SD je hyposexualita,

kteřá může být součástí epilepsie jako takové. Terapie SD způsobených antiepileptiky není dostatečně prozkoumána a neexistují pro ni závazné návody. Nejvýhodnější strategií se aktuálně jeví, pokud je to možné, terapie jedním antiepileptikem, výběr antiepileptika s nejmenším vlivem na hladiny pohlavních hormonů nebo převod na antiepileptikum s teoreticky nejnižší frekvencí SD.

MUDr. Klára Látalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie LF UP a FN

I. P. Pavlova 12, 775 20 Olomouc

e-mail: klaralat@centrum.cz

Literatura

1. Bilo L, Meo R, Valentino R, Buscaino GA, Striano S, Nappi C. Abnormal pattern of luteinizing hormone pulsatility in women with epilepsy. *Fertil Steril* 1991; 55: 705–711.
2. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Neurol Metab* 2001; 86: 2950–2956.
3. Clark JD, Elliot J. Gabapentin-induced anorgasmia. *Neurology* 1999; 53: 2209.
4. Duncan S, Blacklaw J, Beastall GH, Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy and sexual function in men with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 197–204.
5. Drislane FW, Coleman AE, Schomer DL et al. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in women with epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 306–310.
6. Erfurth A, Amann B, Grunze H. Female genital disorder as adverse symptom of lamotrigine treatment. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 200–201.
7. Grant AC, Oh H. Gabapentin-induced anorgasmia in women. *Am J Psych* 2002; 159: 1247.
8. Husain AM, Carwil ST, Miller PP, Radtke RA. Improved sexual function in three men taking lamotrigine for epilepsy. *South Med J* 200; 93: 335–336.
9. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllala VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383–1388.
10. Jensen P, Jensen SB, Sorensen PS et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients. *Arch Sex Neurobiol* 1990; 19: 1–14.
11. Lambert MV. Seizures, hormones, and sexuality. *Seizure* 2001; 10: 319–340.
12. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145–151.
13. Morrell MJ. Sexual dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(Suppl): S38–S45.
14. Morrell MJ, Guldner GT – Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia*, 1996; 37: 1204–1210.
15. Penovich PE. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. *Epilepsia*, 2000; 41(Suppl 2): S53–S61.
16. Pimentel J. Current issues on epileptic women. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 865–872.
17. Rattya J, Turka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbamazepine in men with epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 31–36.
18. Segraves RT, Balon R. The impact of anticonvulsants on sexual function. *Sexual pharmacology – fast facts*. W.W. Norton & Company, Inc. 2003; 157–168.
19. Sorensen AS, Bowling TG. Personality and epilepsy: new evidence for a relationship? A review. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 369–383.