

# Zaburzenia erekcji jako wynik niepożądanego działania leków

The erectile dysfunction as a effect of adverse drug reactions

Jarosław Woron, Elżbieta Kostka-Trąbka

<sup>1</sup>Katedra Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

<sup>2</sup>Regionalny Ośrodek Monitorowania Działań Niepożądanych Leków Zakładu Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

## Streszczenie

*Spośród zaburzeń erekcji 25% przypadków może być spowodowanych stosowaniem leków. Do preparatów najczęściej wywołujących zaburzenia wzwodu należą leki psychotropowe, leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego, preparaty hormonalne, leki gastroenterologiczne. Niniejsza praca przedstawia dane na temat grup leków najczęściej wywołujących zaburzenia erekcji jako objaw niepożądany.*

**Słowa kluczowe:** zaburzenia erekcji, farmakoterapia, objawy niepożądane

## Abstract

*Twenty five percent of cases of erectile dysfunction are induced by drugs. The drugs used in pharmacotherapy in psychiatry, cardiology, endocrinology and gastroenterology can often induce erectile dysfunction. This paper the matter under discussion erectile dysfunction as a adverse reaction of drugs.*

**Key words:** erectile dysfunction, pharmacotherapy, adverse reactions

Według badań farmakoepidemiologicznych aż 25% przypadków zaburzeń erekcji (ED, *erectile dysfunction*) może być powodowanych przez leki [1].

Leki ze względu na swoje mechanizmy działania mogą zaburzać cykl procesów, których efektem jest wystąpienie wzwodu umożliwiającego odbycie stosunku seksualnego. Jednym z najistotniejszych elementów prowadzących do wystąpienia wzwodu jest stymulacja nerwowa, w której zasadniczą rolę odgrywa układ przywspółczulny. Receptory cholinergiczne są zlokalizowane w ciążach jamistych prącia i do wystąpienia wzwodu jest niezbędne prawidłowe przekąźnictwo w układzie cholinergicznym, zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe [2].

Dodatkowo układ cholinergiczny moduluje funkcje układu adrenergicznego, a ten z kolei bierze

udział w mechanizmach powodujących ustąpienie wzwodu.

Wynika z tego w sposób oczywisty, że leki blokujące obwodowe receptory  $\alpha$ -adrenergiczne będą ułatwiały wystąpienie wzwodu.

Istotną rolę w wystąpieniu erekcji odgrywa również układ serotonergiczny. Różne leki, wpływające na jego aktywność, mogą wykazywać efekt ułatwiający lub hamujący wystąpienie erekcji, który jest zależny od podtypu receptora, na jaki działa lek, oraz od jego lokalizacji narządowej.

Leki będące agonistami receptora  $5HT_{1A}$  wywołują ED, podczas gdy agonści  $5HT_{1C}$  ułatwiają wystąpienie erekcji.

Także hamujący wpływ leków (głównie neuroleptyków) na receptory dopaminergiczne D1 i D2 z następowym wzrostem stężenia prolaktyny może być odpowiedzialny za wystąpienie ED.

Nie można również zapomnieć o istotnej roli uwalnianego ze śródbłonka tlenu azotu (NO), który poprzez aktywację cykazy guanylowej działa relaksująco na mięśniówkę gładką tętnic doprowadzających krew do prącia.

---

## Adres do korespondencji:

dr med. Jarosław Woron  
Katedra Farmakologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
ul. Grzegorzewska 16, 31–531 Kraków  
tel.: (0 12) 421–11–68, 429–19–31, faks: (0 12) 421–72–17  
Nadesłano: 15.05.2004      Przyjęto do druku: 1.12.2004

Z punktu widzenia farmakodynamicznego niepożądanego efektu działania leków w postaci ED może być związany z:

- wpływem antyandrogenowym,
- hamowaniem uwalniania gonadotropin,
- efektem cholinolitycznym,
- efektem  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznym,
- efektem dopaminolitycznym,
- efektem serotoninergicznym,
- hamowaniem syntezy NO.

Wszystkie wymienione czynniki w istotnym stopniu uczestniczą w mechanizmach erekcji i każda zmiana wywołana przez leki w układzie hormonalnym czy układach neurotransmiterów może zaburzać fizjologię wzwodu [3].

Do grup terapeutycznych leków, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia ED, zalicza się:

- leki stosowane w psychiatrii (neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwłękowe),
- leki przeciwpadaczkowe,
- leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego,
- leki stosowane w urologii,
- leki stosowane w gastroenterologii.

## Neuroleptyki

Klasyczne neuroleptyki w związku z ich działaniem na receptory  $D_2$  oraz wpływem na układ cholinergiczny mogą być przyczyną występowania polekowych ED.

Zaburzenia erekcji mogą powodować fenotiazyny, pochodne tioksantenu i butyrofenonu.

Atypowe neuroleptyki, takie jak olanzapina, kwetiapina oraz kłozapina, z uwagi na mniejszy wpływ na stężenie prolaktyny oraz brak istotnego klinicznie wpływu na układ cholinergiczny rzadko są przyczyną występowania ED. Natomiast stosowanie risperidonu jest obciążone dość dużą częstotliwością ED — do 15% pacjentów leczonych tym preparatem uskarża się na zaburzenia wzwodu.

W przypadku pojawienia się ED wywołanych przez neuroleptyki można zmienić dotychczas stosowane leki na inne, które wywołują ED z mniejszą częstotliwością, lub zastosować inne leki, które ograniczają występowanie tego objawu niepożądanego. Leki te przedstawiono w tabeli 1.

## Leki przeciwdepresyjne

Występowanie ED u pacjentów z depresją może się wiązać z samym procesem chorobowym, może także być spowodowane stosowaniem leków przeciwdepresyjnych [4].

Tabela 1. Leki zmniejszające nasilenie ED, które występują w następstwie podania neuroleptyków

Lek	Stosowana dawka
Sildenafil	25–100 mg
Bromokryptyna	2,5–25 mg
Kabergolina	0,5–1,0 mg

Problem ten stał się coraz wyraźniejszy od momentu wprowadzenia do terapii inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective-serotonin reuptake inhibitors*). Stosowanie leków wzmagających aktywność serotoninergiczną wiąże się głównie z zaburzeniami orgazmu, jednak w praktyce klinicznej w następstwie stosowania tych leków obserwuje się występowanie ED. Leki przeciwdepresyjne mogą wywoływać zaburzenia seksualne poprzez wiele mechanizmów.

Po pierwsze, mogą nieswoiście hamować funkcje ośrodkowego układu nerwowego, w tym funkcje seksualne.

Po drugie, mogą wykazywać swoisty wpływ na strukturę mózgu zaangażowane w przeżywanie reakcji seksualnych.

Po trzecie, mogą w swoisty sposób wpływać obwodowo na pracę.

Po czwarte, mogą wpływać na gospodarkę hormonalną zaangażowaną w funkcje seksualne. Przyczyną występowania polekowych zaburzeń erekcji mogą być także trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz inhibitory monoaminooksydazy.

W przypadku wystąpienia ED w następstwie stosowania leków przeciwdepresyjnych można:

- zmniejszyć dotychczas stosowaną dawkę leku,
- stosować okresowe przerwy w terapii lekami przeciwdepresyjnymi,
- zastosować leki, które zmniejszają nasilenie ED wywoływane przez leki przeciwdepresyjne.

Pierwsze dwa sposoby mogą niestety powodować nawrót objawów depresji oraz być przyczyną występowania zespołów z odstawienia. Równocześnie powrót do stosowania leku w pełnej dawce terapeutycznej powoduje nawrót ED.

Jak wskazuje praktyka, najskuteczniejszą metodą postępowania jest podanie pacjentowi leków, które zmniejszają nasilenie polekowych ED.

Leki te przedstawiono w tabeli 2.

Spośród leków przeciwdepresyjnych niską częstotliwością wywołania polekowych ED charakteryzują się mirtazapina, mianseryna i reboksetyna.

Tabela 2. Leki zmniejszające częstość ED w następstwie podania antydepresantów

Nazwa leku	Stosowane dawki
Amantadyna	100–600 mg/d.
Inhibitory PDE-5 np. sildenafil	25–100 mg /d.
Bupropion	75 mg/d.
Johimbina	5,4–10, 8 mg/d.
Żeń-szeń	–
Leki psychostymulujące	–
Trazodon	50 mg/d.
Cyproheptadyna	4–12 mg/d.

PDE — fosfodiesteraza

### Leki przeciwpadaczkowe

Leki te mogą wywoływać poekowe ED z częstotliwością 1–25% [5]. Do leków obarczonych największym ryzykiem wystąpienia tego działania niepożądanego zaliczamy:

- fenobarbital,
- fenytoinę,
- gabapentynę,
- karbamazepinę,
- klonazepam,
- prymidon.

### Leki stosowane w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego

Wiele chorób układu sercowo-naczyniowego przebiega z upośledzeniem funkcji wydzielniczej śródbłonna, który odgrywa istotną rolę w mechanizmach wystąpienia erekcji poprzez wydzielanie naczynioaktywnych mediatorów (NO, prostaglandyny). Istnieją dowody, że zaburzenia erekcji poprzedzają występowanie klinicznych objawów choroby wieńcowej i zaburzeń krążenia obwodowego. Wiele leków używanych w farmakoterapii kardiologicznej może wywoływać lub potęgować już istniejące ED.

Jak wynika z danych klinicznych, najczęściej za występowanie ED są odpowiedzialne leki hipotensyjne należące do różnych grup terapeutycznych, które przedstawiono w tabelach 3–7 oraz diuretyki przedstawione w tabeli 8 [6, 7].

Jak wynika z tabeli 3, ED z wysoką częstotliwością (10–15%) wywołują leki  $\beta$ -adrenolityczne, szczególnie o własnościach lipofilnych, a zatem dobrze penetrujące do ośrodkowego układu nerwowego (np. propranolol). Ryzyko wystąpienia ED u pacjentów stosujących leki adrenolityczne  $\beta_1$  selektywne (bisoprolol, betaksolol) jest bliskie 0 [8].

Tabela 3. Leki  $\beta$ -adrenolityczne, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Atenolol
Labetalol
Metoprolol
Nadolol
Pindolol
Propranolol
Sotalol

Tabela 4. Inhibitory konwertazy angiotensyny, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Enalapril
Kaptopril
Lisinopril
Ramipril

Tabela 5. Antagoniści wapnia, którzy mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Diltiazem
Nifedypina
Verapamil

Tabela 6. Sartany, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Losartan
Valsartan

Tabela 7. Leki sympatykolityczne, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Klonidyna
Metyldopa
Rezerpina

Tabela 8. Diuretyki wywołujące ED

Nazwa leku
Chlortalidon
Hydrochlorotiazyd
Spironolakton

Tabela 9. Leki antyarytmiczne, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Amiodaron
Dizopiramid
Flekainid
Meksyletyna
Propafenon

Tabela 10. Leki hipolipemizujące, które mogą wywoływać ED

Nazwa leku
Gemfibrozil
Simwastatyna

Również z wysoką częstotliwością (nawet do 20%) ED wywołują diuretyki, głównie tiazydy (przedstawione w tab. 8). Mechanizm powstawania tego działania niepożądanego jest z jednej strony związany ze zmianą oporu obwodowego, z drugiej u jego podstaw może leżeć obniżenie stężenia cynku pod wpływem tiazydów, a cynk jest niezbędny do syntezy testosteronu.

Występowanie zaburzeń erekcji opisywano także u pacjentów leczonych digoksyną oraz innymi lekami antyarytmicznymi (tab. 9).

W literaturze pojawiają się dane dotyczące występowania ED w następstwie podania fibratów (gemfibrozil) oraz statyn (simwastatyna) (tab. 10).

Jeżeli u pacjenta wystąpią ED związane z przyjmowaniem leków stosowanych w farmakoterapii chorób układu sercowo-naczyniowego, należy wdrożyć postępowanie, które ograniczy nasilenie tego objawu niepożądanego i zmniejszy ryzyko odstawienia leku przez samego pacjenta.

Trzeba się zastanowić, czy istnieje możliwość zamiany leku wywołującego ED na inny, który z mniejszą częstotliwością lub w ogóle nie powoduje zaburzeń wzdrodu. Jeżeli nie ma takiej możliwości, należy rozważyć obniżenie dawki leku indukującego ED z możliwością dołączenia kolejnego, który nie indukuje ED, a zapewnia optymalną kontrolę schorzenia podstawowego.

Również podczas planowania politerapii należy tak kojarzyć leki, aby nie wykazywały synergicznego efektu niepożądanego w postaci zaburzeń erekcji.

U pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia występują już zaburzenia wzdrodu, powinno się stosować leki o minimalnym ryzyku potęgowania tego stanu.

Gdy nie ma możliwości odstawienia leku powodującego ED, należy rozważyć podanie inhibitorów fosfodiesterazy-5 (tadalafil, sildenafil, wardenafil) z wyjątkiem pacjentów leczonych donorami NO (nitraty, molsidomina). Można też zastosować analogi prostaglandyn.

U pacjentów ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego nie powinno się stosować johimbiny z uwagi na możliwość występowania po jej podaniu objawów niepożądanych, takich jak tachykardia i zaburzenia rytmu serca.

## Leki stosowane w urologii

Zaburzenia erekcji mogą powodować leki stosowane w nietrzymaniu moczu, takie jak oksybutynina i tolterodyna z uwagi na ich efekt antycholinergiczny.

Stosowany między innymi w przeroście gruczołu krokowego finasteroid u około 30% leczonych wywołuje ED. Częstość tego objawu niepożądanego wzrasta wraz z długością stosowania leku [9].

Również stosowane w przeroście gruczołu krokowego wraz z finasteroidem  $\alpha_1$  antagoniści mogą ograniczać nasilenie tego objawu niepożądanego.

Podobnie leki stosowane w hormonoterapii raka gruczołu krokowego, takie jak: analogi GnRH, antyestrogeny (flutamid, bikalutamid, nilutamid, cyproteron), mogą być przyczyną występowania ED.

## Leki stosowane w gastroenterologii

Difenoksyilat stosowany w leczeniu biegunek w przypadku przewlekłych zapaleń jelit może z uwagi na efekt antycholinergiczny wywoływać ED. U pacjentów, którzy muszą przewlekle przyjmować leki przeciwbiegunkowe, warto rozważyć stosowanie loperamidu, który działając na układ opioidowy, nie wywołuje ED [10].

U pacjentów leczonych metoklopramidem, który działa na receptory D<sub>2</sub>, mogą się pojawić zaburzenia wzdrodu.

Również antagoniści H<sub>2</sub>, cymetydyna (40–60% leczonych) i w mniejszym stopniu ranitydyna, ale nie famotydyna, mogą być przyczyną występowania ED.

Niepożądane działania tej grupy leków wiążą się z obecnością receptorów histaminowych w ciałach jamistych prącia i działaniem histaminy, która podana do ciał jamistych wywołuje erekcję.

Nie bez znaczenia wydaje się być fakt, że zarówno cymetydyna, jak i ranitydyna wykazują efekt hamujący na aktywność izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Izoenzym ten uczestniczy w metabolizmie wielu leków, a także hormonów.

Zaburzenia erekcji mogą się także pojawić u pacjentów leczonych omeprazolem.

Wśród innych leków, które mogą być przyczyną wystąpienia ED, znajdują się azolowe leki przeciwgrzybicze (ketokonazol, itraconazol), indometacyna, naproksen oraz często używane w leczeniu nieżytów nosa pochodne efedryny (pseudoefedryna, norefedryna), które wywołują ED w związku z wazokonstrykcją.

Jak widać z przedstawionych faktów, polekowe ED są spowodowane działaniem różnych grup leków stosowanych w różnych przedziałach wiekowych, w tym u ludzi młodych, kiedy to pojawienie się zaburzeń erekcji może być bardzo dotkliwym działaniem niepożądanym.

Przepisując pacjentowi lek, który może być przyczyną wystąpienia ED, należy bezwzględnie poinformować o tym chorego, a w przypadku ich wystąpienia powinno się starać zmienić dany lek na inny, któ-

ry nie powoduje ED bądź powoduje je, ale z mniejszą częstotliwością.

## Piśmiennictwo

1. Moralez A. Erectile Dysfunction. Martin Dunitz, London 1998: 97–125.
2. Anderson K.E. Pharmacology of Penile Erection. *Pharmacol. Rev.* 2001; 53: 417–450.
3. Crenshaw T.L., Goldberg J.P. Sexual Pharmacology. W.W. Norton, New York 1996: 3–23.
4. Clayton A.H. Dysfunkcje seksualne w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria po Dyplomie* 2003; 1: 18–27.
5. Forman R. Drug-induced infertility and sexual dysfunction. Cambridge University Press, New York 1996; 29–52.
6. Litt J.Z. Drug eruption. Taylor & Francis, London 2004; 42–526.
7. Keidam H. Impotence during antihypertensive treatment. *Can. Med. Assoc. J.* 1976; 114: 874–885.
8. Kendall M.J., Beeley L. Beta-adrenoceptor blocking drugs: adverse reaction and drug interaction. *Pharmac. Ther.* 1983; 21: 351–369.
9. Schon J., Holm N.R., Meyhoff H.H. Sexual function in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1996; 30: 119–122.
10. Keene L., Davies P. Drug related erectile dysfunction. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1999; 18: 5–24.