

Ιατρική 2000, 77(6):542-547

Iatriki 2000, 77(6):542-547

## Φαρμακευτική θεραπεία παραφιλιών

## Drug-therapy of paraphilias

Ο.Α. Γιωτάκος

Ψυχιατρική Κλινική, Στρατιωτικό Νοσοκομείο Τρίπολης

O.A. Giotakos

Psychiatry Department, Tripolis Army Hospital, Tripolis, Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Η παραφιλία είναι μια σεξουαλική διαταραχή με σοβαρές ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Ποικίλες θεραπευτικές μέθοδοι έχουν δοκιμαστεί και στοχεύουν στη μείωση της σεξουαλικής ορμής. Η χειρουργική αντιμετώπιση, τα νευροληπτικά και τα οιστρογόνα έχουν εγκαταληφθεί λόγω παρενεργειών. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, ιδίως αυτά που έχουν την ιδιότητα να αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Οι ορμονικές θεραπείες με τα αντιανδρογόνα οξική κυπροτερόνη και οξική μεδροξυ-προγεστερόνη, δρώντας μέσω του υπογοναδισμού που προκαλούν, έδειξαν επίσης ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. Ειδικότερα, τα GnRH αγωνιστικά ανάλογα, όπως η τριπτορελίνη, έδειξαν να υπερέχουν στην αποτελεσματικότητα, προκαλώντας αντιστρεπτό υποανδρογονισμό, ενώ οι προκαλούμενες παρενέργειες φαίνεται να ελέγχονται σε μεγάλο βαθμό με εναλλακτικές στρατηγικές. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί, αφενός το ηθικό πρόβλημα που γεννούν αυτού του είδους οι θεραπευτικές παρεμβάσεις, λόγω του υπογοναδισμού που προκαλούν και αφετέρου το γεγονός ότι δεν έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί η ανωτερότητα της φαρμακευτικής έναντι της ψυχοθεραπευτικής αντιμετώπισης.

**ABSTRACT** Paraphilia is a sexual disorder which may produce many psychological, social and financial problems. Many different therapeutic approaches have focused in the decline of the sexual drive. Therapies like castration, phenothiazines and estrogens are not yet in use because of the severe side effects. The antidepressant drugs, especially the specific serotonin reuptake inhibitors, have shown some effect. The antiandrogens medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate have shown a considerable effect through the hypogonadism they produce. Especially, the GnRH agonistic analogues, like triptoreline, can produce strong decrease of the sexual deviant behavior in paraphilics. These drugs can produce reverse hypoandrogenism and it seems that the side effects can be treated with alternative strategies. However the ethical problems raising should be noted because of the hypogonadism and the behavioral problems they produce. Finally, there is no evidence indicating the superiority of drug-therapy than psychotherapy.

Λέξεις κλειδιά: Παραφιλία, αντιανδρογόνα, GnRH-αγωνιστές, τριπτορελίνη.

Key words: Paraphilias, antiandrogens, GnRH-agonists, triptoreline.

### 1. Εισαγωγή

Με βάση ευρείες επιδημιολογικές έρευνες υπολογίζεται ότι 10-20% των παιδιών κακοποιούνται σεξουαλικά μέχρι την ηλικία των 18 ετών.<sup>1</sup> Επίσης, 10-20% των γυναικών πέφτουν θύματα σεξουαλικής επίθεσης.<sup>2</sup> Τα επίσημα στοιχεία τείνουν να μην παρουσιάζουν όλη τη διάσταση, αφού υπολογίζεται ότι μόνο 8% των θυμάτων βιασμού αναφέρουν το γεγονός. Έχει αναφερθεί ότι τα θύματα εμφανίζουν συχνά συμπτώματα κρίσεων άγχους και κατάθλιψης, μια κατάσταση που συνήθως αντιμετω-

πίζεται ως «μετατραυματική από stress διαταραχή».<sup>3</sup> Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η παρεκκλινούσα σεξουαλική συμπεριφορά είναι ένα πρόβλημα με σοβαρές ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Ένα μεγάλο μέρος της παρεκκλινούσας αυτής συμπεριφοράς καλύπτεται από τη διάγνωση της παραφιλίας. Σύμφωνα με το DSM-IV, παραφιλία είναι μια σύνθετη ψυχοσεξουαλική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες, επίμονες, και έντονες σεξουαλικές φαντασιώσεις, παρορμήσεις, και πρακτικές. Οι κύριες

διαγνωστικές κατηγορίες είναι: επιδειξιμανία, φετιχισμός, εφασιομανία, παιδοφιλία, σεξουαλικός σαδισμός, σεξουαλικός μαζοχισμός, μετενδυμασία, ηδονοβλεψία και παραφιλία μη προσδιοριζόμενη αλλιώς, όπως νεκροφιλία, ζωοφιλία, ουροφιλία, κοπροφιλία, κλυσμοφιλία και υποξυφιλία. Κλινικοί και ερευνητές συμφωνούν ότι οι παραφιλικοί είναι μια ετερογενής ομάδα ατόμων με ποικίλα κίνητρα για επιθετική συμπεριφορά, που εκφράζεται μέσω της σεξουαλικότητας. Η παρορμητικότητα, η δυσκολία συναίσθησης των συναισθημάτων των άλλων και η συνύπαρξη πολλαπλής και συχνά μη-σεξουαλικής επιθετικότητας φαίνεται να είναι κοινά χαρακτηριστικά των ατόμων αυτών.<sup>4</sup> Επιπλέον, υπάρχει η άποψη ότι ο βιασμός θα πρέπει να ταξινομηθεί στις παραφιλίες, αφού οι ψυχολογικές διαδικασίες και πρακτικές του βιασμού συχνά μοιάζουν ή ακόμα πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για παραφιλία.<sup>1</sup>

Η μελέτη των φαρμακευτικών θεραπειών των παραφιλιών είναι αρκετά δύσκολη για τους εξής λόγους: οι παραφιλίες είναι καταστάσεις κοινωνικά μη αποδεκτές, με αποτέλεσμα αυτοί που τις έχουν να μην ζητούν βοήθεια εθελοντικά. Επίσης, λόγοι δεοντολογίας δεν επιτρέπουν το σχεδιασμό διπλής-τυφλής ή ελεγχόμενης με placebo μελέτης με βίαιους σεξουαλικούς παραπτώματιες. Μια από τις κύριες στρατηγικές στη θεραπεία των παραφιλιών είναι η προσπάθεια μείωσης της σεξουαλικής ορμής. Έχει υποστηριχθεί ότι η σεξουαλική ορμή μπορεί να μειωθεί με στερεοτακτικές χειρουργικές μεθόδους, ορμονικές θεραπείες και φαρμακευτικές θεραπείες, όπως, αντικαταθλιπτικά ή νευροληπτικά. Οι χειρουργικές θεραπείες εγκαταλείφθηκαν νωρίς για δεοντολογικούς λόγους, ενώ οι θεραπείες με οιστρογόνα εγκαταλείφθηκαν λόγω παρενεργειών.

## 2. Φαινοθειαζίνες και λίθιο

Διάφορες φαινοθειαζίνες, όπως, θειοριδαζίνη και φλουφαιναζίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μείωση της σεξουαλικής ορμής.<sup>5,6</sup> Η χρήση όμως των νευροληπτικών για την ένδειξη αυτή έχει περιοριστεί αρκετά, λόγω των παρενεργειών, κυρίως δε λόγω της όψιμης δυσκινησίας. Έτσι, οι φαινοθειαζίνες και τα άλλα νευροληπτικά αποτελούν θεραπεία τελευταίας εκλογής για τις παραφιλίες.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν αρκετές δημοσιεύσεις που περιγράφουν τη χρησιμότητα του λιθίου στη θεραπεία των παραφιλιών. Πρώτος ο Ward,<sup>7</sup> περιέγραψε την περίπτωση μετενδυμασίας σε άνδρα με διπολική διαταραχή, που αντιμετωπίστηκε με λίθιο. Οι Cesnik και Coleman,<sup>8</sup> ανέφεραν επιτυχή αντιμετώπιση περίπτωσης αυτοερωτικής ασφυξίας (υποξυφιλία) με λίθιο. Οι Bartona et al,<sup>9</sup> ανέφεραν την επιτυχή αντιμετώπιση με λίθιο 24 ασθενών με ποικίλες παραφιλίες. Τέλος, οι Coleman et al,<sup>10</sup> ανέφεραν μείωση της παραφιλικής συμπεριφοράς με λίθιο, σε μικρή ομάδα παιδοφιλικών. Η δοσολογία κυμάνθηκε σε 600–1800 mg/ημέρα, τα επίπεδα στο αίμα ήταν κάτω

από 1,0 mEq/L, ενώ αναφέρθηκαν ελάχιστες παρενέργειες. Φάνηκε επίσης ότι η θεραπεία με λίθιο στις παραφιλίες είναι επιτυχημένη όταν η παραφιλία συνδυάζεται με συννοσηρότητα και διαταραχή της διάθεσης.

## 3. Αντικαταθλιπτικά

Τα νεότερα αντικαταθλιπτικά είναι πλέον δημοφιλή στην αντιμετώπιση ποικίλων καταστάσεων και επομένως ήταν θέμα χρόνου η χρησιμοποίησή τους στην θεραπεία των παραφιλιών. Κάποιοι ερευνητές<sup>11</sup> υπέθεσαν τη χρησιμότητα των σεροτονινεργικών αντικαταθλιπτικών βασισμένοι στην φαινομενολογική ομοιότητα των παραφιλιών με τις ψυχαναγκαστικές διαταραχές και τις διαταραχές των παρορμήσεων, έχοντας ήδη υπόψη την αποτελεσματικότητα των σεροτονινεργικών φαρμάκων στις καταστάσεις αυτές. Το προφίλ των παρενεργειών των αντικαταθλιπτικών, ιδιαίτερα αυτών που αναστέλλουν εκλεκτικά την επαναπρόσληψη σεροτονίνης (SSRIs), δείχνει ότι η τροποποίηση της μονοαμινικής αυτής νευρομεταβίβασης μειώνει αρκετές παραμέτρους της σεξουαλικής λειτουργικότητας. Υπάρχουν αρκετά ευρήματα που δείχνουν ότι οι μονοαμινικοί νευρομεταβιβαστές και ιδιαίτερα η σεροτονίνη, ρυθμίζουν αρκετές διαστάσεις της ανθρώπινης ψυχοπαθολογίας συμπεριλαμβανομένης της παρορμητικότητας, του άγχους, της κατάθλιψης, και της ψυχοπαθητικότητας, διαστάσεις που φαίνεται να διαταράσσονται σε αρκετές παραφιλικές διαταραχές.<sup>12</sup>

Το 1991, ο Kafka<sup>13</sup> αντιμετώπιζοντας άτομα με παιδοφιλία έδειξε την αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης (10–60 mg) σε 6 άνδρες, της φλουοξετίνης μαζί με τραζοδόνη σε 1 άνδρα, της ιμιπραμίνης (125 mg) σε 1 άνδρα και της ιμιπραμίνης μαζί με λίθιο (225 mg και 600 mg αντίστοιχα) σε 1 άνδρα με παραφιλικές διαταραχές και συνοδές διαταραχές στη διάθεση. Την ίδια χρονιά, οι Kerbeshian και Burd<sup>14</sup> αντιμετώπισαν με φλουοξετίνη έναν άνδρα με σύνδρομο Tourette και καταναγκαστικό αυνανισμό συνδεδεμένο με ομοφυλοφιλικές φαντασιώσεις. Το 1992, οι Kafka και Prentky<sup>15</sup> αντιμετώπισαν ικανοποιητικά με φλουοξετίνη μια μικρή ομάδα ανδρών με παραφιλική διαταραχή και συνοδό διαταραχή της διάθεσης. Παρατηρήθηκε μείωση τόσο της παραφιλικής όσο και της καταθλιπτικής συμπεριφοράς και επιπλέον, η θεραπευτική έκβαση της παραφιλικής συμπεριφοράς ήταν ανεξάρτητη των αρχικών τιμών της καταθλιψης. Το 1994, ο Kafka<sup>16</sup> δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας ανοιχτής μελέτης με 24 άνδρες με παραφιλία, κυρίως παιδοφιλία, που αντιμετωπίστηκαν με σερταλίνη (μέση δόση 100 mg/ημέρα). Σημαντική κλινικά βελτίωση παρατηρήθηκε στους μισούς περίπου άνδρες, που συμπλήρωσαν θεραπεία τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Από αυτούς, οι 9 που δεν βελτιώθηκαν αντιμετωπίστηκαν ικανοποιητικά με φλουοξετίνη. Το 1996, οι Greenberg et al<sup>17</sup> μελέτησαν τα ιστορικά 58 παραφιλικών ανδρών που αντιμετωπίστηκαν με SSRIs στη Sexual Behaviour Clinic of Royal Ottawa από το 1991 έως το 1995. Οι 17 από αυτούς πήραν φλουοξετίνη, οι 25 σερταλίνη και οι 16 φλουβοξαμίνη. Οι ερευνητές παρατήρη-

σαν σημαντική μείωση των φαντασιώσεων σε όλους τους παραπάνω παραφιλικούς και υπέθεσαν ότι οι παραφιλικές διαταραχές αποτελούν μέρος του φάσματος των OCD διαταραχών λόγω της ικανοποιητικής δράσης των SSRIs. Άλλη αναφορά έδειξε την αποτελεσματικότητα της χλωμπραμίνης (150–200 mg) σε δύο ανοϊκούς με παραφιλική συμπεριφορά (επιδειξιμανία, δημόσιος αυνανισμός).<sup>18</sup>

Οι Zohar et al<sup>19</sup> περιέγραψαν τη θεραπεία ενός άνδρα με επιδειξιμανία. Όταν το άτομο έπαιρνε φλουβοξαμίνη (έως 300 mg/ημέρα) ανέφερε εξάλειψη των σεξουαλικών σκέψεων ή πράξεων, ενώ όταν έπαιρνε δεσιπραμίνη (300 mg/ημέρα) ή placebo η συμπτωματολογία επανέρχεται. Όταν ξανάρχιζε την φλουβοξαμίνη η συμπτωματολογία σιγά-σιγά εξαφανιζόταν. Στο περιστατικό αυτό φαίνεται ότι ένα σεροτονινεργικό φάρμακο, η φλουβοξαμίνη ήταν αποτελεσματικό, ενώ ένα νοραδρενεργικό, η δεσιπραμίνη δεν ήταν. Ο συνδυασμός σεροτονινεργικού αντικαταθλιπτικού και αντιψυχωτικού φαίνεται επίσης να είναι αποτελεσματικός. Οι Bourgeois et al<sup>20</sup> περιέγραψαν μια περίπτωση παιδοφιλίας με συνοδό δυσθυμία, που δεν ανταποκρίθηκε σε 80 mg φλουοξετίνη, ανταποκρίθηκε μερικώς με συγχορήγηση τριφθοροπεραζίνης και ανέφερε πλήρη υποχώρηση της συμπεριφοράς όταν ως αντιψυχωτικό συγχορήγηθηκε η ρισπεριδόνη σε δόση 6 mg/ημέρα.

Νεότερα αντικαταθλιπτικά με λιγότερες παρενέργειες, όπως η νεφαζοδόνη, είναι πιθανόν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των παραφιλιών. Δεδομένα, που χρειάζονται όμως επιβεβαίωση, έδειξαν μείωση παραφιλικής συμπεριφοράς σε 8 από 11 παραφιλικούς άνδρες με νεφαζοδόνη.<sup>21</sup> Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει η βουσιπρόνη, ένα σεροτονινεργικό αγχολυτικό. Ο Fedoroff<sup>22</sup> τη χορήγησε με επιτυχία (20 mg/ημέρα) σε άνδρα με παρενδυμασία, με συνοδό γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και αλκοολισμό. Ο ίδιος ερευνητής,<sup>23</sup> τη χορήγησε επιτυχώς (20 mg/ημέρα) σε άνδρα με άτυπη παραφιλία, δυσθυμία και πολλαπλή χρήση ουσιών. Οι Pearson et al<sup>24</sup> ανέφεραν καλή ανταπόκριση στη βουσιπρόνη σε περιστατικό με επιδειξιμανία και τηλεφωνική αισχρολογία.

Από τις μέχρι τώρα έρευνες φαίνεται ότι η συννοσηρότητα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον κλινικό για την επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου. Τα σεροτονινεργικά φάρμακα δείχνουν αποτελεσματικά σε παραφιλικούς με συνοδό κατάθλιψη ή OCD, το λίθιο σε παραφιλικούς με συνοδό μανία, τα νευροληπτικά σε παραφιλικούς με συνοδό ψύχωση ή οργανική βλάβη και οι ορμόνες σε παραφιλικούς με υψηλά επίπεδα επιθετικότητας. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ψυχοθεραπεία είναι πολύ σημαντική και θα πρέπει πάντα να συνοδεύει τη φαρμακοθεραπεία. Εξάλλου, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η φαρμακοθεραπεία υπερτερεί της ψυχοθεραπείας στις παραφιλικές διαταραχές.<sup>25</sup>

#### 4. Ορμονική θεραπεία

Τα πλέον χρησιμοποιούμενα αντιανδρογόνα φάρμακα είναι η οξική μεδροξυ-προγεστερόνη και η οξική κυπρο-

τερόνη. Η πρώτη αναστέλλει την έκκριση γοναδοτροπικών και επομένως της τεστοστερόνης. Η οξική κυπροτερόνη ανταγωνίζεται άμεσα τη δράση της τεστοστερόνης στους υποδοχείς του οργάνου-στόχου, με αποτέλεσμα την άμεση πτώση των επιπέδων τεστοστερόνης, καθώς και τη μετέπειτα πτώση των LH και FSH, μέσω παλινδρομων μηχανισμών δράσης.<sup>26,27</sup> Το 1958,<sup>28</sup> παρατηρήθηκε για πρώτη φορά μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας σε άνδρες που έλαβαν παράγωγα προγεστερόνης. Συγκεκριμένα, μια ομάδα υγιών ανδρών που έλαβε αγωγή με παράγωγα προγεστερόνης σημείωσε μείωση του μεγέθους των όρχεων, μείωση της παραγωγής σπερματοζωαρίων και μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας. Έκτοτε, αρκετές μελέτες και αναφορές έχουν περιγράψει την λίγο έως πολύ επιτυχημένη αντιμετώπιση της παραφιλίας με τις παραπάνω ουσίες.

Συγκεντρωτικά, τουλάχιστον 200 και 500 σεξουαλικοί παραπτωματίες έχουν αντιμετωπιστεί με οξική μεδροξυ-προγεστερόνη και οξική κυπροτερόνη, αντίστοιχα.<sup>29</sup> Για παράδειγμα, οι Bancroft et al<sup>30</sup> βρήκαν ότι η οξική κυπροτερόνη (50 mg δύο φορές την ημέρα) και η αιθινιλοιστραδιόλη (0,01 mg δύο φορές την ημέρα) ήταν εξίσου αποτελεσματικές στη μείωση της συχνότητας των σεξουαλικών σκέψεων και συμπεριφορών, σε 12 σεξουαλικούς παραπτωματίες, χωρίς να εμφανιστούν ιδιαίτερες παρενέργειες. Όμως, μόνο η πρώτη είχε ελαφρά επίδραση στη μείωση της στυτικής αντίδρασης σε ερωτικά ερεθίσματα. Αρκετοί ερευνητές ανέφεραν περιπτώσεις επιτυχημένης αντιμετώπισης με μεδροξυ-προγεστερόνη ή οξική κυπροτερόνη. Σε μία ενδιαφέρουσα περίπτωση, οι Bradford και Pawlak<sup>31</sup> περιέγραψαν την επιτυχημένη έκβαση με οξική κυπροτερόνη ενός άνδρα με σαδιστική φιλομόφιλη παιδοφιλία, συνδυαζόμενη με σοβαρό εγκεφαλικό σύνδρομο. Σε μία άλλη ενδιαφέρουσα εργασία, οι Bradford και Pawlak<sup>32</sup> σχεδίασαν μια διπλή-τυφλή μελέτη, δίνοντας οξική κυπροτερόνη σε 19 άνδρες με ποικίλες παραφιλίες. Υπήρξε μείωση κάποιων πλευρών της σεξουαλικής συμπεριφοράς, όπως σεξουαλικές φαντασίες, αλλά η μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας δεν ήταν σημαντική. Οι Hucker και Lengenin<sup>33</sup> μελέτησαν τα αποτελέσματα της οξικής μεδροξυ-προγεστερόνης (200 mg) σε 18 παιδόφιλους σε μια διπλή-τυφλή και ελεγχόμενη με placebo έρευνα. Στους 11 άνδρες που συμπλήρωσαν την 3μηνη έρευνα βρέθηκε ότι το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό στη μείωση της σεξουαλικής συμπεριφοράς. Παρατηρήθηκαν όμως κάποιες παρενέργειες συχνότερες του placebo, όπως, κατάθλιψη και σιελόρροια.

Οι Cooper et al<sup>34</sup> συνέκριναν μεδροξυ-προγεστερόνη και οξική κυπροτερόνη σε μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με placebo έρευνα σε επτά παιδόφιλους. Και τα δύο φάρμακα μείωσαν στον ίδιο βαθμό τις σεξουαλικές σκέψεις και φαντασίες, τη συχνότητα των πρωινών στύσεων και τη συχνότητα αυνανισμών, ενώ συχνόρως παρατηρήθηκε μείωση των FSH και LH. Οι Meyer et al<sup>35</sup> χορήγησαν μεδροξυ-προγεστερόνη (400 mg EM/εβδομάδα) σε 40 σεξουαλικούς παραπτωματίες (κυρίως παιδόφιλους), σε διάστημα που κυμάνθηκε από 1 έως 12 έτη, και συνέκρινε τα αποτελέσματα με 21 παρόμοιους

ποιοτικά σεξουαλικούς παραπτώματιες, που αντιμετωπίστηκαν με ψυχοθεραπεία. Βρέθηκε ότι 18% των ατόμων της πρώτης ομάδας υποτροπίασαν στη διάρκεια της θεραπείας και 35% μετά τη διακοπή της, σε σύγκριση με 58% της δεύτερης ομάδας, που υποτροπίασαν στο ίδιο χρονικό διάστημα. Οι κυριότερες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν πρόσληψη βάρους, κεφαλαλγίες, μυϊκές κράμπες, υπέρταση, γαστρεντερικά ενοχλήματα, χολολιθίαση και διαβήτης.

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα<sup>30-35</sup> δείχνουν ότι, η θεραπεία των παραφιλίων με τα αντιανδρογόνα οξική μεδροξυ-προγεστερόνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση γοναδοτροπινών και επομένως της τεστοστερόνης και οξική κυπροτερόνη, η οποία ανταγωνίζεται άμεσα τη δράση της τεστοστερόνης, δεν είναι πάντα αποτελεσματική, κυρίως επειδή η αναστολή έκκρισης ή δράσης της τεστοστερόνης είναι ανεπαρκής. Πέραν των ηθικών προβλημάτων που ανακύπτουν από τη χρήση τέτοιων θεραπειών, λόγω του υπογοναδισμού και των επακόλουθων αλλαγών στη συμπεριφορά, έχουν παρατηρηθεί αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μεδροξυ-προγεστερόνη προκαλεί πρόσληψη βάρους, υπεργλυκαιμία, μυϊκές κράμπες και λήθαργο, ενώ η οξική κυπροτερόνη προκαλεί γυναικομαστία, θρομβοεμβολικά φαινόμενα, κατάθλιψη, και ηπατοκυτταρική βλάβη.<sup>36</sup>

#### 4.1. Τα GnRH αγωνιστικά ανάλογα (GnRH-a)

Υπήρξε η υπόθεση ότι η εκλεκτική καταστολή του άξονα υπόφυση-γονάδες με ένα μακράς δράσης αγωνιστικό ανάλογο της ορμόνης εκλύουσας γοναδοτροπίνη (GnRH) πιθανόν να μείωνε τις παρεκκλίνουσες σεξουαλικές φαντασιώσεις και συμπεριφορές σε άτομα με παραφιλική διαταραχή, μειώνοντας την τεστοστερόνη σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.<sup>30,37</sup> Γάλλοι ερευνητές<sup>38</sup> αντιμετώπισαν έξι άνδρες με σοβαρή παραφιλία με το μακράς δράσης GnRH αγωνιστικό ανάλογο (GnRH-a) τριπτορελίνη. Στους πέντε από αυτούς, το αντιανδρογόνο αυτό βελτίωσε σημαντικά τη σεξουαλική παρεκκλίνουσα συμπεριφορά χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες, πέραν αυτών του υποανδρογονισμού. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι η θεραπεία με GnRH-a οδηγεί σε αντιστροφή του ευνουχισμού, γεγονός που υπόσχεται μια αποτελεσματική θεραπεία των παραφιλίων. Οι ίδιοι ερευνητές, το 1996<sup>29</sup> χορήγησαν EM 3,75 mg τριπτορελίνης μηνιαίως, σε 6 περιπτώσεις βαριάς παραφιλίας. Στις 5 περιπτώσεις η θεραπεία, που διήρκεσε 1-5 χρόνια, σταμάτησε τις παρεκκλίνουσες σεξουαλικές φαντασιώσεις και συμπεριφορές για διάστημα έως 7 χρόνια. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι οι GnRH-a είναι πιο αποτελεσματικοί και παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες από την οξική κυπροτερόνη, χορηγούνται με υψηλά επίπεδα συμμόρφωσης, στην παρατεταμένη όμως θεραπεία παρουσιάζουν απώλεια οστικής μάζας. Ένας LH αγωνιστής, επίσης, έδειξε πολύ καλή αποτελεσματικότητα σε βαριά περίπτωση επιδειξιμανίας,<sup>39</sup> χωρίς σημαντικές παρενέργειες. Επίσης, η οξική λεούπρολίνη, ένας GnRH αγωνιστής, έχει δοκιμαστεί σε βαριά παραφιλία<sup>40</sup> και σε επιδειξιμανία σε άτομο με νόσο Huntington.<sup>40</sup>

Σε μια πρωτοποριακή μελέτη, οι Rosler και Witztum<sup>42</sup> εξέτασαν την αποτελεσματικότητα ενός μακράς δράσης GnRH αγωνιστή, της τριπτορελίνης (μία EM ένεση 3,75 mg/μήνα), μαζί με υποστηρικτική ψυχοθεραπεία σε 30 άνδρες με σοβαρή παραφιλική διαταραχή κατά DSM-IV. Οι 25 από αυτούς είχαν παιδοφιλία, ενώ οι 9 είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με κυπροτερόνη επί 4-10 χρόνια. Στη διάρκεια της θεραπείας μετρήθηκαν η FSH, η LH και η τεστοστερόνη κάθε ένα μήνα, ο όγκος των όρχεων κάθε 3 μήνες και η οστική πυκνότητα κάθε 6 μήνες. Η εκτίμηση της εξέλιξης της θεραπείας έγινε με την «κλίμακα σεξουαλικής επιθυμίας και συμπτωμάτων», η οποία βαθμολογεί τη σεξουαλική επιθυμία, τη σεξουαλική δραστηριότητα και τις σεξουαλικές φαντασιώσεις σε διαβάθμιση έντασης 8 σημείων.

Η μέγιστη μείωση των συμπτωμάτων συνέβη μεταξύ του 3ου-10ου μήνα. Όλοι οι συμμετέχοντες ανέφεραν ότι η σεξουαλική τους επιθυμία μειώθηκε σημαντικά και η σεξουαλική τους συμπεριφορά έγινε σημαντικά ελεγχόμενη. Οι παρεκκλίνουσες σεξουαλικές φαντασιώσεις και παρορμήσεις, καθώς και η συχνότητα αυνανισμού μειώθηκαν σημαντικά. Πριν την έναρξη της θεραπείας τα βασικά επίπεδα FSH, LH και τεστοστερόνης ήταν φυσιολογικά, ενώ στη διάρκεια της θεραπείας τα επίπεδα της LH και της τεστοστερόνης ήταν σημαντικά μειωμένα. Μετά τη διακοπή της θεραπείας τα επίπεδα τεστοστερόνης επανήλθαν στα προηγούμενα επίπεδα εντός διμήνου. Ο όγκος των όρχεων μειώθηκε σταδιακά στη διάρκεια της θεραπείας φτάνοντας στο ελάχιστο (50%) μετά από 36 περίπου μήνες θεραπείας. Η οστική πυκνότητα του αυχένα του μηριαίου και της ΟΜΣΣ, στους 11 από τους 18 που μετρήθηκε, βρέθηκε μειωμένη μετά από 6-12 μήνες θεραπείας, ενώ δεν μεταβλήθηκε στους 7 από αυτούς. Σε 2 συμμετέχοντες με προχωρημένες αλλοιώσεις συγχρορηγήθηκαν 2 mg ασβεστίου/ημέρα και 0,5 μg 1α-υδροξυ-βιταμίνης D3, 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Έξι συμμετέχοντες ανέφεραν εξάψεις και 3 μειωμένη τριχοφυΐα. Αν και όλοι τους ήταν ικανοποιημένοι από τα αποτελέσματα της θεραπείας, 21 ανέφεραν προοδευτική στυτική δυσλειτουργία μετά από 6-12 μήνες θεραπείας. Η έλλειψη σεξουαλικού ενδιαφέροντος και η αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης της στύσης σχετιζόταν άμεσα με την ηλικία. Συγκεκριμένα, συνέβη σε λίγους νέους και σε όλους με ηλικία μεγαλύτερη των 35.

Συμπερασματικά, οι GnRH αγωνιστές, όπως η τριπτορελίνη, προκαλούν έντονο αλλά αντιστρεπτό υποανδρογονισμό.<sup>37,38</sup> Δρουν κυρίως αναστέλλοντας την έκκριση της LH και λιγότερο της FSH, με αποτέλεσμα η έκκριση τεστοστερόνης να μειώνεται σημαντικά. Η τριπτορελίνη φάνηκε περισσότερο αποτελεσματική στον έλεγχο της σεξουαλικής παρεκκλίνουσας συμπεριφοράς από προηγούμενες θεραπείες. Μια υπόθεση είναι ότι έχει την ικανότητα να μειώνει περισσότερο τη δράση της τεστοστερόνης στους ιστούς, σε σχέση με άλλες θεραπείες. Άλλη υπόθεση είναι η άμεση επίδρασή της στο κεντρικό νευρικό σύστημα καταστέλλοντας τη σεξουαλική παρεκκλίνουσα συμπεριφορά. Την υπόθεση αυτή ενισχύει το εύρημα ότι ενδοεγκεφαλική έγχυση GnRH αγω-

νιστών καταστέλει την επιθετικότητα σε άρρενες πορνικούς.<sup>43</sup> Επιπλέον, GnRH νευρώνες προβάλλουν τόσο στην υπόφυση όσο και σε χώρους έξω από την υπόφυση, όπως στον οσφρητικό λοβό και στην αμυγδαλή, όπου η GnRH μπορεί να δρα ως νευροτροποποιητής. Η δράση αυτή ενέχεται πιθανόν στην εκδήλωση της σεξουαλικής συμπεριφοράς και οι GnRH-a ασκούν πιθανόν ανασταλτική δράση στη σεξουαλική συμπεριφορά στις ανατομικές αυτές θέσεις. Εάν ισχύει αυτό, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η συγχορήγηση τεστοστερόνης και GnRH-a βελτιώνει τη σεξουαλική συμπεριφορά, χωρίς να οδηγεί σε υποτροπή της παρεκκλίνουσας σεξουαλικής συμπεριφοράς.<sup>44</sup>

Η τριπτορελίνη φαίνεται να έχει αρκετά πλεονεκτήματα έναντι των άλλων φαρμάκων στην αντιμετώπιση των παραφιλιών.<sup>29,38</sup> Είναι δραστική και αποτελεσματική σε παραφιλίες ανθιστάμενες σε άλλες θεραπείες. Επιπλέον, η τριπτορελίνη χορηγείται παρεντερικά, μία φορά το μήνα, γεγονός που αυξάνει τα επίπεδα συμμόρφωσης και παρακολούθησης της θεραπείας. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η θεραπεία με τριπτορελίνη ή άλλων GnRH αγωνιστή είναι πιθανόν περισσότερο συμφέρουσα οικονομικά λύση, σε σχέση με την κράτηση σε φυλακή ή με τα προγράμματα αποκατάστασης εντός της φυλακής.<sup>42,45</sup> Δεδομένης της υποτροπής των ατόμων που διέκοψαν τη θεραπεία, οι συγγραφείς προτείνουν τη συνέχιση αυτής μακροχρόνια, με ελάχιστη διάρκεια αυτής τα 4 χρόνια.

Η χρήση των GnRH-a δεν τροποποιεί την έκκριση τεστοστερόνης από τα επινεφρίδια και η αποτυχία ανταπόκρισης σε ελάχιστους ασθενείς οφείλεται πιθανόν στα παραμένοντα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης επινεφριδιακής προέλευσης. Έχει υποστηριχθεί, από τους Thibaut et al.<sup>29</sup> ότι η συγχορήγηση οξικής κυπροτερόνης και GnRH-a μπορεί να οφελήσει ορισμένους ανθιστάμενους στη θεραπεία με GnRH-a ασθενείς. Σημειώνουν επίσης ότι για τον καλύτερο έλεγχο της αρχικής και παροδικής αύξησης της τεστοστερόνης με τους GnRH-a είναι προτιμότερο η κυπροτερόνη να συγχορηγείται από την αρχή της θεραπείας. Τέλος, υποθέτουν ότι, η μείωση της δόσης της τριπτορελίνης πιθανό να βελτιώσει τη στυτική ικανότητα και την απώλεια οστικής μάζας, διατηρώντας συγχρόνως τα οφέλη σχετικά με τη μείωση της ανώμαλης σεξουαλικής συμπεριφοράς. Η συγχορήγηση μάλιστα τεστοστερόνης είναι δυνατό να βελτιώσει περισσότερο τη στυτική λειτουργία.<sup>42</sup>

## 5. Συμπεράσματα — Μελλοντικές προοπτικές

Ποικίλες φαρμακευτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των παραφιλιών έχουν εφαρμοστεί μέχρι στιγμής, έχοντας ως στόχο βασικά τη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας και πρακτικής. Οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, τα αντιανδρογόνα οξική κυπροτερόνη και μεδροξυ-προγεστερόνη και κυρίως οι GnRH-αγωνιστές έχουν δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Υπάρχουν όμως αρκετά σημεία κριτικής απέναντι, τόσο στη χρήση αυτών των θεραπειών όσο και στη μεθοδολογία των μελετών. Καταρχήν, οι έρευνες έγιναν σε άτομα που είτε προσήλθαν εθελοντικά είτε το κίνητρο για αποφυλάκιση ή μείωση της ποινής τους ενδεχόμενα επηρέασε την εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Ένα ακόμη γεγονός που θα πρέπει να μας κάνει επιφυλακτικούς σχετικά με τα αποτελέσματα της πορείας αυτών των θεραπειών είναι ότι ο αριθμός των ατόμων που περιλαμβάνονται στις μελέτες είναι μικρός, ενώ λείπουν οι μελέτες με διπλό-τυφλό ή ελεγχόμενο με placebo σχεδιασμό. Επιπλέον, ο χρόνος θεραπείας είναι συνήθως μικρός, ενώ συχνά δεν αναφέρεται ο αριθμός των ατόμων που διέκοψε τη θεραπεία λόγω παρενεργειών. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί το ηθικό πρόβλημα που γεννούν αυτού του είδους οι θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ο υπογοναδισμός που προκαλούν οι ορμονικές θεραπείες έχει συχνά συνέπειες στη συμπεριφορά του ατόμου, με εμφανή τη μείωση της ενεργητικότητας, αλλά και στις κοινωνικές του προσδοκίες, όπως για παράδειγμα στην επιθυμία για τεκνοποίηση.<sup>44</sup>

Μελλοντικές θεραπευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να στοχεύσουν στην αύξηση της σχέσης θεραπευτικό όφελος/κόστος, επιτυγχάνοντας όσο το δυνατόν περισσότερο εκλεκτικό αποκλεισμό της παρεκκλίνουσας σεξουαλικής συμπεριφοράς. Η διεύρυνση των γνώσεων σχετικά με την παθοφυσιολογία της σεξουαλικής συμπεριφοράς θα βοηθήσει προς την κατεύθυνση αυτή, ενώ παράλληλα η ανάπτυξη ειδικών ψυχοθεραπευτικών τεχνικών θα οδηγήσει σε πιο ολοκληρωμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις.<sup>45</sup> Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι κοινωνικές αντιλήψεις σχετικά με τις έννοιες της σεξουαλικότητας, της παρεκκλίνουσας σεξουαλικής συμπεριφοράς και των ορίων θεραπευτικής παρέμβασης, αναμφίβολα θα δίνουν το στίγμα της πορείας της επιστήμης στον τομέα αυτόν.

## Βιβλιογραφία

1. Abel GG, Rouleau RD. The nature and extend of sexual assault. In: Marshal WL, Laws DR, Barbaree HE (eds) *Handbook of sexual assault: Issues, theories and treatment of the offenders*. Plenum Press, New York, 1990:674-681
2. Johnson H, Sacco VF. Researching violence against women: Statistics Canada's National Survey. *Can J Criminology* 1995; 37:281-304
3. Moscarello R. Post-traumatic stress disorder after sexual assault: Its psychodynamics and treatment. *J Am Acad Psychoanal* 1991; 19:235-253
4. Brown SL, Forth AE. Psychopathy and sexual assault: static risk factors, emotional precursors and rapist subtypes. *J Consult and Clin Psychology* 1997; 65:848-857
5. Bartholomew AA. A long-term phenothiazine as a possible agent to control deviant sexual behavior. *Am J Psychiatry* 1968; 124:917-923

6. Field LH. Benperidol in the treatment of sexual offenders. *Med Sci Law* 1973, 13:195
7. Ward N. Successful lithium treatment of transvestism associated with manic depression. *J Nerv Mental Dis* 1975, 161: 204-206
8. Cesnik JA, Coleman E. Use of lithium carbonate in the treatment of autoerotic asphyxia. *Am J Psychother* 1989, 43: 273-286
9. Bartova D, Nahunek K, Svestka J et al. Comparative study of prophylactic lithium and diethylstilbestrol in sexual deviants. *Activ Nerv Sup (Praha)* 1979, 21:163-164
10. Coleman E, Cesnik J, Moore AM et al. An exploratory study of the role of psychotropic medication in the treatment of sex offenders. *J Offender Rehab* 1992, 18:75-88
11. Pearson HJ. Paraphilias, impulse control and serotonin. *J Clin Psychopharmacol* 1990, 10:233
12. Kafka MP. A monoamine hypothesis of the pathophysiology of paraphilic disorders. *Arch Sex Behav* 1997, 26:343-358
13. Kafka MP. Successful antidepressant treatment of nonparaphilic sexual addiction and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 1991, 52:60-65
14. Kerbeshian J, Burd L. Tourette syndrome and recurrent paraphilic masturbatory fantasy. *Can J Psychiatry* 1991, 36:155-157
15. Kafka MP, Prentky R. Fluoxetine treatment of nonparaphilic sexual addictions and paraphilias in men. *J Clin Psychiatry* 1992, 53:351-358
16. Kafka MP. Sertaline pharmacotherapy for paraphilias and paraphilia-related disorders: An open trial. *Ann Clin Psychiatry* 1994, 6:189-195
17. Greenberg DM, Bradford JMW, Curry S et al. A comparison of the treatment of paraphilias with three serotonin reuptake inhibitors: A retrospective study. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1996, 24:525-532
18. Leo RJ, Kim KY. Clomipramine treatment of paraphilias in elderly demented patients. *J Geri Psychiatry Neurol* 1995, 8: 123-124
19. Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Compulsive exhibitionism successfully treated with fluvoxamine. A controlled-case study. *J Clin Psychiatry* 1994, 55:86-88
20. Bourgeois JA, Klein M. Risperidone and fluoxetine in the treatment of pedophilia with comorbid dysthymia. *J Clin Psychopharmacol* 1996, 16:257-258
21. Jancin B. Serzone shows promise for paraphilia tx. *Clin Psychiatry News* 1997
22. Fedoroff JP. Buspirone hydrochloride in the treatment of transvestic fetishism. *J Clin Psychiatry* 1988, 49:408-409
23. Fedoroff JP. Buspirone hydrochloride in the treatment of an atypical paraphilia. *Arch Sex Behav* 1992, 21:401-406
24. Pearson HJ, Marshal WL, Barbaree HE et al. Treatment of a compulsive paraphiliac with buspirone. *Ann Sex Res* 1992, 5:239-246
25. Balon R. Pharmacological treatment of paraphilias with a focus on antidepressants. *J Sex Marital Therapy* 1998, 24: 241-254
26. Morse H, Leach DR, Rowley MJ et al. Effect of cyproterone acetate on sperm concentration, seminal fluid volume, testicular cytology and levels of plasma and urinary ICSH, FSH and testosterone in normal men. *J Reproduction and Fertility* 1973, 32:365-378
27. Murray MAF, Bancroft JHJ, Anderson DC et al. Endocrine changes in male sexual deviants after treatment with anti-androgens, oestrogens or tranquilizers. *J Endocrin* 1974, 67:179-188
28. Heller CG, Laidlaw WM, Harvey HT et al. Effects of progestational compounds on the reproductive processes of the human male. *Ann NY Acad Sci* 1958, 71:649-665
29. Thibault F, Cordier B, Kuhn JM. Gonadotropin hormone releasing hormone agonist in cases of severe paraphilia: A lifetime treatment. *Psychoneuroendocrinology* 1996, 21: 411-419
30. Bancroft J, Tennent G, Loucas K et al. The control of deviant sexual behavior by drugs: I. Behavioural changes following oestrogens and anti-androgens. *Br J Psychiatry* 1974, 125: 310-315
31. Bradford J, Pawlak A. Sadistic homosexual pedophilia: Treatment with cyproterone acetate: A single case study. *Can J Psychiatry* 1987, 32:22-30
32. Bradford J, Pawlak A. Double-blind placebo crossover study of cyproterone acetate in the treatment of the paraphilias. *Arch Sex Behav* 1993, 22:383-402
33. Hucker S, Langevin R, Bain J. A double-blind trial of sex drive reducing medication in pedophiles. *Ann Sex Res* 1988, 1:227-242
34. Cooper AJ, Sadhu S, Lozstyn S et al. A double-blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate with seven pedophiles. *Can J Psychiatry* 1992, 37:687-693
35. Meyer WJ, Cole C, Emory E. Depo provera treatment for sex offending behavior: an evaluation of outcome. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1992, 20:249-259
36. Hirsch D, Covatz S, Bernheim J et al. Fatal fulminant hepatitis from cyproterone acetate. *Isr J Med Sci* 1994, 30:238-240
37. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1990, 324:93-103
38. Thibault F, Cordier B, Kuhn JM. Effects of a long-lasting gonadotropin hormone-releasing hormone agonist in six cases of severe male paraphilia. *Acta Psychiatr Scand* 1993, 87:445-450
39. Rousseau L, Couture M, Dupont A et al. Effect of combined androgen blockade with LHRH agonist and flutamide in one severe case of male exhibitionism. *Can J Psychiatry* 1990, 35:338-341
40. Dickey R. The management of a case of treatment-resistant paraphilia with a long-acting LHRH agonist. *Can J Psychiatry* 1992, 37:567-569
41. Rich SS, Ovsiew F. Leuprolide acetate for exhibitionism in Huntington disease. *Movement Disorders* 1994, 9:353-357
42. Rosler A, Witztum E. Treatment of men with paraphilia with a long-acting analogue of gonadotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1998, 338:416-422
43. Kadar T, Telegdy G, Schally AV. Behavioral effects of centrally administered LH-RH agonist in rats. *Physiol Behav* 1992, 51:601-605
44. Awoniji CA, Reece MS, Hurst BS et al. Maintenance of sexual function with testosterone in the gonadotropin-releasing-hormone immunised hypogonadotropic infertile male rat. *Biol Reprod* 1993, 49:1170-1176
45. Prentky R, Burgess AW. Rehabilitation of child molesters: a cost benefit analysis. *Am J Orthopsychiatry* 1990, 60:108-117

Υποβλήθηκε 18.5.2000  
Εγκρίθηκε 27.6.2000