

## Praca poglądowa

### Review

ARTUR PAŁASZ<sup>1</sup>, MAREK KRZYSTANEK<sup>2</sup>, IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK<sup>2</sup>,  
MARCIN KAMIŃSKI<sup>1</sup>, RYSZARD WIADERKIEWICZ<sup>1</sup>

## Bremelanotyd, selektywny agonista receptorów melanokortynowych podwzgórza jako nowy lek w farmakoterapii dysfunkcji seksualnych

*Selective agonist of the hypothalamic melanocortin receptors; bremelanotide as a new drug in pharmacotherapy of sexual dysfunctions*

<sup>1</sup>Katedra Morfologii, Zakład Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

### STRESZCZENIE

Neurochemiczne podłoże pożądania jest niewątpliwie jednym z najbardziej interesujących i złożonych zagadnień psychiatrii i neurologii. Zjawisko pobudzenia seksualnego jest ściśle kontrolowane i stymulowane przez szlaki neuronalne podwzgórza i układu limbicznego; włókna peptyderygiczne, dopaminergiczne, noradrenergiczne oraz drogi neurosekrecyjne. Endogenne psychoaktywne peptydy, jak opiody i kanabinoidy, podobnie jak klasyczny neuromediator serotonina, są natomiast czynnikami hamującymi pożądanie i zachowania seksualne. Nowy selektywny agonista receptorów melanokortynowych, bremelanotyd, wydaje się być wartościowym lekiem w terapii zaburzeń psychosomatycznych, manifestujących się obniżonym poczuciem pożądania seksualnego. Bremelanotyd podawany donosowo jest jedynym analogiem hormonu stymulującego  $\alpha$ -melanocyty, który był badany klinicznie u kobiet i mężczyzn z zaburzeniami seksualnymi. Badania kliniczne wskazują, że jest on skutecznym lekiem o działaniu ośrodkowym poprawiającym erekcję u mężczyzn oraz podniecenie seksualne u kobiet oraz satysfakcję seksualną u obu płci. Bremelanotyd może być używany w monoterapii lub razem z lekami z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5.

### SUMMARY

Undoubtedly, the neurochemical background of human sexual desire is still one of the most interesting and sophisticated problems in psychiatry and neurology. The phenomena of sexual excitation and arousal are strictly controlled and stimulated by hypothalamic and limbic neuronal pathways including peptidergic, dopaminergic, noradrenergic and neurosecretory tracts. On the other hand, some endogenous psychoactive peptides such as opioids and cannabinoids as well as classical neurotransmitter serotonin involve the inhibition of sexual desire and behaviour. The novel selective melanocortin receptor agonist bremelanotide seems to be a valuable drug in pharmacotherapy of psychosomatic dysfunctions associated with decreased sexual desire, especially in women. Nasally administered bremelanotide is the only  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) analogue that has been clinically studied in men and women with sexual disturbances. Clinical studies have shown it is efficient centrally acting drug that improves erection in men and arousal and sexual satisfaction in both genders. Bremelanotide can be used in monotherapy or combined with phosphodiesterase type 5 inhibitors.

---

**Słowa kluczowe:** bremelanotyd, melanokortyny, zaburzenia funkcji seksualnych, podwzgórze

**Key words:** bremelanotide, melanocortins, sexual disorders, hypothalamus

---

## WSTĘP

Neurofizjologicznie podstawy zachowań seksualnych człowieka od wielu już lat stanowią przedmiot licznych prac badawczych i zawierają w sobie szereg zagadnień o zaawansowanym stopniu strukturalnej i czynnościowej złożoności. Analiza neuroanatomicznego i biochemicznego tła zjawisk psychicznych odpowiedzialnych za doznania pożądania i ekscytacji seksualnej napotyka na szereg trudności związanych z koniecznością interpretacji zachowań obserwowanych u zwierząt eksperymentalnych. Zachowania owe są zdecydowanie odmienne i dalece zubożone w porównaniu z niezwykle bogatym i urozmaiconym światem doznań erotycznych ludzi, a wszelka introspekcja stanów psychicznych jest w modelu zwierzęcym zasadniczo niemożliwa i wnioskowanie może odbywać się jedynie w oparciu o obserwacje behawioralne. W związku z tym celowe wydaje się być zdefiniowanie dwóch pojęć odnoszących się do sfery ludzkich zjawisk seksualnych. Terminem pożądanie określimy zatem sferę wyższych czynności nerwowych; myśli, fantazji, wyobrażeń, wspomnień, w których na plan pierwszy wysuwa się chęć kontaktu o charakterze erotycznym. Podniecenie natomiast to zespół generowanych autonomicznie, intensywnie odczuwanych efektów fizjologicznych, jak napięcie emocjonalne, podwyższenie ciśnienia krwi i rytmu serca, uruchomienie mechanizmów erekcyjnych i sekrecyjnych, będących swoistym preludium do potencjalnego aktu seksualnego. W chwili obecnej dzięki osiągnięciom radiologicznych technik obrazowych (fMRI, PET) oraz neurobiochemii i farmakologii eksperymentalnej możliwe jest modelowanie procesów regulujących stany emocji seksualnych na poziomie strukturalnym zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. W dniu dzisiejszym panuje niemal powszechna zgodność co do faktu, że procesy generowania mechanizmów pożądania i podniecenia seksualnego mają miejsce w wyspecjalizowanych komórkach nerwowych podwzgórza i układu limbicznego. W związku z powyższym współczesne badania farmakologiczne dotyczące problemu zaburzeń funkcji płciowych koncentrują się na poszukiwaniu substancji selektywnie oddziałujących na te elementy neurostruktury, które pełnią wiodącą rolę w ośrodkowej regulacji sfery seksualnej, a przy tym charakteryzują się wąskim spektrum działań niepożądanych, którymi obarczone są niestety stosowane rutynowo leki hamujące fosfodiesterazę-5. Odkryte stosunkowo niedawno melanokortyny i ich receptory wydają się być niezwykle obiecującym celem interwencji terapeutycznej, stąd intensywne przedkliniczne i kliniczne badania syntetycznego peptydu

bremelanotydu, jedynego jak do tej pory agonisty receptorów melanokortynowych o potencjalnym zastosowaniu klinicznym.

## NEUROBIOCHEMICZNE CZYNNIKI STYMULUJĄCE POŻĄDANIE I PODNIECENIE SEKSUALNE

### *Melanokortyny; neuropeptydy pochodne POMC*

Niezwykle interesującymi neuropeptydami uczestniczącymi w aranżowaniu stanów emocjonalnych generujących stan pożądania i pobudzenia seksualnego są dwie pochodne proopiomelanokortyny (POMC); adrenokortykotropina (ACTH) oraz melanotropina ( $\alpha$ -MSH), których cząsteczki wiążą się ze swoistymi receptorami melanokortynowymi MC<sub>3</sub> i MC<sub>4</sub> licznych neuronów podwzgórza i układu limbicznego (Oostrom i wsp., 1999). Znanych jest pięć klas metabotropowych receptorów melanokortynowych MC<sub>1</sub>-MC<sub>5</sub>, wszystkie one działają za pośrednictwem białka G<sub>s</sub>, podwyższając stężenie cAMP w neuroplazmie i mobilizując wewnątrzkomórkowe rezerwy wapniowe. Receptory te uczestniczą ponadto w mechanizmach podwzgórzowej kontroli homeostazy energetycznej organizmu, regulują przyjmowanie pokarmu oraz pośredniczą w ośrodkowej aktywności adipocytokin (Garfield i wsp., 2009). W ostatnim czasie pojawiły się również doniesienia o neuroprotektynym działaniu melanokortyn, zaobserwowano bowiem, że są one w stanie redukować syntezę czynników prozapalnych w niedokrwiennych uszkodzeniach mózgu. Obok opisanych już klasycznych agonistów, receptory te posiadają również endogennych agonistów odwrotnych, którymi są pokrewne białka agouti (ASIP) oraz AgRP. Źródłem melanokortyn są perykariony zlokalizowane w okolicy podstawy komory III mózgu; w jądrze łukowatym i okołolukowatym podwzgórza, skąd oddają liczne rozproszone projekcje zarówno do podwzgórza, jak i układu limbicznego, śródmózgowia i pnia mózgu (O'Donohue i Dorsa, 1982). Neurony te wykazują wrażliwość na steroidy, zaobserwowano bowiem podwyższenie poziomu  $\alpha$ -MSH w przyśrodkowo podstawnej okolicy podwzgórza samic szczurzych po podaniu estradiolu (Medina i wsp., 1998; Wilson i wsp., 1991). Receptory melanokortyn (MCRs) wydają się być niezwykle obiecującym i intensywnie badanym celem potencjalnych oddziaływań farmakologicznych. Znane są obecnie dwa peptydy, będące agonistami receptorów MCR: melanotan-II (MT-II) oraz jego aktywny metabolit, bremelanotyd. Substancje te wprowadzone do organizmu drogą iniekcji podskórnej, dożylniej bądź też w formie aerozolu donosowe-

go wywołują psychiczne pobudzenie płciowe u ludzi i gryzoni. U mężczyzn zarówno zdrowych, jak i dotkniętych zaburzeniami erekcji, podanie bremelanotydu lub melanotanu-II stymuluje występowanie tego zjawiska, niemniej udział endogennych melanokortyn i ich agonistów w naczynioruchowym autonomicznym mechanizmie wzrodu nie został dowiedziony (Hadley, 2005; Rosen i wsp., 2004). U kobiet natomiast te nowe postulowane leki istotnie potęgują subiektywnie odczuwane doznanie ekscytacji seksualnej (Diamond i wsp., 2006). Infuzja bremelanotydu lub MT-II bezpośrednio do komór bocznych mózgu szczura lub do przyśrodkowego pola przedwzrokowego (mPOA) dowodzi, że substancje te selektywnie pobudzają uwalnianie dopaminy przez neurony mPOA, a ich efekt zostaje zniesiony podaniem antagonistów receptora melanokortynowego MC4 lub dopaminergicznego  $D_1$  (Pfaus i wsp., 2007). Sądzić zatem należy, że melanokortyny zwiększają presynaptyczne uwalnianie dopaminy w polu przedwzrokowym, która wiążąc się ze swymi receptorami  $D_1$  ułatwia pobudzenie seksualne. Szczegółowa analiza najnowszych badań przedklinicznych i klinicznych bremelanotydu zamieszczona została w drugiej części niniejszego opracowania.

#### *Katecholaminy*

Za realizację procesów generowania psychicznych funkcji seksualnych odpowiedzialne są również klasyczne szlaki dopaminergiczne mózgu: mezolimbiczny, mezokortyczny czarnoprążkowiowy (nigrostriatalny) oraz podwzgórzowy. Perykariony systemu mezolimbicznego zlokalizowane są w polu brzusznej nakrywki (VTA) i oddają swe projekcje do różnych okolic układu limbicznego, włącznie z ciałami migdałowatymi, jądrami półleżącymi, boczną przegrodą a także wzgórkami węchowymi. Dopaminergiczne aksony śródkorowe zmiierają natomiast przede wszystkim do przyśrodkowej kory przedczołowej (mPFC). Szlak czarnoprążkowiowy bierze swój początek w neurocytach istoty czarnej, które oddają liczne aksony w kierunku prążkowie. Szczególną rolę zdają się jednak pełnić dopaminergiczne neurony zlokalizowane na terenie warstwy niepewnej (*zona incerta*), których aksony docierają do przyśrodkowego pola przedwzrokowego podwzgórza. Budują one szlak zasadniczo niezależny od pozostałych systemów, jakkolwiek stwierdzono, że aksony biorące swój początek w mPOA docierają do pola brzusznej nakrywki. Zaobserwowano również, że zniszczenie zarówno mPOA, jak i jądra półleżącego powoduje u szczurów istotny spadek behawioralnej aktywności płciowej (Hoshina i wsp., 1994). Istnieje szereg farmakologicznych implikacji udziału dopaminy w inicjowaniu

pobudzenia seksualnego. Jedną z nich jest aktywujący seksualnie efekt farmakologiczny L-DOPY (3,4-dihydroksy-L-fenylalanina), znoszony działaniem pimozydu, nieselektywnego antagonisty receptorów dopaminergicznych, wykazującego też powinowactwo do pewnych typów receptorów noradrenergicznych i serotonergicznych (Malmnäs, 1977; Hyypä i wsp., 1970). Stwierdzono też, że apomorfina, względnie nieselektywny agonista receptorów dopaminergicznych, stymuluje erekcję zarówno u mężczyzn z zaburzeniami tego procesu, jak i u gryzoni, natomiast selektywny agonista receptora  $D_2$  kwineloran pobudza aktywność kopulacyjną u nieaktywnych seksualnie samców szczurów (Foreman i Hall, 1987). Nie jest zatem zaskakujący fakt, że szereg współcześnie stosowanych leków antypsychotycznych będących antagonistami receptorów dopaminergicznych zaburza szeroko rozumianą aktywność seksualną u zwierząt. Istnieją sugestie, że kluczową rolę w dopaminergicznej stymulacji seksualnej u zwierząt może odgrywać ilościowy stosunek receptorów  $D_1$  względem  $D_2$  w obszarze mPOA. Zgodnie z tym uwarunkowaniem, aktywacja receptora  $D_1$  wyzwała psychiczne składowe pożądanie, natomiast stymulacja receptora  $D_2$  związana jest raczej ze zjawiskiem ejakulacji (Hull i wsp., 1999).

Systemy neuronalne syntezujące i uwalnijące noradrenalinę odgrywają wiodącą rolę w inicjacji pobudzenia seksualnego i jego utrzymywania poprzez aktywację układu współczulnego. Podstawowym skupiskiem neuronów noradrenergicznych jest miejsce sinawe (*locus coeruleus*), z którego wychodzą liczne projekcje zmiierające do różnorodnych okolic mózgu: podwzgórza, układu limbicznego, pewnych ośrodków ruchowych oraz kory nowej. Neuropsychologiczna aktywność noradrenaliny realizuje się za pośrednictwem dwu metabotropowych receptorów adrenergicznych:  $\alpha_1$  i  $\alpha_2$  pierwszy z nich jest klasycznym receptorem błony postsynaptycznej, drugi natomiast presynaptycznym autoreceptorem. Agoniści receptora  $\alpha_2$ , jak klonidyna, zmniejszają uwalnianie neurotransmitera do szczeliny synaptycznej, czego efektem jest obniżenie aktywności włókien współczulnych i sedacja, antagoniści natomiast, wśród nich johimbina, wywołują efekt przeciwny, stąd bywają niekiedy stosowane jako stymulanty seksualne. U kobiet klonidyna obniża wrażliwość pochwy na bodźce o charakterze erotycznym (Meston i wsp., 1997). Zniszczenie neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym szczurów wydłuża postejakulacyjny okres refrakcji u samców, natomiast zastosowanie inhibitorów syntezy noradrenaliny np. dietyloditiokarbaminianu sodu działa hamująco na behawioralne przejawy podnie-

cenia seksualnego u tych zwierząt (MacIntosh i Barfield, 1984). Neurony noradrenergiczne zlokalizowane w brzuszno-przyśrodkowym podwzgórzu szczura charakteryzują się wrażliwością na estradiol, hormon ten stymuluje syntezę mediatora przez te komórki (Ramirez i Carrer, 1982). Zaobserwowano również zmniejszenie ekspresji receptora  $\alpha_1$  w obrębie mPOA pod wpływem estradiolu (Weiland i Wise, 1987).

### *Oksytocyna*

Neuropeptydem biorącym udział w neurofizjologicznych mechanizmach reakcji seksualnych jest również oksytocyna, aktywny nonapeptyd syntezowany w neurosekrecyjnych, wielkokomórkowych jądrach nadwzrostkowych (SON) i przykomorowych (PVN) podwzgórza. Chociaż hormonowi temu przypisuje się zazwyczaj szczególną rolę w stymulowaniu zachowań rodzicielskich i wytwarzaniu więzi emocjonalnej pomiędzy osobnikami przeciwnych płci, odgrywa on również istotną rolę w generowaniu pobudzenia seksualnego (Young i Wang, 2004; Carter i wsp., 1992). Iniekcja oksytocyny do mPOA lub brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza szczurów powoduje w przypadku samic wzmocnienie behawioralnych efektów pobudzenia seksualnego (lordoza), natomiast u samców stymuluje erekcję (Caldwell i wsp., 1989). Dożylnie podanie oksytocyny ułatwia proces ejakulacji u szczurów przewlekle przyjmujących fluoksetynę (De Jong i wsp., 2007; Cantor i wsp., 1999). Zastosowanie antagonistów receptora oksytocyny hamuje również proces kojarzenia osobników w pary. Warto też odnotować, że stymulacja receptorów dopaminergicznych  $D_1$  w obrębie jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) powoduje zarówno uwolnienie oksytocyny, jak i wzrost poziomu pozakomórkowej dopaminy w jądrze półleżącym, co sugeruje istnienie mechanizmu integrującego podwzgórzowy i mezolimbiczny szlak dopaminergiczny, w którym kluczową rolę pełni oksytocyna (Succu i wsp., 2007).

## **OŚRODKOWE MECHANIZMY HAMOWANIA REAKCJI SEKSUALNYCH**

### *Endogenne opioidy i kanabinoidy*

O ile mechanizmy generujące stan pożądania i pobudzenie seksualnego są stosunkowo dobrze opisane i udokumentowane, wciąż niewiele wiadomo na temat neurofizjologicznej natury procesów owe zjawiska hamujących. Prawdopodobnie jednymi z zasadniczych inhibitorów ekscytacji są endogenne peptydy opioidowe, zarówno pochodne POMC ( $\beta$ -endorfina) jak też proenkefaliny (Met- i Leu-enke-

falina) i prodynorfiny (dynorfiny A i B), o zróżnicowanym powinowactwie do receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  (Patterson i wsp., 1983). Głównym źródłem opioidów są bogate w POMC neurony zlokalizowane w pobliżu jądra łukowatego podwzgórza, skąd oddają liczne projekcje do kresomózgowia, śródmózgowia, pola brzuszno-nakrywkowego, jąder półleżących i przątkowia. Podanie agonistów receptora opioidowego  $\mu$  do przyśrodkowego pola przedwzrostkowego (mPOA) lub brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza (VTA) hamuje zachowania seksualne szczurów (Band i Hull, 1990). Prawdopodobnie uwolnienie opioidów w obrębie mPOA stymuluje układ nagrody i jest pierwszoplanowym czynnikiem w wytwarzaniu stanu refrakcji seksualnej (Rodriguez-Manzo i wsp., 2002). Z odmienną sytuacją mamy do czynienia w przypadku VTA, gdzie egzocytoza opioidów pociąga za sobą stymulację aktywności seksualnej, a doświadczalna infuzja morfiny lub dynorfiny do tej okolicy wywala szereg behawioralnych manifestacji pobudzenia seksualnego zarówno u samców, jak i samic (Mitchell i Stewart, 1990). Podanie agonistów receptora  $\delta$  bezpośrednio do komór bocznych mózgu samic szczura bądź do brzuszno-przyśrodkowego podwzgórza powoduje uaktywnienie szeregu zachowań seksualnych, natomiast iniekcja do mPOA wywołuje efekt przeciwny (Pfaus i Pfaff, 1992; Acosta-Martinez i Etgen, 2002). Do inhibitorów aktywności seksualnej zaliczane są również endogenne kanabinoidy, m.in. anandamid (arachidonyloetanolamina, AEA) czy 2-arachidonyloglicerol (2-AG), działające głównie za pośrednictwem receptora kanabinoidowego typu I ( $CB_1$ ) i wykazujące szeroką dystrybucję w strukturach podwzgórza i układu limbicznego (Pars i Howers, 1977). Efektem podania standardowego egzogennej agonisty receptora  $CB_1$ ,  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinolu ( $\Delta^9$ -THC), podobnie jak anandamidu, jest istotne opóźnienie osiągnięcia stanu erekcji i ejakulacji, natomiast antagoniści tego receptora ułatwiają i przyspieszają wymienione zjawiska (Crenshaw i Goldberg, 1996). Co ciekawe, najwyższe pozakomórkowe stężenie endogennych kanabinoidów w strukturach podwzgórza zaobserwowano u samic szczurzych w okresie międzyrodzajowym (*diestrus*), kiedy aktywność seksualna zwierząt jest istotnie obniżona, po czym następował jego spadek w miarę przechodzenia w kolejne fazy cyklu: *proestrus* i *estrus* (Bradshaw i wsp., 2006).

### *Serotonina*

W hamowaniu czynności seksualnych uczestniczą również szlaki serotonergiczne mózgowia. Strukturą obfitującą w perykariony syntezujące serotoninę są śródmózgowiowe jądra szwu (*nuclei raphe*),

w których biorą swój początek aksony biegnące do licznych okolic OUN: pnia mózgu, kresomózgowia, podwzgórza, układu limbicznego, hipokampa oraz eferentnie do rdzenia kręgowego, gdzie docierają one do ośrodków autonomicznych okolicy lędźwiowej i krzyżowej kontrolujących odruchy genitalne. Hamujący wpływ serotoniny na realizowanie funkcji seksualnych został zaobserwowany w trakcie prac eksperymentalnych dotyczących inhibitorów transmisji serotoninergicznej. Podanie parachlorofenyloalaniny (PCPA), inhibitora syntezy serotoniny, powodowało wzrost aktywności seksualnej badanych zwierząt (Södersten i Larson, 1976), natomiast neurotoksyczne uszkodzenie zstępujących dróg serotoninergicznych rdzenia kręgowego zadziało silnie erekotogenicznie, co sugeruje, że odruch wzrodu jest stale tonicznie hamowany przez te szlaki (Marson i McKenna, 1994). Daleko idące opóźnienie ejakulacji oraz anorgazmia to efekty bardzo często obserwowane u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI); jak fluoksetyna i paroksetyna. Wyniki zacytowanych już wcześniej badań na zwierzętach dowiodły, że mogą być one, przynajmniej częściowo, odwrócone przez podanie oksytocyny. U szczurów traktowanych 8-OH-DPAT (8-hydroksy-N,N-dipropyl-2-aminotetralina), agonistą serotoninergicznego autoreceptora 5-HT<sub>1A</sub> zaobserwowano bardzo znacznie ułatwienie ejakulacji (Agmo i wsp., 1989), natomiast zwierzęta poddane działaniu DOI (2,5-dimetoksy-4-jodoamfetamina), antagonisty receptorów 5-HT<sub>1C</sub> i 5-HT<sub>2</sub> manifestowały zahamowaną aktywność seksualną (Klint i wsp., 1992). Zastosowania psychoaktywnego agonisty receptorów 5-HT<sub>1C</sub> i 5-HT<sub>2</sub>; TFMP (3-trifluorometylofenylopiiperazyna) powodowało zniesienie odruchów kopulacyjnych u samców królików (Paredes i wsp., 2000). Infuzja serotoniny do mPOA lub jądra półleżącego samców szczurów powodowała opóźnienie ejakulacji, natomiast podanie 8-OH-DPAT jej przyspieszenie (Fernandez-Guasti i wsp., 1992). Zanotowano również podwyższony poziom głównego metabolitu serotoniny kwasu 5-hydroksyindolowego (5-HIAA) w jądrze półleżącym osobników badanych tuż po wielokrotnych ejakulacjach (Damsma i wsp., 1992). Efekt hamujący serotoniny zaobserwowano też u osobników żeńskich, podanie 8-OH-DPAT, zarówno ogólne jak i celowane do mPOA, hamowało przyjmowanie seksualnych pozycji (lordoza), natomiast traktowanie antagonistami 5-HT<sub>2</sub> wywoływało przeciwny efekt (Mendelson i Gorzalka, 1985).

## BREMELANOTYD W FARMAKOTERAPII ZABURZEŃ FUNKCJI SEKSUALNYCH

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (*phosphodiesterase 5, PDE5*) są względnie bezpiecznymi i obecnie najczęściej stosowanymi lekami w zaburzeniach erekcji. Krytyczne spojrzenie na te leki pokazuje jednak, iż duża grupa stosujących je mężczyzn nie reaguje lub ich reakcja i poziom satysfakcji maleją przy dłuższym używaniu leków typu PDE5 (Miner i Seftel, 2007). Niebezpieczna i problematyczna jest również interakcja leków PDE5 z nitrataми, mężczyźni którzy je przyjmują nie mogą pobierać żadnego z PDE5.

Alternatywą w leczeniu dysfunkcji seksualnych jest apomorfina oraz agoniści receptorów melankortynowych (bremelanotyd). Bremelanotyd jest jak dotąd jedynym analogiem hormonu stymulującego  $\alpha$ -melanocyty ( *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH*), który był badany klinicznie pod kątem zaburzeń seksualnych u kobiet i mężczyzn (Shadiack i wsp., 2007).

### Badania przedkliniczne bremelanotydu

Bremelanotyd jest heptapeptydem, o strukturze cyklicznej Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH i m.cz. 1025,2 syntetycznym analogiem  $\alpha$ -MSH, należącym do rodziny neuropeptydów melankortynowych, wywodzących się od polipeptydu proopiomeelanokortyny POMC. Polipeptyd ten w wyniku reakcji enzymatycznej rozpada się na hormony stymulujące melanocyty  $\alpha$ -,  $\beta$ - i  $\gamma$ -MSH, hormon adrenokortykotropowy oraz  $\beta$ -endorfinę.  $\alpha$ -MSH i  $\beta$ -MSH łączą się ze specyficznymi dla siebie receptorami melankortynowymi i mają wyraźny wpływ na zachowania seksualne u szczurów (Dornan i Malsbury, 1989). Bremelanotyd jest agonistą receptorów melankortynowych typu 3 i 4; MC<sub>3</sub>, MC<sub>4</sub> (Diamond i wsp., 2006). Neurony melankortynowe są zlokalizowane głównie w jądrach łukowatych (*nucleus arcuatus*) podwzgórze, skąd wysyłają liczne projekcje do neuronów podwzgórze oraz układu limbicznego (Pfaus i wsp., 2007). Fizjologiczna rola  $\alpha$ -MSH nie jest do końca poznana. Być może hormon ten jest efektem dla działania estrogenów – obserwowano wzrost poziomu  $\alpha$ -MSH w podwzgórze po podaniu estradiolu (Medina i wsp., 1998).

W modelach przedklinicznych bremelanotyd wydaje się być środkiem mogącym nie tylko stymulować erekcję, ale również poprawiać aktywność seksualną (Shadiack i Althof, 2008). Interesujące są wyniki badań przedklinicznych bremelanotydu, przeprowadzone na samicach oraz samcach szczura.

Bremelanotyd podawano podskórnym samicom pozbawionym chirurgicznie jajników. Szczury te otrzymywały wcześniej progesteron i estradiol lub tylko estradiol. Bremelanotyd powodował u nich znaczny wzrost aktywności seksualnej w postaci zabiegania koło partnera, skoków i rzucania się na siebie (Pfaus i wsp., 2004). Wydaje się, że zachowania te są specyficznym efektem bremelanotydu, ponieważ poza nimi nie obserwowano innych zmian lokomotorycznych (Pfaus i wsp., 2007).

Podobne efekty obserwowano po infuzji bremelanotydu do przyśrodkowego pola przedwzrokowego (*medial preoptic area, mPOA*) podwzgórza. Podawanie tego analogu  $\alpha$ -MSH do innych części podwzgórza nie miało wpływu na zachowanie szczurów. Może to wskazywać, iż bremelanotyd ma neuroanatomiczną specyficzność w regulowaniu zachowań seksualnych (Pfaus i wsp., 2007).

Badania na samcach szczura pokazują, iż bremelanotyd działa nie tylko erekotogenicznie, ale stymuluje również ich zachowania seksualne i zwiększa aktywność seksualną (Shadiack i Althof, 2008; Giuliano, 2004).

Prace behawioralne na szczurach uznawane są nie tylko za modelowe dla zachowań kopulacyjnych. Jak pokazują badania eksperymentalne z ostatnich lat, szczury mogą również przejawiać zachowania seksualne analogiczne lub nawet homologiczne do pożądania seksualnego u człowieka (Pfaus i wsp., 2007). Efekty badań przedklinicznych w postaci poprawy erekcji i aktywności seksualnej u szczurów były powodem rozpoczęcia badań klinicznych bremelanotydu jako leku poprawiającego erekcję u mężczyzn oraz aktywność seksualną u ludzi (Molinoff i wsp., 2003).

#### *Badania kliniczne bremelanotydu*

Zaburzenia podniecenia seksualnego występują u około 30% kobiet. Brak jest jak dotąd skutecznego leku, mogącego poprawić jakość ich życia seksualnego (Safarinejad, 2008; Perelman, 2007). Stąd bardzo zachęcające wydają się wyniki dotychczasowych badań bremelanotydu przeprowadzone wśród kobiet.

W jednym z nich 20 mg bremelanotydu podawano donosowo 9 premenopauzalnym kobietom z zaburzeniami podniecenia seksualnego. Następnie uczestniczkom badania pokazywano kolejno 20-minutowy film o neutralnej treści i 20-minutowy film erotyczny. W porównaniu z grupą 9 kobiet otrzymujących placebo, kobiety otrzymujące lek częściej raportowały umiarkowane lub duże podniecenie seksualne oraz pożądanie (Diamond i wsp., 2006). W grupie kobiet, które miały stosunek seksualny w 24 godziny po otrzy-

maniu bremelanotydu obserwowano większy poziom satysfakcji seksualnej niż w grupie placebo.

W kolejnym badaniu przeprowadzonym na większej grupie osób, bremelanotyd podawano 40 zamężnym kobietom z zaburzeniami podniecenia seksualnego. Lek podawano w postaci wziewnego aerozolu w dawce 20 mg 45-60 minut przed stosunkiem. Kobiety pobierające bremelanotyd stwierdzały istotne zwiększenie podniecenia seksualnego jak również satysfakcji ze stosunku w porównaniu z grupą placebo ( $n=40$ ) [50]. Dwie kobiety przestały stosować lek z powodu nietolerancji.

Bremelanotyd był również badany u mężczyzn skarżących się na kłopoty z erekcją. Wstępne wyniki wskazują, że może być pierwszym lekiem działającym ośrodkowo, mogącym znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń seksualnych u mężczyzn (Hellstrom, 2008).

Bremelanotyd przebadano w dużej grupie 172 żonatych mężczyzn z zaburzeniami erekcji, którzy nie zareagowali na sildenafil. Lek podawany był donosowo w postaci aerozolu na 45-120 minut przed stosunkiem. 33,5% mężczyzn zareagowało poprawą erekcji w porównaniu z 8,5% w grupie placebo (170 mężczyzn). Mężczyźni, którzy pobierali bremelanotyd, relacjonowali istotnie większą satysfakcję seksualną w czasie stosunku (Safarinejad i Hosseini, 2008). Autorzy postulowali potrzebę ustalenia skutecznej dawki bremelanotydu.

Badano również efekt kliniczny oraz bezpieczeństwo łączenia sildenafilu z bremelanotydem (Diamond i wsp., 2005). 19 mężczyzn z zaburzeniami erekcji randomizowano do grupy pobierającej 25 mg sildenafilu i 7,5 mg wziewnego bremelanotydu, grupy pobierającej sam sildenafil lub grup placebo (sildenafil z wziewnym placebo lub placebo w tabletkach i aerozolu). Obserwowano lepszy wpływ na poprawę erekcji w grupie mężczyzn pobierających łącznie bremelanotyd i sildenafil w porównaniu z samym sildenafilem oraz placebo. Nie obserwowano nasilenia działań niepożądanych przy łączeniu obu leków (Diamond i wsp., 2005). Wydaje się, że bremelanotyd może mieć zastosowanie u mężczyzn z częściową odpowiedzią na leki z grupy PDE5. Ponieważ nie powoduje spadków ciśnienia tętniczego krwi, wydaje się być bezpieczniejszy niż leki z grupy PDE5 (Shadiack i wsp., 2007).

Z przeprowadzonych badań na zdrowych ochotnikach i mężczyznach z zaburzeniami erekcji wynika, iż wpływ bremelanotydu na erekcję odróżnia się od placebo od dawki 7 mg, podawanej donosowo.  $T(\max)$  wynosi 30 minut, a okres półtrwania waha się od 1,85 do 2,09 h. Czas od podania leku do wystąpienia erekcji wynosi około 30 minut (Diamond i wsp.,

2004). Najczęstsze objawy niepożądane to rumienienie się. Nie obserwowano odchyżeń w badaniach biochemicznych oraz EKG. Badania przeprowadzone w roku 2007 przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków ujawniły jednak istotny wzrost ciśnienia krwi u pacjentów przyjmujących bremelanotyd, spowodowało to przerwanie badań nad tą substancją jako lekiem pierwszego rzutu. Pojawiły się natomiast sugestie dotyczące przydatności bremelanotydu w leczeniu encefalopatii poudarowej.

Podsumowując, bremelanotyd jest skutecznym preparatem o działaniu ośrodkowym poprawiającym erekcję u mężczyzn oraz podniecenie seksualne u kobiet a także satysfakcję seksualną u obu płci. Lek ten może być używany w monoterapii lub razem z lekami z grupy PDE5 w przypadku ich niezadowalającej skuteczności. W chwili obecnej bremelanotyd należy traktować jako potencjalny lek drugiego rzutu w terapii wymienionych zaburzeń, niemniej jego zastosowanie w praktyce klinicznej musi być poprzedzone dalszymi badaniami farmakologicznymi, które pozwolą uznać go za lek w pełni bezpieczny.

## PIŚMIENNICTWO

- Acosta-Martinez M, Etgen AM. The role of delta-opioid receptors in estrogen facilitation of lordosis behavior. *Behav Brain Res* 2002; 136: 93-102.
- Agmo A, Fernandez H, Picker Z. Naloxone inhibits the facilitatory effects of 8-OH-DPAT on male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1989; 166: 115-6.
- 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.
- Bradshaw HB, Rimmerman N, Krey JF, Walker JM. Sex and hormonal cycle differences in rat brain levels of pain-related cannabimimetic lipid mediators. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: 349-58.
- Caldwell JD, Jirikowski GF, Greer ER, Pedersen CA. Medial preoptic area and female sexual receptivity. *Behav Neurosci* 1989; 103: 655-62.
- Cantor JM, Binik YM, Pfaus JG. Chronic fluoxetine inhibits sexual behavior in the male rat: Reversal with oxytocin. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 144: 355-62.
- Carter CS, Williams JR, Witt DM, Insel TR. Oxytocin and social bonding. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 652: 204-11.
- Catania A. Neuroprotective actions of melanocortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci* 2008; 31: 353-60.
- Crenshaw TL, Goldberg JP. Sexual pharmacology: Drugs, that affect sexual function. New York: Norton 1996.
- Damsma G, Pfaus JG, Wenkstern D, Phillips AG, Fibiger HC. Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: Comparison with novelty and locomotion. *Behav Neurosci* 1992; 106: 181-91.
- De Jong TR, Veening JG, Olivier B, Waldinger MD. Oxytocin involvement in SSRI-induced delayed ejaculation: A review of animal studies. *J Sex Med* 2007; 4: 14-28.
- Diamond LE, Earle DC, Garcia WD, Spana C. Co-administration of low doses of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, and sildenafil to men with erectile dysfunction results in an enhanced erectile response. *Urology* 2005; 65: 755-759.
- Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harning R. An effect of the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med* 2006; 3: 628-38.
- Diamond LE, Earle DC, Rosen RC, Willett MS, Molinoff PB. Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; 16: 51-59.
- Dornan WA, Malsbury CW. Neuropeptides and male sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1989; 13: 1-15.
- Fernandez-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K. Stimulation of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in brain regions and its effects in male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1992; 210: 121-9.
- Foreman MM, Hall JL. Effects of D2-dopaminergic receptor stimulation on male rat sexual behavior. *J Neural Transm* 1987; 68: 153-70.
- Garfield AS, Lam DD, Marston OJ, Przydzial MJ, Heisler LK. Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 203-15.
- Giuliano F. Control of penile erection by the melanocortinergic system: experimental evidences and therapeutic perspectives. *Androl* 2004; 25: 683-691.
- Hadley ME. Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans. *Peptides* 2005; 26: 1687-9.
- Hellstrom WJ. Clinical applications of centrally acting agents in male sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2008; 20(suppl 1): 17-23.
- Hoshina Y, Takeo T, Nakano K, Sato T, Sakuma Y. Axon-sparing lesion of the preoptic area enhances receptivity and diminishes proceptivity among components of female rat sexual behavior. *Behav Brain Res* 1994; 61: 247-79.
- Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK i wsp. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. *Behav Brain Res* 1999; 105: 105-15.
- Hyypä M, Rinne UK, Sonninen V. The activating effect of L-dopa treatment on sexual functions and its experimental background. *Acta Neurol Scand* 1970; 46(suppl 43): 223-6.
- Klint T, Dahlgren IL, Larsson K. The selective 5-HT2 receptor antagonist amperozide attenuates 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane-induced inhibition of male rat sexual behavior. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 241-6.
- Malmnäs CO. Dopaminergic reversal of the decline after castration of rat copulatory behavior. *J Endocrinol* 1977; 73: 187-8.
- Marson L, McKenna KE. Serotonergic neurotoxic lesions facilitate male sexual reflexes. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 47: 883-8.
- McIntosh TK, Barfield RJ. Brain monaminergic control of male reproductive behavior. III Norepinephrine and the post-ejaculatory refractory period. *Behav Brain Res* 1984; 12: 275-81.
- Medina F, Siddiqui A, Scimonelli T, Fenske C, Wilson CA, Cellis ME. 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: 1309-16.
- Mendelson SD, Gorzalka BB. A facilitatory role for serotonin in the sexual behavior of the female rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 1025-33.
- Meston CM, Gorzalka BB, Wright JM. Inhibition of physiological and subjective sexual arousal in women by clonidine. *Psychosom Med* 1997; 59: 399-407.

32. Miner MM, Seftel AD. Centrally acting mechanisms for the treatment of male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 483-496.
33. Mitchell JB, Stewart J. Facilitation of sexual behaviors in the male rat associated with intra-VTA injections of opiates. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 643-50.
34. Molinoff PB, Shadiack AM, Earle D, Diamond LE, Quon CY. T-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994: 96-102.
35. O'Donohue T, Dorsa D. The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine system. *Peptides* 1982; 3: 353-95.
36. Oosterom J, Nijenhuis WA, Schaaper WM, Slootstra J, Meloen RH, Gispens WH i wsp.. Conformation of the core sequence in melanocortin peptides directs selectivity for the melanocortin MC3 and MC4 receptors. *J Biol Chem* 1999; 274: 16853-60.
37. Paredes RG, Contreras JL, Agmo A. Serotonin and sexual behavior in the male rabbit. *J Neural Transm* 2000; 107: 767-77.
38. Pars HG, Howers JF. Potential therapeutic agents derived from the cannabinoid nucleus. *Adv Drug Res* 1977; 11: 97-189.
39. Patterson R, Robson L, Kosterlitz H. Classification of opioid receptors. *Br Med Bull* 1983; 39: 31-6.
40. Perelman MA. Clinical application of CNS-acting agents in FSD. *J Sex Med* 2007; 4 (Suppl 4): 280-290.
41. Pfaus JG, Giuliano F, Gelez H. Bremelanotide: An overview of preclinical CNS effects on female sexual function. *J Sex Med* 2007; 4(suppl 4): 269-79.
42. Pfaus JG, Pfaff DW. Mu-, delta- and kappa-opioid receptor agonists selectively modulate sexual behaviors in the female rat: Differential dependence on progesterone. *Horm Behav* 1992; 26: 457-73.
43. Pfaus JG, Shadiack A, Van Soest T, Tse M, Molinoff P. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10201-10204.
44. Ramirez OA, Carrer HF. Effect of estrogen and progesterone priming on the uptake and release of serotonin and noradrenaline from the ventromedial hypothalamus. *Acta Physiol Lat Am* 1982; 32: 313-9.
45. 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.
46. Rosen RC, Diamond LE, Earle DC, Shadiack AM, Molinoff PB. Evaluation of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of subcutaneously administered PT-141, a melanocortin receptor agonist in healthy men subjects and in patients with an inadequate response to Viagra. *Int J Impot Res* 2004; 16: 135-42.
47. Safarinejad MR, Hosseini SY. Salvage of sildenafil failures with bremelanotide: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 2008; 179: 1066-1071.
48. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of bremelanotide, a melanocortin receptor agonist, in female subjects with arousal disorder: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *J Sex Med* 2008; 5: 887-897.
49. Shadiack AM, Althof S. Preclinical effects of melanocortins in male sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2008; 20 (suppl 1): 11-16.
50. Shadiack AM, Sharma SD, Earle DC, Spana C, Hallam TJ. Melanocortins in the treatment of male and female sexual dysfunction. *Curr Top Med Chem* 2007; 7: 1137-1144.
51. Södersten P, Larsson K. Sexual behavior in castrated male rats treated with monoamine synthesis inhibitors and testosterone. *Pharmacol Biochem Behav* 1976; 5: 319-27.
52. Succu S, Sanna F, Melis T, Boi A, Argiolas A, Melis MR. 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: 1034-43.
53. Weiland NG, Wise PM. Estrogen alters the diurnal rhythm of alpha 1-adrenergic receptor densities in selected brain regions. *Endocrinology* 1987; 121: 1751-8.
54. Wilson CA, Thody AJ, Hole DR, Grierson JP, Celis ME. Interaction of estradiol, alpha-melanocyte stimulating hormone, and dopamine in the regulation of sexual receptivity in the female rat. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 14-22.
55. Young LJ, Wang Z. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1048-54.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Artur Pałasz*

*Katedra Morfologii, Zakład Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach*

*ul. Medyków 18, 40-752 Katowice.*

*tel. 032 2088377, e-mail: apalasz@slam.katowice.pl*

---