

# Farmakologiczne możliwości leczenia zaburzeń libido

## Pharmacological treatment options for libido disorders

Marek Krzystanek<sup>1</sup>, Robert Krysiak<sup>2</sup>, Adam Chabrzyk<sup>3</sup>, Artur Pałasz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Oddział Psychiatryczny, Nowy Szpital w Olkuszu

<sup>4</sup>Zakład Histologii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Psychiatria Spersonalizowana 2022; 1(1): 1–8

### Streszczenie

Zaburzenia seksualne związane z cyklem reakcji seksualnej są częstym problemem w populacji ogólnej. Przyczyny zaburzeń seksualnych mogą być różne i złożone, podobnie jak ich leczenie. Podstawą prawidłowych funkcji seksualnych jest brak patologii w budowie i funkcjonowaniu części układu nerwowego związanych z reakcją seksualną i w narządach płciowych, prawidłowa czynność gonad z prawidłowym stężeniem estrogenów, progesteronu i testosteronu oraz brak zaburzeń somatycznych, psychologicznych i psychiatrycznych, mogących zakłócać funkcje seksualne, albo jak w przypadku problemów medycznych – konieczność stosowania leków z objawami niepożądanymi w postaci zaburzeń seksualnych. W leczeniu zaburzeń seksualnych możliwe są różne strategie, obejmujące psychoterapię, farmakoterapię/hormonoterapię, modyfikację leczenia farmakologicznego powodującego objawy niepożądane w postaci dysfunkcji seksualnych lub metody zabiegowe. Autorzy dokonali przeglądu badań klinicznych, poszukując danych dotyczących farmakologicznego leczenia zaburzeń pożądania. W aspekcie farmakologicznego leczenia zaburzeń pożądania większość badań ma charakter opisów przypadków, serii przypadków i badań przeprowadzonych na małych grupach osób. Farmakologiczne leczenie zaburzeń pożądania powinno być zarezerwowane do leczenia pierwotnych zaburzeń seksualnych albo wspomagającego leczenia psychogennych i somatogennych zaburzeń. Leczenie w każdym przypadku wymaga personalizacji, a w sytuacji braku poprawy podejmowania kolejnych prób z wykorzystaniem dostępnych danych z publikacji klinicznych.

**Słowa kluczowe:** farmakoterapia, seksuologia, zaburzenia pożądania seksualnego.

### Abstract

Sexual dysfunction related to the sexual response cycle is a common problem in the general population. The causes of sexual dysfunction can be varied and complex, and so can be their treatment. The condition of normal sexual function is the lack of pathologies in the structure and functioning of the nervous system related to the sexual reaction and in the genital organs, proper gonadal function with the correct concentration of estrogens, progesterone and testosterone, and the absence of somatic, psychological and psychiatric disorders that may interfere with sexual functions, or, as in the case of medical problems, the use of drugs with side effects in the form of sexual dysfunction. Various strategies are possible in the treatment of psychiatric disorders, including psychotherapy, pharmacotherapy/hormone therapy, modification of pharmacological treatment causing adverse effects of sexual dysfunction, or surgical methods. The authors reviewed clinical trials for data on pharmacological treatment of desire dysfunction. In the aspect of pharmacological treatment of libido dysfunction, most studies are in the form of case reports, case series and studies conducted on small groups of people. Pharmacological treatment of libido dysfunction should be reserved for the treatment of primary sexual dysfunction or the adjunctive therapy of psychogenic and somatogenic dysfunction. Treatment in each case requires personalization, and in the event of no improvement, subsequent attempts using available data from clinical publications.

**Key words:** pharmacotherapy, sexology, sexual desire disorders.

### Autor do korespondencji:

prof. Marek Krzystanek, Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Ziołowa 45, 40-635 Katowice, tel./faks: +32 205 92 60, e-mail: m.krzystanek@sum.edu.pl

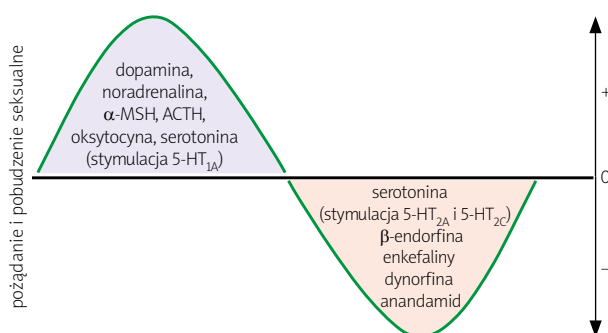
## Wstęp

Współczesnej seksuologii udało się opisać fizjologiczny, liniowy wzorec reakcji seksualnej człowieka, będący podstawą do opisu nieprawidłowości pojawiających się w przebiegu stosunku. Według tego modelu reakcja seksualna przebiega u kobiet i mężczyzn bez zaburzeń seksualnych przez kolejne fazy pożądania, podniecenia, plateau, orgazmu i odprężenia. Linearny model reakcji seksualnej nie został dotąd sfalsyfikowany i jest nadal podstawą do opisywania zaburzeń seksualnych człowieka, jako odchyleń od tej fizjologii [1, 2].

W linearnym modelu zaburzeń seksualnych kluczowe wydaje się pożądanie seksualne. W odniesieniu do pożądania seksualnego, obecnie rozróżnia się dwa jego rodzaje: spontaniczne i reaktywne, przy czym pożądanie u mężczyzn może nie występować albo jest tożsame z uświadamianym podnieceniem seksualnym [3]. Brak pożądania (lub pożądania utożsamianego z podnieceniem) uniemożliwia fizyczną reakcję podniecenia i odbycie stosunku seksualnego.

Przyczyny zaburzeń pożądania są złożone i mogą mieć charakter psychologiczny i/lub somatyczny. W leczeniu tych zaburzeń możliwe są różne strategie, obejmujące psychoterapię, farmakoterapię/hormonoterapię, modyfikację leczenia powodującego objawy niepożądane w postaci dysfunkcji seksualnych lub metody zabiegowe.

Celem niniejszego artykułu jest z jednej strony przedstawienie biologicznych uwarunkowań pożądania, a z drugiej – omówienie dostępnych doniesień na temat możliwości farmakologicznej korekcji zaburzeń libido. Informacje te mogą mieć praktyczne znaczenie dla lekarzy szukających farmakologicznych sposobów poprawy libido u kobiet i mężczyzn.



**Rycina 1.** Zestawienie najważniejszych endogennych czynników stymulujących oraz hamujących pożądanie i pobudzenie seksualne

## Biologiczne uwarunkowania libido

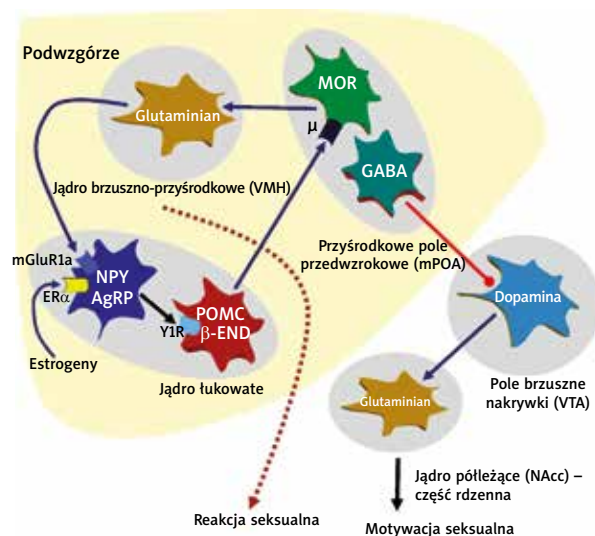
Libido jest złożoną funkcją seksualną, na którą wpływają czynniki psychologiczne i biologiczne. Neurofizjologiczne tło zaburzeń pożądania stanowią przede wszystkim dysfunkcje układu nagrody, a w szczególności budujących go struktur układu mezolimbicznego. Wchodzące w jego skład szlaki regulatorowe kontrolowane są przez neurony układu serotonergicznego i noradrenergicznego, syntezowane miejscowo i obwodowo hormony neuropeptydowe, u kobiet przez estrogeny i progesteron, u mężczyzn natomiast przez poziom testosteronu. Liczne badania podstawowe oparte na modelach zwierzęcych oraz obserwacje kliniczne umożliwiły identyfikację endogennych czynników pobudzających i hamujących reakcje seksualne (rycina 1).

Inicjujące stan pożądania neurony dopaminergiczne systemu mezolimbicznego zlokalizowane są w polu brzusznej nakrywki (VTA), skąd oddają swe projekcje do szeregu struktur podkorowych, w szczególności do ciała migdałowatego i jądra półleżącego. Istotną rolę w generowaniu reakcji seksualnych przypisuje się również neuronom dopaminergicznym warstwy niepewnej (*zona incerta*), których aksony docierają do przyśrodkowego pola przedwzrokowego podwzgórza (mPOA). Efektem selektywnego zniszczenia zarówno mPOA, jak i jądra półleżącego w mózgu szczura jest daleko idąca redukcja zachowań seksualnych [4]. Rola dopaminy w inicjowaniu pobudzenia seksualnego leży u podstaw wpływu leków neuropsychiatrycznych na stan pożądania u ludzi. Przykładowo L-DOPA (3,4-dihydroksy-L-fenylalanina) wykazuje działanie stymulujące reakcje seksualne, które może być wygaszane działaniem nieselektywnych antagonistów receptorów dopaminergicznych. W związku z tym współcześnie stosowane leki antypsychotyczne, będące w większości antagonistami transmisji dopaminowej, mogą zaburzać szeroko rozumianą aktywność seksualną obserwowaną zarówno w modelach zwierzęcych, jak i w badaniach klinicznych. Niewykluczone, że kluczową rolę w dopaminergicznym stymulowaniu seksualnej u zwierząt może odgrywać ilościowy stosunek receptorów D<sub>1</sub> względem D<sub>2</sub> w obszarze mPOA. Zgodnie z tym modelem, aktywacja receptora D<sub>1</sub> wyzwała psychiczne składowe pożądania, natomiast stymulacja receptora D<sub>2</sub> związana jest raczej czynnością wykonawczą układu pociowego [5]. Szlaki noradrenergiczne mózgowia, których głównym źródłem są neurony miejsca sinawego (*locus coeruleus*) pnia mózgu, inicjują pobudzenie seksualne i podtrzymują

je drogą stymulacji układu współczulnego. Oddają one liczne projekcje zaopatrujące podwzgórze, układ limbiczny i pewne okolice kory nowej. Agoniści receptora  $\alpha_2$ , jak klonidyna, zmniejszają uwalnianie neurotransmitera, czego efektem jest depresja układu współczulnego i obniżenie wrażliwości na bodźce o charakterze erotycznym [6], antagoniści natomiast, m.in. johimbina, wywołują efekt przeciwny, dlatego bywają niekiedy stosowane jako stymulanty seksualne. Inhibitory syntezy noradrenaliny, np. dietylodio-karbaminian, wyciszają przejawy podniecenia seksualnego u zwierząt. Neurohormonem włączonym w ośrodkowe mechanizmy generowania podniecenia seksualnego jest również oksytocyna, nonapeptyd syntezowany w wielkokomórkowych jądrach neurosekrecyjnych podwzgórza. Iniekcja oksytocyny do mPOA lub jądra brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza (VMH) szczurów powoduje w przypadku samic wzmożenie behawioralnych efektów pobudzenia seksualnego (lordoza), natomiast u samców stymuluje erekcję [7]. Stymulacja receptorów dopaminergicznych  $D_1$  w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) powoduje zarówno uwolnienie oksytocyny, jak i wzrost poziomu dopaminy w jądrze półleżącym, co sugeruje obecność zależnego od oksytocyny systemu integrującego podwzgórzowy i mezolimbiczny szlak dopaminergiczny [8]. Kolejnymi neuropeptydami wyzwalającymi stan pożądania i pobudzenia seksualnego są dwie pochodne proopiomelanokortyny (POMC): adrenokortykotropina (ACTH) oraz melantropina ( $\alpha$ -MSH), których cząsteczki wiążą się ze swoistymi receptorami melanokortynowymi  $MC_3$  i  $MC_4$  licznych neuronów podwzgórza i układu limbicznego [9]. Źródłem melankortyn są neurony jądra łukowatego podwzgórza, oddające liczne rozproszone projekcje zarówno do struktur sąsiadujących, jak i odległych, w tym układu limbicznego, śródmózgowia i pnia mózgu. Neurony te wykazują wrażliwość na steroidy, zaobserwowano bowiem podwyższenie poziomu  $\alpha$ -MSH w podwzgórzu samic szczurzych po podaniu estradiolu [10]. Farmakomodulacja receptorów melanokortynowych (MCRs) wydaje się niezwykle obiecującą strategią terapeutyczną w zaburzeniach seksualnych.

Kluczową rolę w hamowaniu stanu pożądania odgrywają szlaki serotoninerdyczne biorące swój początek w śródmózgowiowych jądrach szwu (*nuclei raphe*). Aksony opuszczające tę strukturę docierają do licznych okolic ośrodkowego układu nerwowego (OUN): kresomózgowia, podwzgórza, układu limbicznego, hipokampa, pnia mózgu oraz eferentnie do rdzenia kręgowego, gdzie zaopatrują autonomiczne

ośrodki w lędźwiowej i krzyżowej części rdzenia kręgowego, kontrolujące odruchy genitalne. Co warte podkreślenia, serotonina hamuje funkcje seksualne drogą stymulacji receptorów  $5-HT_{2A}$  i  $5-HT_{2C}$ , efektem aktywacji autoreceptorów  $5-HT_{1A}$  jest natomiast wzrost pożądania i redukcja uwalniania neurotransmitera do szczeliny synaptycznej [11]. Neurotoksyczne uszkodzenie zstępujących dróg serotoninerdycznych rdzenia kręgowego silnie pobudza erekcję, co sugeruje, że odruch wzrodu jest stale tonicznie hamowany przez te szlaki [12]. Istotne opóźnienie ejakulacji oraz anorgazmia to efekty bardzo często obserwowane u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs). Zjawiska te mogą być, przynajmniej częściowo, odwrócone przez podanie oksytocyny. Szczury poddane działaniu DOI (2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina), antagonisty receptorów  $5-HT_{1C}$  i  $5-HT_2$ , manifestowały zahamowaną aktywność seksualną [13]. Zastosowanie psychoaktywnego agonisty receptorów  $5-HT_{1C}$  i  $5-HT_2$  – TFMPP (3-trifluorometylofenylo-piperazyna) – powodowało zniesienie odruchów kopulacyjnych u samców królików. Ważnymi inhibitorami pobudzenia seksualnego są endogenne peptydy opioidowe, zarówno pochodne POMC, takie jak  $\beta$ -endorfin ( $\beta$ -END), jak i proenkefaliny (Met- i Leu-enkefalina) oraz prodynorfiny (dynorfiny A i B), manifestujące zróżnicowane powinowactwo do receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Głównym źródłem opioidów są neurony POMC jądra łukowatego podwzgórza wysyłające liczne projekcje do kresomózgowia, śródmózgowia, pola brzuszego nakrywki, jąder półleżących i prążkowie. Podanie agonistów receptora opioidowego  $\mu$  do przyśrodkowego mPOA lub VMH podwzgórza hamuje zachowania seksualne szczurów [14]. Prawdopodobnie uwolnienie opioidów w mPOA aktywuje układ nagrody i jest czynnikiem generującym stan refrakcji seksualnej [15]. Z odmienną sytuacją mamy do czynienia w przypadku VTA, gdzie uwolnienie opioidów pociąga za sobą stymulację aktywności seksualnej, a celowana infuzja morfiny lub dynorfiny do tej okolicy wyzwała szereg behawioralnych symptomów pobudzenia seksualnego u szczurów obydwu płci [16]. Dokomorowa iniekcja agonistów receptora  $\delta$  skutkuje uaktywnieniem szeregu zachowań seksualnych, natomiast iniekcja do mPOA wywołuje efekt przeciwny [17]. Substancjami wygaszającymi aktywność seksualną są również endogenne kanabinoidy, m.in. anandamid (arachidonyloetanoloamina, AEA) czy 2-arachidonyloglicerol (2-AG), działające za pośrednictwem receptora kanabinoidowego typu 1 (CB1) obecnego w licznych strukturach podwzgórza i układu limbicznego. Najwyższe



**Rycina 2.** Schemat podwzgórzowo-limbicznych mechanizmów kontrolujących żeńskie reakcje seksualne. Estradiol aktywuje receptory ER $\alpha$  neuronów NPY/AgRP jądra łukowatego podwzgórza, co prowadzi do uwolnienia neuropeptydu Y (NPY). Skutkiem przyłączenia NPY do receptorów Y $_1$  komórek POMC/ $\beta$ -END jest egzocytoza  $\beta$ -endorfiny w synapsach zaopatrujących bogate w receptory opioidowe  $\mu$  neurony MOR przyśrodkowego pola przedwzrostkowego (mPOA). Związanie  $\beta$ -endorfiny z receptorami  $\mu$  skutkuje przejściowym hamowaniem neuronów mPOA. Neurony MOR wysyłają projekcje aksonalne do neuronów glutaminergicznych jądra brzusno-przyśrodkowego podwzgórza (VMH). Sygnalizacja estrogenowa i przejściowa blokada czynności mPOA jest konieczna do zaistnienia behawioralnych wyznaczników pobudzenia seksualnego realizowanych za pośrednictwem VMH. Hamujące neurony GABA-ergiczne w mPOA są z kolei źródłem aksonów docierających do pola brzusznej nakrywki (VTA). Uwolnienie GABA prowadzi do pobudzenia dopaminergicznych neuronów VTA, które, stymulując aktywność glutaminergicznych neuronów rdzenia jądra półleżącego (NAcc), odpowiadają za regulację związaną z pożądaniem i motywacją seksualną, uruchamiając jednocześnie układ nagrody sprzężony z czynnościami seksualnymi [na postawie [20], zmodyfikowane]

stężenie endogennych kanabinoidów w podwzgórzach stwierdzono u samic szczura w okresie międzyowym (*diestrus*), kiedy aktywność seksualna zwierząt

jest istotnie obniżona, po czym w miarę przechodzenia w kolejne fazy cyklu rozrodczego następował jego stopniowy spadek [18]. Hormonem hamującym reakcje seksualne, w tym stany pożądania i ekscytacji, jest również prolaktyna, peptyd produkowany przez komórki kwasochłonne przysadki gruczołowej, odgrywający wiodącą rolę w regulacji cyklu jajnikowego i procesu laktacji. Podstawowym inhibitorem sekrecji prolaktyny jest dopamina. Blokada transmisji dopaminergicznej prowadzi zatem do hiperprolaktynemii, której efektem jest stymulacja hamującej sygnalizacji GABA-ergicznej i opioidowej, co istotnie obniża poziom libido. Najnowsze badania sugerują również wpływ endogennych steroidów o potencjalnych cechach ludzkich feromonów płciowych: androsta-4,16,-dien-3-onu oraz estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-olu na podwzgórzowe mechanizmy pożądania i podniecenia seksualnego. Ich efekty fizjologiczne wydają się zależne od płci i orientacji seksualnej [19]. Podwzgórzowo-limbiczne mechanizmy pożądania podlegają pewnym odmiernościom ze względu na płeć. Na rycinie 2 przedstawiono przykładowo regulację pożądania u kobiet.

## Farmakoterapia zaburzeń libido

Zaburzenia libido mogą mieć charakter pierwotny albo wtórny, spowodowany np. zażywaniem lekami albo zaburzeniami hormonalnymi. W sytuacji potwierdzonych zaburzeń poziomu hormonów płciowych we krwi, w leczeniu zaburzeń libido stosuje się miejscową lub systemową substytucję hormonalną estrogenami, substytucję systemową testosteronem lub progesteronami albo podawanie selektywnego modulatora receptora estrogenowego – tibolonu lub ospemifenu.

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) ma mały do średniego wpływ na poprawę pożądania i podniecenia u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. Odgrywa natomiast ważną rolę w przywróceniu troficzności nabłonka pochwy, likwidując nieprzyjemne odczucia przy stosunku czy dyspareunię [21].

W leczeniu zaburzeń libido u kobiet poprawę może przynieść podawanie androgenów, zwłaszcza w przypadku małego stężenia całkowitego testosteronu i siarczanu dehydroepiandrosteronu. Jeszcze szerzej wykorzystuje się leczenie za pomocą androgenów zaburzeń pożądania u mężczyzn, pod warunkiem że ich stężenie mieści poniżej normy dla wieku. W większości krajów europejskich i w USA dostępne są różne formy podawania testosteronu (tabletki, iniekcje domięśniowe, kremy, żele, plastry, tabletki dopoliczkowe, aerozol do aplikacji pod pachę), przy czym stosowane dawki są znacznie większe niż dla kobiet, co odzwierciedla

fizjologiczne różnice w dobowym wytwarzaniu tego hormonu (około 5–10 mg u mężczyzn i 150–300 µg u kobiet) [21, 22]. Natomiast egzogeny dehydroepiandrosteron (prasteron) jest stosowany w zbliżonych dawkach u obu płci, przy czym w leczeniu zmniejszonego libido preferuje się doustną drogę podażu leku.

Substytucja testosteronu u mężczyzn może poprawiać zaburzenia pożądania, jednak – jak wspomniano – jest ona skuteczna praktycznie wyłącznie w przypadkach potwierdzonego zmniejszenia stężenia tego hormonu w osoczu [22]. Podawanie testosteronu kobietom, zwykle w postaci plastrów uwalniających 300 µg hormonu na dobę (dawka umożliwiająca uzyskanie stężenia testosteronu w górnych granicach normy dla kobiet miesiączkujących), przynosi również korzyści pacjentkom z zaburzeniami pożądania. Skuteczność takiego postępowania została potwierdzona w badaniach krótko- i długoterminowych, zwłaszcza w przypadku kobiet po menopauzie. Wydaje się, że beneficjentkami takiego postępowania powinny być przede wszystkim pacjentki z niedoczynnością płata przedniego przysadki, jadłowstrętem psychicznym oraz zakażone wirusem HIV. Wszystkie powyższe stany skutkują bowiem równoległym niedoborem androgenów pochodzenia zarówno gonadalnego, jak i nadnerczowego. Te ostatnie ulegają w warunkach fizjologicznych konwersji do silnych androgenów, częściowo poza gonadami, mogąc minimalizować skutki niedostatecznej syntezy testosteronu w gonadach [23].

Najlepiej udokumentowanymi wskazaniami do podawania dehydroepiandrosteronu są zaburzenia pożądania w przebiegu niewydolności nadnerczy (zwłaszcza u kobiet po menopauzie), objawy wynikające z atrofii sromu i pochwy, a zdaniem części autorów również późny hipogonadyzm męski (tzw. adrenopauza), czyli postępujący z wiekiem zanik funkcji hormonalnej warstwy siatkowatej kory nadnerczy.

Tibolon jest lekiem o wielokierunkowym działaniu receptorowym. Spośród trzech głównych jego metabolitów dwa wykazują działanie estrogenowe, trzeci natomiast aktywuje receptor androgenowy i receptor dla progesteronu. Działanie estrogenowe tibolonu jest stwierdzane w mózgu, kościach i nabłonku pochwy, nie obserwuje się go natomiast w endometrium i gruczole sutkowym. Zaletą leku jest zmniejszenie nasilenia objawów menopauzalnych, jeśli towarzyszą one zaburzeniom popędu [24].

Ospemifen jest zaliczany do grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego. Obok podstawowego wskazania do jego stosowania, jakim jest uczucie suchości w pochwie i dyspareunia, w tych samych dawkach (30–60 mg) jest skuteczny

i bezpieczny również w leczeniu zaburzeń pożądania u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym [21]. Lek ten wydaje się bezpieczny z punktu widzenia sercowo-naczyniowego, a także sutka i tkanki kostnej.

Oprócz hormonów, w leczeniu zaburzeń pożądania u kobiet stosowane są flibanseryna, sildenafil, arginina, dronabinol, jak również bremelanotyd i bupropion.

Flibanseryna jest agonistą receptora 5-HT<sub>1A</sub> i równocześnie antagonistą receptora 5-HT<sub>2A</sub>. W dawce 100 mg poprawia osłabione pożądanie seksualne u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym [21]. Jest też skuteczna w leczeniu zaburzeń libido w okresie reprodukcyjnym. Zaleca się przyjmowanie leku w godzinach wieczornych, ponieważ jego stosowanie jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania hipotensji, omdleń oraz depresji OUN [25].

Dane kliniczne dotyczące możliwości poprawy pożądania u kobiet przy użyciu sildenafilu w większych dawkach są niejednoznaczne, jednak w niektórych badaniach wykazano jego korzystny wpływ na obniżone libido u kobiet zarówno z prawidłowym, jak i z obniżonym poziomem estrogenów [21].

W ostatnich latach do leczenia obniżonego libido u kobiet zaproponowano bremelanotyd, będący agonistą receptorów melanokortynowych, z największym powinowactwem do receptorów MC<sub>1</sub> i MC<sub>4</sub>. Pobudzenie drugiego z nich moduluje szlaki nerwowe odpowiedzialne za cykl reakcji seksualnej u kobiet. Stosowanie bremelanotydu powoduje wzrost pożądania, skutkujący wzrostem liczby prób podejmowania aktywności seksualnej, oraz wzrost podniecenia. Lek ten jest rekomendowany dla kobiet z nabytą, uogólnioną postacią zespołu obniżonego popędu seksualnego (HSDD), którą charakteryzuje – obok niskiego pożądania – wyraźny dystres lub zaburzone relacje interpersonalne. Zalecana dawka bremelanotydu wynosi 1,75 mg i powinna być podana podskórnie nie wcześniej niż 45 minut przed planowaną aktywnością seksualną. Lek jest dobrze tolerowany, a do najczęstszych objawów ubocznych należą: nudności (zwłaszcza na początku terapii), uderzenia gorąca, bóle głowy oraz miejscowe reakcje alergiczne. W przeciwieństwie do flibanseryny przy stosowaniu bremelanotydu brakuje przeciwwskazań do stosowania alkoholu w czasie terapii [26]. Pewną niedogodność w używaniu bremelanotydu powoduje konieczność jego parenteralnego podawania.

Również bupropion (amfebutamon) w dawce do 300 mg na dobę może poprawiać libido u kobiet w okresie okotomenopauzalnym [27].

Interesującym lekiem do leczenia zaburzeń libido jest syntetyczny kanabinoid – dronabinol. Przyjmowany doraźnie na 1 godzinę przed stosunkiem może

zwiększać libido (opis kazuistyczny [28]). Lek ten może mieć jednak euforyzujący wpływ na psychikę, a ponadto z uwagi na brak rejestracji w Polsce jego stosowanie ma charakter jedynie eksperymentu medycznego.

Niejasny jest status wyciągu z miłorzębu chińskiego (*Ginkgo biloba*) w leczeniu zaburzeń pożądania u kobiet. Dotychczasowe badania nie wskazują, żeby był on skuteczny w tym wskazaniu nawet w dawce 300 mg na dobę, ale donoszono również o jego skuteczności. Podobnie istnieją pewne doniesienia dotyczące skuteczności L-argininy w poprawie zaburzeń libido, jednak pochodzą one z badań, w których stosowano preparaty złożone.

W grupie wtórnych – polekowych zaburzeń seksualnych zaburzenia libido mogą być powodowane przez hiperprolaktynemię poneuroleptyczną, kiedy lek przeciwpsychotyczny blokuje receptory dopaminowe w dopaminergicznym układzie podwzgórzowo-lejkowym. W takiej sytuacji skuteczne w leczeniu zaburzeń seksualnych może być zmniejszenie poziomu prolaktyny w surowicy krwi przez podawanie bromokryptyny (tabletki 2,5 mg) w najmniejszej skutecznej dawce. Należy mieć świadomość, że bromokryptyna pobudza receptory dopaminowe typu 2 i działa przeciwnie do leku przeciwpsychotycznego. Może więc powodować zarówno osłabienie skuteczności leku przeciwpsychotycznego, jak i efekt psychodysleptyczny. Z uwagi na objawy uboczne bromokryptyny, zwłaszcza zawroty głowy i obniżenie ciśnienia, zasadą jest rozpoczęcie leczenia od małych dawek, podawanych wyjściowo przed snem, a także ich stopniowe zwiększanie, zwykle w odstępach trzydniowych. Z uwagi na krótki okres półtrwania leku jest on podawany 2–3-krotnie w ciągu dnia. W ostatnich latach coraz większe zastosowanie znajduje nowszy i bardziej selektywny agonista receptorów  $D_2$  – kabergolina. W porównaniu z bromokryptyną ma dwie istotne zalety: jest lepiej tolerowana, a także – z uwagi na długi okres półtrwania – wymaga podawania raz lub dwa razy w tygodniu. Stosowanie bromokryptyny i kabergoliny z seksuologicznego punktu widzenia wymaga jednak uwzględnienia dwóch niekorzystnych powikłań. Po pierwsze, leki dopaminergiczne mogą powodować tzw. dopa-testotoksykozę, charakteryzującą się hiperseksualnością, której mogą towarzyszyć: uzależnienie od hazardu, kompulsywne robienie zakupów oraz napady przejadania się. Zjawisko to nie zależy od uzyskiwanego w wyniku terapii stężenia prolaktyny i jest tłumaczone nadmierną stymulacją układu mezolimbicznego [29]. Drugie z kolei działanie zostało opisane niedawno przez polskich autorów [30, 31] i jest efektem zbyt małego stężenia prolaktyny w czasie terapii bromokryptyną i kabergoliną, związanego ze stosowaniem zbyt dużych dawek tych leków. Polega na spadku pożądania u obu płci, u kobiet dodatkowo zmniejszeniu podniecenia, a u mężczyzn – zaburzeń erekcji. Objawy te mają charakter przejściowy i ustępują w następstwie redukcji dawki agonisty dopaminy powodującej normalizację stężenia prolaktyny. Dlatego w trakcie leczenia uzasadnione wydaje się okresowe monitorowanie stężeń tego hormonu.

Wtórne zaburzenia pożądania seksualnego mogą powodować leki przeciwdepresyjne, szczególnie o działaniu proserotoninowym. Jest to związane ze stymulowaniem przez nie receptorów serotoninowych typu 3 na interneuronach GABA-ergicznym. Stymulacja ta aktywuje interneurony GABA, które z kolei zmniejszają aktywność zarówno neuronów dopaminergicznym w układzie nagrody, jak też noradrenergicznych i serotoninergicznym kontrolujących działanie układu nagrody, z konsekwencją w postaci zmniejszenia uwalniania neuroprzekazników do szczeliny synaptycznej.

W przypadku leczenia wtórnych zaburzeń libido związanych z działaniem leków proserotoninowych (głównie leki SSRI i wenlafaksyna) leczeniem przyczynowym jest zamiana na lek, który nie wywiera takiego wpływu. Przykładami są wortioksetyna, bupropion, moklobemid, mirtazapina i agomelatyna. W tym aspekcie interesującym lekiem jest wortioksetyna. Sama jest lekiem o mechanizmie działania bliźniaczym do leków z grupy SSRI, jednak, ponieważ blokuje receptory serotoninowe typu 3, nie wywiera depresyjnego wpływu na układ nagrody. Z tego powodu wortioksetyna nie powoduje zaburzeń libido oraz anhedonii.

Bupropion, hamując wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy, zwiększa stymulację dopaminergiczną i noradrenergiczną, chroni więc aktywność układu nagrody i zapobiega występowaniu zaburzeń seksualnych. Sam w sobie może być również potencjalnym lekiem do przyczynowego leczenia endogennych zaburzeń libido [32].

Podobnie moklobemid, selektywny i odwracalny inhibitor monoaminooksydazy typu A, może poprawiać libido, zmniejszając rozkład noradrenaliny, a w dużych dawkach wpływając również na zmniejszenie rozkładu dopaminy.

Mirtazapina, podobnie jak mianseryna, blokuje receptory serotoninowe typu 3 oraz 2A, dlatego te leki nawet w małych dawkach, niższych niż minimalna dawka terapeutyczna stosowana do leczenia depresji, mogą być pomocne w korygowaniu zaburzeń seksualnych powodowanych przez lek proserotoninowy.

Wykazano również, że amantadyna w dawce 100–200 mg może być skuteczna w leczeniu zaburzeń pożą-

dania u mężczyzn chorych na schizofrenię, związanych z hiperprolaktynemią, jak również spowodowanych leczeniem przeciwdopaminergicznym bez współistniejącej hiperprolaktynemii [33, 34].

## Podsumowanie

Farmakologiczne leczenie zaburzeń seksualnych powinno być zarezerwowane do leczenia pierwotnych

zaburzeń seksualnych albo wspomagającego leczenia psychogennych i somatogennych zaburzeń seksualnych. Badania dotyczące farmakologicznego leczenia pożądanego opierają się w większości na badaniach kazuistycznych, seriach przypadków i małych grupach pacjentów. Leczenie w każdym przypadku wymaga personalizacji, a w sytuacji braku poprawy podejmowania kolejnych prób z wykorzystaniem danych pochodzących z publikacji klinicznych.

## Piśmiennictwo

- Giles KR, McCabe MP. Conceptualizing women's sexual function: linear vs. circular models of sexual response. *J Sex Med* 2009; 6: 2761-2771.
- Giraldi A, Kristensen E, Sand M. Endorsement of models describing sexual response of men and women with a sexual partner: an online survey in a population sample of Danish adults ages 20-65 years. *J Sex Med* 2015; 12: 116-128.
- Carvalho J, Vieira A, Nobre P. Latent structures of male sexual functioning. *J Sex Med* 2011; 8: 2501-2511.
- Hoshina Y, Takeo T, Nakano K i wsp. Axon-sparing lesion of the preoptic area enhances receptivity and diminishes proceptivity among components of female rat sexual behavior. *Behav Brain Res* 1994; 61: 247-279.
- Hull EM, Lorrain DS, Du J i wsp. Hormone neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res* 1999; 105: 105-115.
- Meston CM, Gorzalka BB, Wright JM. Inhibition of physiological and subjective sexual arousal in women by clonidine. *Psychosom Med* 1997; 59: 399-407.
- Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER i wsp. Medial preoptic area and female sexual receptivity. *Behav Neurosci* 1989; 103: 655-662.
- Succu S, Sanna F, Melis T i wsp. Stimulation of dopamine receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of the male rats induces penile erection and increases extra-cellular dopamine in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 2007; 52: 1034-1043.
- Oosterom J, Nijenhuis WA, Schaaper WM i wsp. Conformation of the core sequence in melanocortin peptides directs selectivity for the melanocortin MC3 and MC4 receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 16853-16860.
- Medina F, Siddiqui A, Scimonelli T i wsp. The inter-relationship between gonadal steroids and POMC peptides, beta-endorphin and alpha-MSH in the control of sexual behavior in the female rat. *Peptides* 1998; 19: 1309-1316.
- Just MJ. The influence of atypical antipsychotic drugs on sexual function. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1655-1661.
- Marson L, McKenna KE. Serotonergic neurotoxic lesions facilitate male sexual reflexes. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 883-888.
- Klint T, Dahlgren IL, Larsson K. The selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 241-246.
- Band LC, Hull EM. Morphine and dynorphin (1-13) microinjected into the medial preoptic area and nucleus accumbens: effects on sexual behavior in male rats. *Brain Res* 1990; 524: 77-84.
- Rodriguez-Manzo G, Asai M, Fernandez-Guasti A. Evidence for changes in brain enkephalin contents associated to male rat sexual activity. *Behav Brain Res* 2002; 131: 47-55.
- Mitchell JB, Stewart J. Facilitation of sexual behaviors in the male rat associated with intra-VTA injections of opiates. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 643-650.
- Acosta-Martinez M, Etgen AM. The role of delta-opioid receptors in estrogen facilitation of lordosis behavior. *Behav Brain Res* 2002; 136: 93-102.
- Bradshaw HB, Rimmerman N, Krey JF i wsp. Sex and hormonal cycle differences in rat brain levels of pain-related cannabimimetic lipid mediators. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 349-358.
- Ye Y, Lu Z, Zhou W. Pheromone effects on the human hypothalamus in relation to sexual orientation and gender. *Handb Clin Neurol* 2021; 182: 293-306.
- Micevych PE, Meisel RL. Integrating neural circuits controlling female sexual behavior. *Front Syst Neurosci* 2017; 11: 42.
- Clayton AH, Valladares-Juarez EM. Female sexual dysfunction. *Med Clin North Am* 2019; 103: 681-698.
- Rastrelli G, Corona G, Maggi M. Testosterone and sexual function in men. *Maturitas* 2018; 112: 46-52.
- Krysiak R, Okopień B. Niedobór androgenów u kobiet. *Wiad Lek* 2013; 66: 360-369.
- Del Rio JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O i wsp. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31: 742-759.
- Clements JN, Thompson B. Flibanserin for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *JAAPA* 2018; 31: 51-53.
- Dhillon S, Keam SJ. Bremelanotide: first approval. *Drugs* 2019; 79: 1599-1606.
- Segraves RT, Clayton A, Croft H i wsp. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 339-342.

28. Salerian AJ. Successful treatment of sexual dysfunction with dronabinol: a case report. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1146-1147.
29. De Sousa SM, Chapman IM, Falhammar H i wsp. Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists. *Endocrine* 2017; 55: 618-624.
30. Krysiak R, Kowalczke K, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in young women with hypoprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93: 482-488.
31. Krysiak R, Kowalczke K, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to overtreatment of prolactin excess: a pilot study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2021; S2530-0164(21): 00145-2.
32. Simonsen U, Comerma-Steffensen S, Andersson KE. Modulation of dopaminergic pathways to treat erectile dysfunction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119 (Suppl 3): 63-74.
33. Valevski A, Modai I, Zbarski E i wsp. Effect of amantadine on sexual dysfunction in neuroleptic-treated male schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 355-357.
34. Krzystanek M, Warchala A, Trędzbor B i wsp. Amantadine in the treatment of sexual inactivity in schizophrenia patients taking atypical antipsychotics – the pilot case series study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 947.