

Problemy seksualne pacjentów leczonych z powodu depresji

Sexual Problems in Patients Treated for Depression

► dr hab. n. med. Michał Lew-Starowicz¹

¹ III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Dysfunkcje seksualne stanowią istotny problem kliniczny pacjentów leczonych z powodu depresji. Są związane zarówno z depresją, jak i działaniami niepożądanymi najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Polekowe dysfunkcje seksualne należą do najczęstszych przyczyn przerywania leczenia przez pacjentów. Uwzględnianie seksualności chorego podkreśla jego podmiotowość i dbałość lekarza o jedną z najważniejszych sfer ludzkiego życia, budując tym samym lepszą relację terapeutyczną. W artykule omówiono mechanizmy odpowiedzialne za dysfunkcje seksualne pacjentów leczonych z powodu depresji ze szczególnym uwzględnieniem stosowanej farmakoterapii. Przedstawiono profil działania leków obarczonych, zgodnie z aktualną wiedzą, najniższym ryzykiem powikłań seksualnych. Następnie, omówiono zalecenia postępowania w przypadku stwierdzonych już dysfunkcji seksualnych u pacjenta leczonego z powodu depresji.

Słowa kluczowe:

depresja, dysfunkcje seksualne, leki przeciwdepresyjne

Summary

Sexual dysfunctions represent a relevant clinical issue in patients treated for depression. They are related both to depression itself and side effects of the most commonly used antidepressant medications. Drug-related sexual dysfunctions are among the most common reasons for treatment discontinuation. Considering sexual issues emphasize patient's subjectivism and physician's caring attitude regards one of the most important areas of human living building thereby a better therapeutic relationship. Mechanisms responsible for sexual dysfunction in patients treated for depression with special account to pharmacotherapy are described. Clinical profiles of medications with the lowest, according to current state of knowledge, burden of sexual side-effects are introduced. Subsequently, recommendations on the therapeutic proceedings in case of drug-related sexual dysfunction in patient treated for depression are given.

Keywords:

depression, sexual dysfunctions, antidepressants

praca oryginalna, praca recenzowana

Wstęp

Depresja stanowi jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności na świecie i narastający problem społeczny [1]. Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych w populacji sięga 6,9% w ciągu roku [2]. Leczenie depresji stało się jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny. 50% pacjentów reaguje pozytywnie na pierwszą próbę leczenia, a zaledwie 30% uzyskuje w jej wyniku pełną remisję [3]. Przyczyniają się do tego brak wystarczającej skuteczności farmakoterapii oraz działania niepożądane leków powodujące, że wielu chorych przerywa leczenie. Wynika stąd, że żywa jest wciąż potrzeba nowych rozwiązań – leków przeciwdepresyjnych (LPD) konkurujących pod względem skuteczności i tolerancji, jak i rozwoju wiedzy na temat optymalizacji leczenia z udziałem tych już dostępnych. Istotna jest także praca nad kontekstem występujących zaburzeń nastroju, jakim jest często trudna i stresująca sytuacja osobista, wymagająca nieraz bardziej złożonego podejścia terapeutycznego, w tym oddziaływań psychoterapeutycznych. Dysfunkcje seksualne (sexual dysfunction, SD) pacjentów leczonych z powodu depresji stają się coraz częstszym obiektem zainteresowania badaczy i klinicystów. Wynika to z kilku przyczyn. Po pierwsze, okazało się, że pacjenci bardzo często cierpią z powodu zaburzeń sfery seksualnej związanych zarówno z depresją, jak i działaniami niepożądanymi LPD. Po drugie, jako że aktywność seksualna jest bardzo istotną sferą kształtującą zadowolenie z życia i wpływającą na jakość relacji partnerskich, pacjenci mogą przerywać terapię lekami zaburzającymi tę sferę ich życia. Po trzecie, wraz z dostępnością coraz szerszego wyboru leków i wiedzą na temat ich zróżnicowanego profilu działania klinicznego i efektów ubocznych (w tym dysfunkcji seksualnych), możliwe stało się bardziej precyzyjne dobieranie terapii do indywidualnych potrzeb pacjenta. Wreszcie, uwzględnianie sfery seksualności pacjenta podkreśla jego podmiotowość i dbałość o aspekty kształtujące jakość życia, a tym samym wzmacnia relację terapeutyczną.

Seksualny mózg i depresja

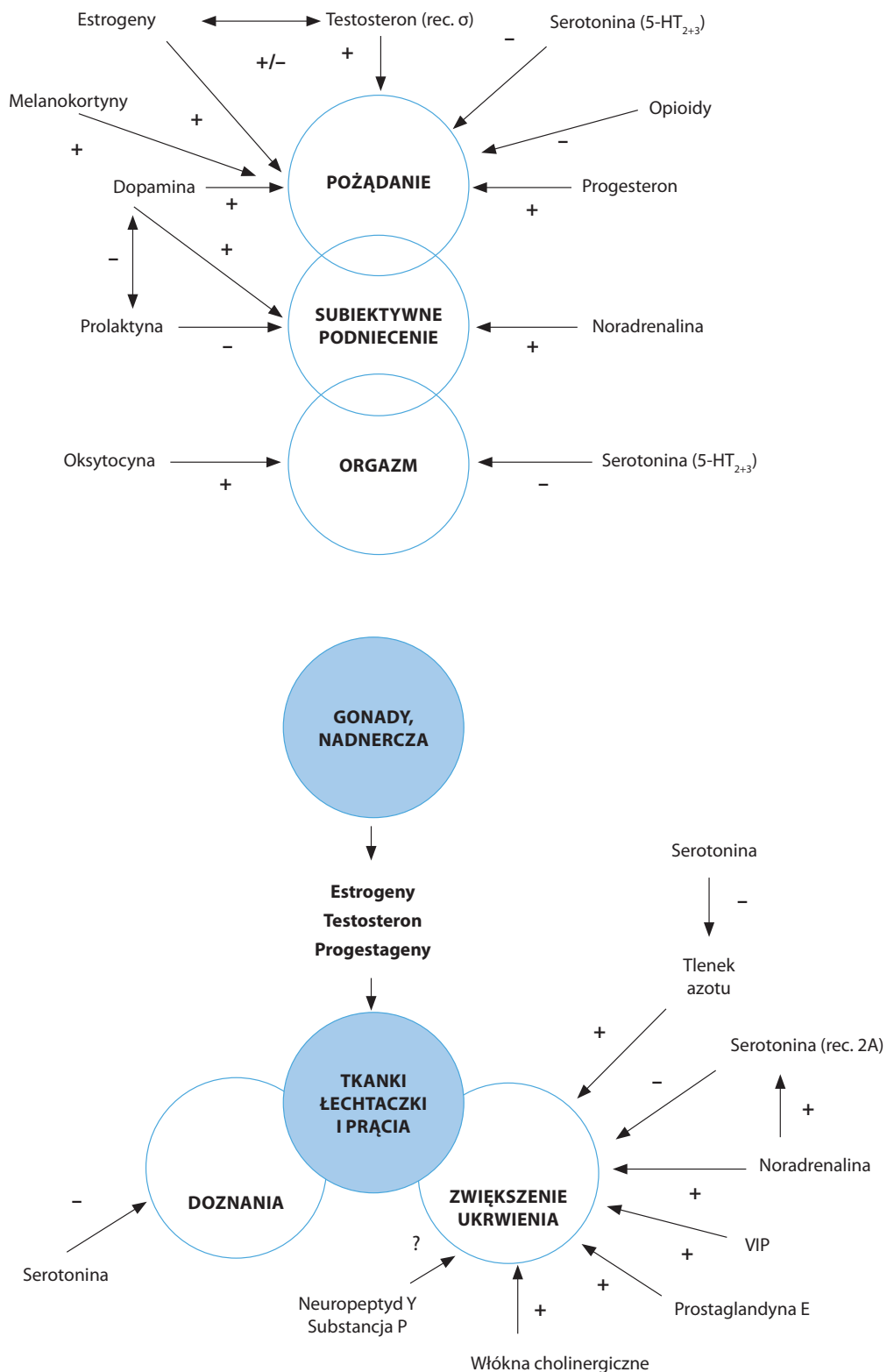
Odpowiedź na bodźce seksualne jest często kojarzona z reakcją genitalną. Jednak głównym „ośrodkiem seksualnym” w ciele człowieka pozostaje mózg odpowiedzialny za przetwarzanie seksualnych bodźców, myśli oraz uczuć, a także regulujący wspomniane już reakcje genitalne i odczuwanie orgazmu.

Reaktywność seksualna regulowana jest przez te same ośrodki (m.in. kora przedczołowa, podwzgórze, prąkowicie, zakręt obręczy, wyspa, ciała migdałowe), które odpowiadają za regulację nastroju. Ponadto, w przekazywaniu informacji związanych z odpowiedzią seksualną w mózgu i obwodowym układzie nerwowym kluczową rolę pełnią monoaminy (serotonina, dopamina, noradrenalina) tworzące, wraz z innymi przekaźnikami i hormonami, złożoną sieć wzajemnych oddziaływań (**Ryc. 1**). Ich dysregulacja stanowi wspólny mianownik dla współwystępowania SD i zaburzeń nastroju. Podobnie, leki wpływające na stężenia monoamin i wiążące się z ich receptorami, oprócz regulacji nastroju i emocji, modyfikują także odpowiedź seksualną.

Seksualność osób chorujących na depresję

Wiele raportów epidemiologicznych potwierdziło istotny związek objawów depresji i zaburzeń sfery seksualnej. W badaniu Natsal-3 przeprowadzonym na reprezentatywnej populacji ponad 15 000 Brytyjczyków, osoby doświadczające objawów depresji znacznie rzadziej pozostawały aktywne seksualnie w porównaniu z pozostałymi (52,3% vs. 70,2% dla mężczyzn, $p < 0,0001$ i 53,5% vs. 63,6% dla kobiet, $p < 0,05$) [5]. Efekt depresji był znacznie silniejszy (zwłaszcza wśród mężczyzn) w porównaniu z chorobami takimi jak cukrzyca, czy nadciśnienie tętnicze, o których wiadomo, że odgrywają istotną rolę w patofizjologii dysfunkcji seksualnych (w szczególności zaburzeń erekcji). Badania mężczyzn – studentów uczelni medycznych w USA wykazały, że ci, którzy mieli objawy depresji, ujawniali także większe prawdopodobieństwo braku partnerki seksualnej lub mniejszej liczby partnerek w ciągu całego życia, częściej cierpieli z powodu zaburzeń erekcji, mieli mniejsze poczucie własnej wartości jako partnera seksualnego, mniejsze zadowolenie ze związku, zarówno pod względem seksualnym, jak i relacyjnym [6]. Przerywanie lub brak kontaktów seksualnych osób chorujących na depresję może wynikać z obniżonego pożądanego, anhedonii seksualnej (braku zdolności odczuwania przyjemności z kontaktów seksualnych, często powiązanej z anorgazmią), a w skrajnych przypadkach seksualnej awersji. Typowy wzorzec obniżenia pożądanego jest częstszy u nieleczonych chorych z depresją niż w grupach kontrolnych [7], co wskazuje na związek zaburzonej seksualności z zaburzeniem afektywnym niezależnym

Rycina 1. Ośrodkowa i obwodowa regulacja odpowiedzi seksualnej przez hormony i neuroprzebieżniki – wg Clayton, 2007 [4]



od wpływu stosowanych leków. Rzadziej stwierdza się u chorych paradoksalny wzorzec wzmożonej pobudliwości seksualnej. Biorąc pod uwagę powszechne występowanie SD w zaburzeniach afektywnych, niektórzy autorzy sugerują włączenie ich do zinternalizowanego wymiaru w psychopatologii razem z depresją oraz lękiem [8]. Wykazano także, że skłonność do przeżywania negatywnych emocji i nastrojów depresyjny stanowią czynniki predykcyjne występowania SD w ogólnej populacji mężczyzn, przy czym nastrojów depresyjny pełni funkcję pośredniczącą [9].

Dysfunkcje seksualne związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych

LPD ogólnie cechują się dość podobną skutecznością w leczeniu epizodów depresyjnych, zaś najbardziej istotne różnice między nimi dotyczą profilu farmakokinetycznego, charakterystyki działania na poszczególne objawy towarzyszące obniżeniu nastroju (jak lęk, bezsenność, czy zahamowanie psychomotoryczne) i profilu działań niepożądanych. Najbardziej uciążliwe dla pacjentów działania niepożądane obejmują SD, zaburzenia snu (bezsenność, nadmierna senność) i przyrost masy ciała. Tolerancja leku ma duży wpływ na przebieg terapii – obniżenie popędu i zaburzenia orgazmu stanowią dwie spośród pięciu najczęstszych przyczyn braku współpracy pacjentów z rozpoznaniem „dużej depresji” [10]. Jednocześnie, pacjenci sporadycznie zgłaszają skargi na polekowe SD spontanicznie – wg Montejo-Gonzalez odsetek stwierdzanych SD wzrósł z 14% do 58%, kiedy chorzy otrzymali kwestionariusz służący do oceny funkcji seksualnych [11].

Montejo i in. (2001) oceniają częstość występowania wszystkich SD na 56,3% ogółu pacjentów leczonych z powodu depresji, przy czym odsetek ten zmienia się znacznie w zależności od stosowanego leku. Wysokie ryzyko polekowych SD dotyczyło powszechnie stosowanych w leczeniu depresji selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i wenlafaksyny – inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) [12]. Główne mechanizmy przyczyniające się do występowania SD po LPD obejmują:

- działanie agonistyczne na receptory serotonergiczne 5-HT₂ i 5-HT₃ (powoduje obniżenie

pożądania, zaburzenia orgazmu, zahamowanie ejakulacji),

- obniżanie poziomu dopaminy (hamowanie w obrębie ośrodkowego układu nagrody, obniżenie pożądania i satysfakcji seksualnej),
- działania α - i β -adrenergiczne i antycholinergiczne (obwodowe zaburzenia ukrwienia),
- obniżanie syntezy tlenku azotu (zaburzenie neuronalnego mechanizmu rozszerzania naczyń krwionośnych związanych z odpowiedzią genitalną),
- wpływ na osi hormonalne.

Pojedyncze doniesienia z literatury naukowej wskazują także na możliwość utrzymywania się dysfunkcji seksualnych także po odstawieniu LPD z grupy SSRI (Post-SSRI Sexual Dysfunction, PSSD) [13, 14, 15]. Objawy mogą obejmować: obniżenie pożądania, zaburzenia erekcji i nawilżenia pochwy, przetrwałe podniecenie seksualne odbierane jako nieprzyjemne i utrzymujące się mimo braku stymulacji seksualnej i subiektywnie odczuwanego podniecenia, zaburzenia orgazmu, wytrysk przedwczesny, zaburzenia czucia okolic genitalnych, anhedonię seksualną. Opiswane objawy mogą się utrzymywać parę tygodni, miesięcy lub nawet lat. Przyczyny tego, jak się wydaje, bardzo rzadkiego zjawiska pozostają nieznane. Spekuluje się na temat trwałych zmian dotyczących neuroprzeżywania, mechanizmów epigenetycznych, wpływu na osi hormonalne itp. Na tym etapie rozwoju wiedzy zasadne wydaje się szczegółowe dokumentowanie i analiza podobnych przypadków i informowanie pacjentów w rozmowie o potencjalnych, rzadkich efektach ubocznych dotyczących sfery seksualnej. W ocenie klinicznej należy wykluczyć utrzymujący się po odstawieniu leków wpływ objawów depresyjnych oraz czynniki sytuacyjne i emocjonalne wpływające na przeżywanie aktywności seksualnej.

Leki o alternatywnych mechanizmach działania odznaczają się niższym ryzykiem występowania SD, a nawet mogą mieć działanie poprawiające reaktywność seksualną, jednak badań oceniających w sposób szczegółowy wpływ poszczególnych LPD na konkretne fazy odpowiedzi seksualnej (pożądanie, podniecenie, orgazm) jest wciąż niewiele. W szczególności brakuje randomizowanych i podwójnie zaślepionych badań, które w odpowiednio reprezentatywnych grupach porównywałyby jednocześnie efekt przeciwdepresyjny leków i ich wpływ na funkcjonowanie w sferze seksualnej. Tego typu analizy są istotne zarówno z punktu widzenia wiarygodności oceny, jak i uniknięcia interpretacji w rodzaju „lek w ogóle nie działa, tj. nie wywołuje działań niepożądanych, ale również

nie leczy depresji”. Obawa ta jest tym bardziej żywa w świetle aktualnych dyskusji nad trendem obniżania różnicy między efektywnością placebo (przekraczającą zwykle 30%) i leków przeciwdepresyjnych w zaślepionych badaniach randomizowanych [16]. Nie należy tego interpretować w kategoriach braku skuteczności LPD, lecz uwzględnić szczególny charakter objawów, doświadczanego subiektywnie cierpienia i trudności metodologicznych prowadzenia badań klinicznych w tym zakresie. Poprawa w wielu aspektach związanych zarówno z nastrojem, jak i aktywnością seksualną doświadczana jest w sposób subiektywny i zindywidualizowany, stąd trudność ujednoczenia oceny i częsta, przynajmniej wstępnie pozytywna reakcja na efekt placebo. Działaniem w kierunku poprawy rzetelności oceny wpływu leku przeciwdepresyjnego na seksualność będzie zatem stosowanie możliwie szczegółowych narzędzi oceny zmieniających się funkcji seksualnych (lek może mieć inny wpływ na składowe pożądanía, podniecenia, orgazmu, satysfakcji), wydłużenie czasu obserwacji, przy równoczesnym zachowaniu współczesnych standardów prowadzenia badań lekowych (randomizacja, zaślepienie, grupa placebo lub porównanie z innym lekiem itd.).

W **Tabeli 1** przedstawiono podział LPD na 3 grupy – niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wywołania SD (zaburzeń pożądanía, podniecenia/reakcji genitalnej i zaburzeń orgazmu) na podstawie obszernej metaanalizy autorstwa Serretti i Chiesa [17]. W rzeczonej publikacji nie uwzględniono niestety wpływu dwóch leków uznawanych jako „seksualnie bezpiecznych” – niedawno zarejestrowanej wortioksetyny (co zrozumiałe – publikacja ukazała się parę lat przed rejestracją tego preparatu) oraz trazodonu. Profil tego ostatniego można w znacznej mierze ekstrapolować z uwzględnionego w metaanalizie, bardzo podobnego pod względem struktury chemicznej i klinicznego działania nefazodonu (lek niedostępny w Polsce i wycofany z użycia w większości krajów – w przeciwieństwie do trazodonu obarczony jest istotnym ryzykiem hepatotoksyczności). Poniżej omówiono charakterystykę dostępnych w Polsce leków przeciwdepresyjnych obarczonych relatywnie najmniejszym ryzykiem seksualnych działań niepożądanych:

Agomelatyna – agonista receptorów melatoninergicznych MT1 i MT2 oraz antagonist receptorów serotoninergicznych 5-HT_{2c}. W badaniach klinicznych ryzyko występowania dysfunkcji seksualnych u pacjentów leczonych agomelatyną było podobne do

placebo i znacznie niższe niż u pacjentów stosujących SSRI i wenlafaksynę. Lek jest szczególnie przydatny w przypadku pacjentów z bezsennością [18, 19];

Bupropion – inhibitor zwrotnego wychwytu dopaminy i noradrenaliny. Korzystny wpływ na funkcje seksualne jest tłumaczony przede wszystkim działaniem dopaminergicznym. W przeciwieństwie do paroksetyny, zwiększał aktywność w obrębie brzusznej pola nakrywki (układ nagrody) i przedniej części zakrętu obręczy (przetwarzanie emocji) w odpowiedzi na wizualną stymulację erotyczną [20]. W kilku badaniach wykazano wzrost odczuwanego pożądanía u kobiet stosujących lek w porównaniu z placebo (grupy badane stanowiły także kobiety bez rozpoznania depresji) [21, 22, 23];

Escitalopram – selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny będący S-enancjomerem citalopramu. Z bliżej niewyjaśnionych względów, rzadziej od innych SSRI powoduje zaburzenia pożądanía i podniecenia, jednak obarczony jest istotnym ryzykiem wywołania zaburzeń orgazmu i opóźnienia ejakulacji [17];

Moklobemid – odwracalny inhibitor monoaminooksydazy. U pacjentów leczonych moklobemidem SD były stwierdzane znacznie rzadziej niż u stosujących leki z grupy SSRI [24]. U pacjentów leczonych moklobemidem nieco częściej mogą występować zaburzenia pożądanía [17];

Trazodon – antagonist receptorów serotoninergicznych i inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (serotonin antagonist and reuptake inhibitor, SARI). Korzystny wpływ na funkcje seksualne tłumaczony jest działaniem antagonistycznym na receptory 5-HT_{2a} i 5-HT_{2c} oraz obwodowe receptory α ₁-adrenergiczne (stwierdzano przypadki priapizmu, wydłużenie nocnych erekcji). Poprawę funkcji seksualnych stwierdzano w badaniu otwartym u pacjentów po dołączeniu trazodonu w dawce 50–100 mg do SSRI, a w dawkach od 150 do 200 mg lek był skuteczniejszy względem placebo w leczeniu psychogennych zaburzeń erekcji [25, 26]. Trazodon jest szczególnie zalecany u pacjentów z depresją z towarzyszącym lękiem i bezsennością. Bezsenność jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania dysfunkcji seksualnych, a poprawa parametrów snu wiąże się z poprawą funkcji seksualnych [27];

Wortioksetyna – modulator aktywności receptorów serotoninowych i inhibitor transportera serotoniny. Wортиoksetyna niweluje efekt serotoninergicznego hamowania reaktywności seksualnej dzięki aktywacji

receptorów 5-HT_{1A}. Już z początkowych badań, które nie były ukierunkowane specyficznie na ocenę funkcji seksualnych (oceniało je na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych lub krótkiej skali przesiewowej Arizona Sexual Experiences Scale) wynikało, że częstość występowania dysfunkcji seksualnych u pacjentów leczonych wortioksetyną nie odbiega istotnie od tych raportowanych w grupach stosujących placebo i jest wyraźnie mniejsza niż u pacjentów leczonych duloksetyną. [28, 29, 30]. Ostatnio opublikowano wyniki dużego, wieloośrodkowego (66 ośrodków w USA i Kanadzie), randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania z udziałem pacjentów skutecznie leczonych z powodu depresji z zastosowaniem popularnych SSRI (citalopram, paroksetyna lub sertralina), jednak odczuwających związane z leczeniem SD [31]. Pacjenci byli następnie randomizowani do zmiany leczenia na wortioksetynę 10/20 mg (n=225) lub escitalopram 10/20 mg (n=222) na okres 8 tygodni. W obu grupach zaobserwowano poprawę – u 52,1% pacjentów leczonych wortioksetyną i 44,8% leczonych escitalopramem stwierdzano powrót do normalnego poziomu funkcjonowania seksualnego na podstawie wyniku osiąganego w skali Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form (CSFQ-14). Poprawa funkcji seksualnych była znamiennej lepsza u pacjentów leczonych wortioksetyną niż escitalopramem (wzrost o 8,8±0,64 vs. 6,6±0,64 punktów w skali CSFQ-14, p=0,013), w szczególności u mężczyzn i dotyczyła zarówno częstości odbywanych stosunków, jak podniecenia (erekcji), orgazmu i przyjemności z seksu. W obu grupach utrzymano skuteczność przeciwdepresyjną leczenia.

Implikacje kliniczne

Przedstawione wyżej zależności w pełni uzasadniają uwzględnienie aspektów zdrowia seksualnego w badaniu każdego pacjenta z rozpoznaniem depresji. Nawiązanie rozmowy wymaga ze strony lekarza otwartości i taktu – seksualność należy do najbardziej intymnych sfer życia i przeżywania, dotyczy to wszystkich pacjentów, z których większość pozostaje lub chciałaby pozostać aktywna seksualnie. Jednocześnie, rozmowa na ten temat większości osób przychodzi z trudem i towarzyszy jej uczucie wstydu zarówno ze strony pacjenta, jak i lekarza. Zrozumienie przez pacjenta podejmowania przez lekarza tematyki seksualnej jako wyrazu dbałości o jego dobro znacznie poprawia jakość relacji terapeutycznej. Dobrym zwyczajem jest uzasadnienie

przez lekarza uwzględniania podczas badania tematu seksualności, np. przez stwierdzenie: „*Bardzo wielu pacjentów cierpiących na depresję doświadcza związanych z nią problemów seksualnych. Mogą one być także efektem ubocznym stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Dlatego chciałbym zapytać, czy zauważył/a Pan/Pani u siebie zmiany w odczuwaniu ochoty na seks albo reagowania na stymulację seksualną?*” Ustępowanie objawów depresji lub obniżenie lęku wiąże się również z poprawą funkcjonowania w sferze seksualnej, o ile nie jest ono niezależnie zaburzone przez stosowane leki. Należy zatem ustalić, w jakim stopniu zgłaszane problemy seksualne stanowią element obrazu klinicznego depresji i ewentualne relacje przyczynowo-skutkowe, a w jakim są następstwem farmakoterapii. Mogą w tym pomóc następujące pytania:

- Czy opisywane problemy seksualne występowały w przeszłości, pojawiły się wraz z nastaniem depresji, czy dopiero po włączeniu leczenia?
- Czy charakter problemów seksualnych zmienił się wraz z włączeniem farmakoterapii? (np. zwiększyła się ochota na seks, ale pojawiły się trudności z osiągnięciem orgazmu).

Zarówno objawy depresyjne, dysfunkcje seksualne, jak i gorsze funkcjonowanie pacjenta mogą przyczyniać się do występowania problemów w związkach partnerskich i wtórnie do zmian w dalszych relacjach seksualnych. Uwzględnienie w rozmowie czynników relacyjnych obejmuje pytanie o reakcje partnerki/a na chorobę i problemy seksualne oraz czy miało to dalszy wpływ na odczuwanie pożądania, podniecenie i chęć nawiązywania kontaktów seksualnych z obu stron.

W przypadku pacjentów ze świeżo rozpoznaną depresją, oczekiwania pacjenta względem aktywności seksualnej powinny być istotnym elementem kształtującym wybór leku przeciwdepresyjnego. Po pierwsze, należy poinformować pacjenta o ryzyku występowania polekowych SD. Gdy tylko istnieje taka możliwość, warto rozważyć zastosowanie jednego z wymienionych wyżej leków o profilu działania korzystnym względem funkcji seksualnych. Dla niektórych pacjentów, paradoksalnie, korzystne może okazać się włączenie leku zmniejszającego reaktywność seksualną. Dotyczy to osób, u których negatywny nastrój nasila impulsywność lub kompulsywność seksualną, a także znacznej grupy mężczyzn, którzy oprócz depresji cierpią z powodu przedwczesnego wytrysku nasienia – u tych pacjentów znaczną poprawę można uzyskać stosując leki z grupy SSRI [32, 33].

W sytuacji, gdy SD stwierdza się u pacjenta już lezonego z powodu depresji i istnieje wysokie prawdopodobieństwo związku ze stosowaną farmakoterapią, można zastosować jedną z wymienionych strategii postępowania:

- Zmiana na LPD obarczony mniejszym ryzykiem SD – o ile uzasadnione jest kontynuowanie leczenia przeciwdepresyjnego. Oczekiwanie na poprawę tolerancji stosowanego już leku nie jest dobrym rozwiązaniem, bowiem ustępowanie lub zmniejszenie nasilenia dysfunkcji seksualnych w razie kontynuacji terapii tym samym lekiem i w tej samej dawce stwierdza się rzadko. Zmiana LPD jest zatem najprostszą i potencjalnie najbardziej korzystną strategią pod warunkiem utrzymania skuteczności leczenia depresji;
- Obniżenie dawki LPD lub przerwanie jego przyjmowania w okresie planowanej wzmożonej aktywności seksualnej, czyli tzw. „wakacje lekowe” (drug holiday). Takie postępowanie zwiększa ryzyko utraty skuteczności leczenia depresji lub nawrotu objawów. U pacjentów, którzy wyrażają ambiwalentny stosunek do kontynuacji leczenia i mają tendencję do pomijania dawek, zwiększa to ryzyko ostatecznego przerwania terapii;
- Dołączenie leku poprawiającego funkcje seksualne. Spośród licznych proponowanych preparatów, większość nie potwierdziła swojej skuteczności w badaniach klinicznych. W randomizowanych, kontrolowanych badaniach potwierdzono jedynie poprawę funkcji erekcyjnej u mężczyzn po dodaniu inhibitora fosfodiesterazy-5 (PDE-5) sildenafilu lub tadalafilu oraz ogólną poprawę funkcji seksualnych u kobiet po dodaniu bupropionu w dawce dobowej 300 mg. Ponadto, w jednym randomizowanym badaniu, sildenafil poprawiał zdolność kobiet leczonych lekami przeciwdepresyjnymi do uzyskiwania orgazmu [34]. Brakuje dowodów na skuteczność takich leków jak: amantadyna, apomorfina, buspiron, cyproheptadyna, johimbina, granisetron, czy preparatów naturalnych, jak Ginkgo biloba – nie można ich zatem rekomendować jako leczenia dysfunkcji seksualnych spowodowanych stosowaniem leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych;
- Warto rozważyć włączenie oddziaływań niefarmakologicznych takich jak: psychoedukacja, terapia psychoseksualna indywidualna lub partnerska, czy próby optymalizacji stymulacji seksualnej.

Tabela 1. Ryzyko występowania SD w przebiegu leczenia LPD – na podstawie metaanalizy Serretti i Chiesa [17]

Kategoria SD	Niski potencjał wywołania SD	Umiarkowany potencjał wywołania SD	Wysoki potencjał wywołania SD
Wszystkie SD	Moklobemid (0,22) Agomelatyna (0,25) Amineptyna (0,46) Nefazodon (0,46) Bupropion (0,75)	Mirtazapina (2,32) Fluwoksamina (3,27) Escitalopram (3,44) Duloksetyna (4,36) Fenelzyna (6,43) Imipramine (7,24)	Fluoksetyna (15,59) Paroksetyna (16,86) Citalopram (20,27) Wenlafaksyna (24,82) Sertralina (27,43)
Zaburzenia pożądania	Selegilina (0,19) Escitalopram (1,1) Bupropion (1,29) Agomelatyna (1,52) Nefazodon (1,53)	Moklobemid (4,11) Duloksetyna (5,25) Fenelzyna (5,71) Mirtazapina (6,03) Fluwoksamina (6,31) Imipramina (6,35)	Wenlafaksyna (23,0) Sertralina (42,95) Fluoksetyna (45,59) Paroksetyna (46,99) Citalopram (55,30)
Zaburzenia podniecenia	Nefazodon (0,19) Selegilina (0,26) Escitalopram (0,68) Bupropion (1,83) Moklobemid (1,91)	Mirtazapina (3,92) Fenelzyna (5,76) Imipramina (6,07) Fluwoksamina (7,49)	Duloksetyna (10,95) Fluoksetyna (31,42) Sertralina (38,58) Paroksetyna (44,44) Wenlafaksyna (54,04) Citalopram (82,48)
Zaburzenia orgazmu	Selegilina (0,04) Nefazodon (0,32) Moklobemid (0,41) Bupropion (1,26) Agomelatyna (1,31)	Fluwoksamina (2,71) Escitalopram (4,23) Mirtazapina (4,44) Imipramina (5,25)	Fenelzyna (11,85) Fluoksetyna (11,91) Citalopram (14,39) Sertralina (15,03) Wenlafaksyna (15,94) Paroksetyna (18,45) Klomipramina (41,89)

W nawiasach – iloraz szans wystąpienia dysfunkcji seksualnych w porównaniu z placebo (95% CI).

Bibliografia

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. WHO Press, Geneva 2008.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J i in. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:655–679.
3. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449–459.
4. Clayton AH. Epidemiology and Neurobiology of Female Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2007;4(suppl 4):260–268.
5. Field N, Mecer CH, Sonnenberg P i in. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 2013;382(9907):1830–1844.
6. Smith JF, Breyer BN, Eisenberg ML i in. Sexual function and depressive symptoms among male North American medical students. *J Sex Med* 2010;7:3909–3917.
7. Bancroft J. Human sexuality and its problems. Elsevier, Edynburg, Londyn, Nowy Jork, Oxford, Filadelfia, St. Louis, Sydney, Toronto 2009;387–390.
8. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: Conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clinical Psychology Review* 2009;29:573–585.
9. Peixoto M, Nobre P. Trait-Affect, Depressed Mood, and Male Sexual Functioning: A Preliminary Study. *J Sex Med* 2012;9:2001–2008.
10. Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein WL, Wagoner C. Antidepressant related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *J Curr Ther Res* 2005;66:96–106.
11. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J i in. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23(3):176–194.
12. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3): 10-21.
13. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804–1806.
14. Bolton JM, Sareen J, Reiss JP. Genital anaesthesia persisting six years after sertraline discontinuation. *J Sex Marital Ther* 2006;32:327–330.
15. Csoka A, Bahrick A, and Mehtonen O-P. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008;5: 227–233.
16. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
17. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):259–266.
18. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):329–333.
19. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26(8):537–542.
20. Graf H, Walter M, Metzger CD, Abler B. Antidepressant-related sexual dysfunction – Perspectives from neuroimaging. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2014;121:138–145.
21. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int* 2010;106(6):832–839.
22. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther* 2001;27(3):303–316.
23. Segraves RT, Clayton A, Croft H, Wolf A, Warnock J. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):339–342.
24. Philipp M, Tiller JWG, Baier D, Kohnen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. *European Neuropsychopharmacology* 2000;10:305–314.
25. Stryjer R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, Harary E, Polak L, Birgen M i in. Trazodone for the Treatment of Sexual Dysfunction Induced by Serotonin Reuptake Inhibitors: A Preliminary Open-Label Study. *Clin Neuropharm* 2009;32:82–84.
26. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2003;92:441–446.
27. Eraslan D, Ertekin E, Ertekin BA, Öztürk Ö. Treatment of insomnia with hypnotics resulting in improved sexual functioning in post-menopausal women. *Psychiatr Danub* 2014;26(4):353–357.

28. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahabeshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: result of an open-label, flexible dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:36–44.
29. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:589–600.
30. Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(12):2061–2070.
31. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2015 (praca w druku, dostępna online), doi: 10.1111/jsm.12980.
32. Lew-Starowicz M. Patologiczna hiperseksualność. W: Habrat B. (red.): Zaburzenia uprawiania hazardu i tzw. nałogi behawioralne. IPIŃ, Warszawa (praca w druku).
33. Lew-Starowicz M. Wytrysk przedwczesny – aktualny stan wiedzy na temat neurofizjologii, rozpowszechnienia, rozpoznawania oraz terapii. *Przełł Seks* 2010;21(1):22–27.
34. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P i in. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;5:CD003382.

Sexual Problems in Patients Treated for Depression

► Michal Lew-Starowicz MD, PhD, FECSM, Associate Professor¹

¹ III Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Summary

Sexual dysfunctions represent a relevant clinical issue in patients treated for depression. They are related to both depression and side effects of the most commonly used antidepressant medications. Drug-related sexual dysfunctions are among the most common reasons for treatment discontinuation. In light of the fact that sexual issues are linked with patient's subjectivism, physician's caring attitude with regard to one of the most important areas of human living allows to build a better therapeutic relationship. Mechanisms responsible for sexual dysfunction in patients treated for depression with special emphasis on pharmacotherapy are also described in the paper. Clinical profiles of medications with the lowest, according to current state of knowledge, burden of sexual side-effects are presented. Subsequently, recommendations on the therapeutic proceedings in case of drug-related sexual dysfunctions in patients treated for depression are given.

Keywords

depression, sexual dysfunctions, antidepressants

original research, peer reviewed

Introduction

Depression is one of the leading causes of disability in the world and a growing social problem [1]. The prevalence of depressive disorders in the general population reaches 6.9% every year [2]. Treatment of depression has become one of the biggest challenges for the contemporary medicine. 50% of patients respond positively to the first treatment and only 30% reach full remission [3]. This is largely related to the lack of sufficient efficacy of the pharmacotherapy and medication side effects leading many patients to discontinuing the treatment. Therefore, there is a vital need for new solutions – both for new antidepressants (ADs) favourable in means of efficacy and

tolerance as well as optimization of the use of the former ones. It may be necessary to work on other relevant issues in the context of mood disorder, which is often a difficult and stressful personal situation and more complex therapeutic approach including psychotherapy might be needed. There is growing attention to sexual dysfunction (SD) in patients treated for depression among scientists and clinicians. This trend results from several causes. Firstly, it was shown that patients often suffer from sexual disorders related both to depression and side effects of ADs. Secondly, as sexual activity represents a meaningful domain influencing satisfaction of life and the quality of relationships, patients may discontinue therapies with drugs that disrupt this important aspect of their lives.

Thirdly, with increasing choice of drugs and knowledge of their variable clinical profiles and side effects (including SD), it has been possible to precisely choose medication matching the patient's individual needs. Lastly, paying attention to sexual issues emphasizes patient's subjectivism and physician's caring attitude regarding these aspects of the quality of the patient's life reinforce therapeutic relationship.

Sexual brain and depression

Sexual response is commonly identified as genital response. However, the main "sexual centre" in human body is the brain, which is responsible for processing sexual stimuli, thoughts and feelings, and controlling genital response and orgasmic experience. Sexual responsiveness is regulated in the same brain regions (e.g. prefrontal cortex, hypothalamus, striatum, cingulate cortex, insula, and amygdala) that are responsible for mood control. Moreover, crucial role in the neural transmission related to sexual response in the brain is played by monoamines (serotonin, dopamine, and norepinephrine) involved in a complex network together with other transmitters and hormones (**Figure 1**). Dysregulation of the network is the common denominator of the comorbidity between SD and mood disorders. Similarly, drugs that influence monoamine concentration and binding their receptors have impact on mood and emotional regulation as well as on sexual response.

Sexuality of people suffering from depression

Many epidemiological data confirm an important relationship between depression and sexual disorders. In the Natsal-3 Study which was conducted on a representative sample of over 15.000 of British citizens – respondents who experienced depressive symptoms were also significantly less often sexually active as compared with others (52.3% vs. 70.2% for men, $p < 0.0001$, and 53.5% vs. 63.6% for women) [5]. The relationship of sexual activity with depressive symptoms was stronger (especially in men) in comparison with diseases such as diabetes or arterial hypertension that are commonly related to the pathophysiology of SD (especially erectile dysfunction). Another research on the male North American medical students has shown that these who revealed depressive symptoms had no current sexual partners

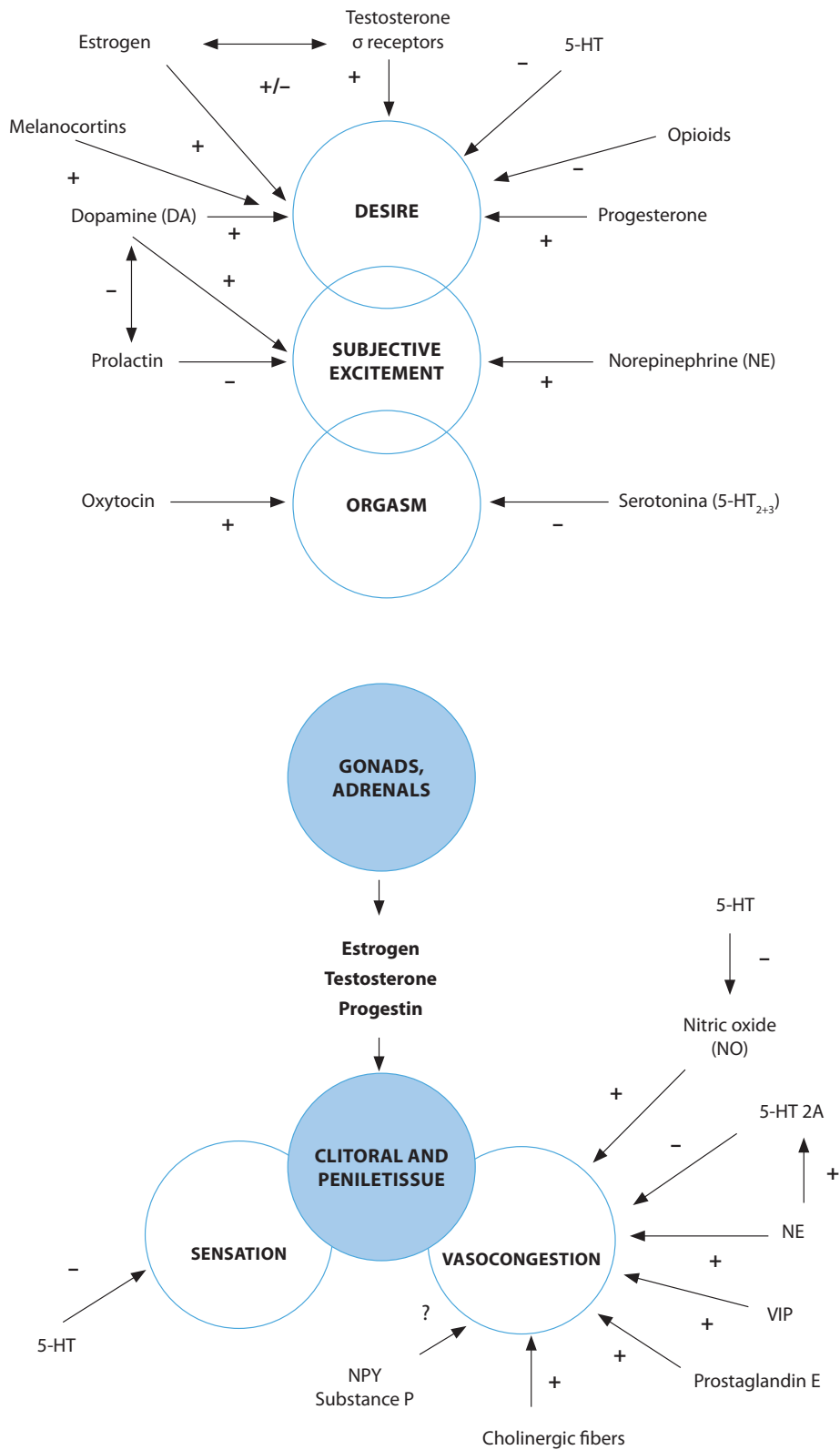
or fewer sexual partners in their lifetime and were more likely to suffer from erectile dysfunction and had lower self-esteem, general and sexual satisfaction from the relationship [6]. Termination or lack of sexual contacts in depressed people may result from decreased desire, sexual anhedonia (inability to feel pleasure from sexual activity, often joined by anorgasmia), and, in extreme cases, sexual aversion. A typical pattern of desire decrease is more common in untreated depressed individuals than in control group [7] which suggests the relationship between dysfunctional sexuality and affective disorder regardless of the influence of the medication. Less frequently, there may be a paradoxical pattern of increased sexual responsiveness. Considering a common occurrence of SD in affective disorders, some authors suggest inclusion of SD as an internalized dimension in psychopathology together with depression and anxiety [8]. It was also shown that the negative trait-affect and depressive mood are predictors of sexual functioning in general population of men. Moreover, depressive mood mediates the relationship between the negative trait-affect and sexual functioning [9].

Sexual dysfunctions related to antidepressant medications

In general, ADs are similarly effective in the treatment of depressive episodes. Important differences between them are related to pharmacological profile, effect on particular symptoms that accompany mood decrease (like anxiety, insomnia or psychomotor retardation) and adverse effects profile. The most bothersome adverse effects for the patients include SD, sleep disorders (insomnia, drowsiness) and weight gain. Medication tolerance has a huge impact on the treatment process – decreased desire and orgasmic disorder are two of the five most frequent causes of treatment non-compliance in patients with major depression [10]. Simultaneously, patients rarely complain of medication-related SD spontaneously – according to Montejo-Gonzalez, the percentage of detected SD increased from 14% to 58% when patients were given questionnaires for the assessment of sexual function [11].

Montejo et al. (2001) evaluate the frequency of occurrence of all SDs at 56.3% of the total of the patients treated for depression with the percentage rate varying depending on the medication being applied. A high risk of the drug-induced SD concerned the

Figure 1. Central and peripheral regulation of sexual response by hormones and neurotransmitters – from Clayton (2007)



generally applied in the therapy selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) and Venlafaxine – selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) [12]. The key mechanisms contributing to the occurrence of SD after LPD include:

- agonistic effect on the serotonergic receptors 5-HT₂ and 5-HT₃ (resulting in reduced sexual desire, orgasm disorders and inhibition of ejaculation)
- reduced level of dopamine (inhibition within the central nervous system, reduced sexual desire and satisfaction),
- α - and β -adrenergic and anticholinergic effect (peripheral blood supply disorders),
- reduced synthesis of nitric oxide (disorder of transmission through the neuronal blood vessels dilatation mechanism related to the genital response),
- effect on hormone axes.

Single reports from the scientific literature also emphasise the possibility of sexual dysfunctions prevailing after discontinuation of the ADs from the SSRI group (Post-SSRI Sexual Dysfunction, PSSD) [13, 14, 15]. These symptoms may include reduced desire, erection and vaginal lubrication disorders, persistent genital arousal perceived as an unpleasant sensation, continued arousal despite lack of sexual stimulation and a subjectively experienced arousal; orgasm disorders, premature ejaculation, sensory disorders of the genital areas, and sexual anhedonia. The above-mentioned symptoms may occur for several weeks, months or even years. The reasons for this rare as it seems phenomenon remain unknown. There are many speculations concerning permanent changes in neurotransmission, epigenetic mechanisms, effect on the hormone axes, etc. At the current level of knowledge, it seems justifiable to document and analyse similar cases and advise the patients of the potential yet rare side effects on sexual life. During clinical assessment, a depression sustained after discontinuation of the use of drugs should be excluded as well as situational and emotional factors affecting sexual activity.

Drugs featuring alternative mechanisms are related to a lower risk of SD occurrence and may even have an effect improving sexual responsiveness; however, there is still very little research evaluating in detail the effect of the individual ADs on the specific stages of sexual response (desire, arousal, and orgasm). In particular, there are no randomised and double-blinded studies which, in the suitably representative groups,

would compare in parallel the anti-depressant effect of drugs and their effect on sexual functioning. This type of analyses is important from the point of view of both reliability of the evaluation as well as avoidance of interpretation such as „the drug has no effect, i.e. it does not cause any undesirable effects and does not treat the depression either”. This fear becomes even stronger in light of current discussions concerning the trend to reduce the difference between the effectiveness of placebo (usually exceeding 30%) and antidepressants in blinded randomised studies [16]. It should not be interpreted in the categories of lack of efficiency of the ADs but rather take into account a specific nature of the symptoms of the subjectively experienced suffering and methodological difficulties linked with conducting clinical studies in this respect. Improvement in many aspects related to both the mood as well as the sexual activity is perceived in a subjective and individualised manner; hence, difficulty in unifying and evaluating and a frequent, at least initially, positive response to the placebo effect. An action aimed at improving the reliability of the evaluation of the antidepressant effect on sexuality will therefore be application of detailed (if possible) tools of evaluation of the changing sexual functions (the drug may have variable effect on sexual desire, arousal, orgasm, and satisfaction), extended observation time while simultaneously observing the contemporary standards of conducting drug-related research and studies (randomisation, blinding, placebo group or comparison with another drug, etc.).

In **Table 1**, a breakdown of ADs into 3 groups involving low, average and high risk of SD occurrence (desire, arousal/genital reaction and orgasm disorders) based on an extensive meta-analysis by Serretti and Chiesa is presented [17]. Unfortunately, the above-quoted publication fails to discuss the influence of two drugs regarded as „sexually safe”, i.e. the recently registered Vortioxetine (which is obvious as the article was published a few years before its registration) and Trazodone. The profile of the latter may be to a large extent extrapolated from the meta-analysis of Nefazodone – a medication very similar with respect to the chemical structure and clinical action (the drug is not available in Poland and was withdrawn in majority of countries – in contrast to Trazodone, it is burdened with a major risk of hepatotoxicity). Presented below is a more detailed discussion of the characteristics of antidepressants available in Poland involving the relatively the lowest risk of undesirable sexual side effects:

Agomelatine – Agonist of melatonergic MT1 and MT2 receptors and antagonist of serotonergic receptors 5-HT_{2c}. In clinical studies, the risk of occurrence of sexual dysfunctions in patients treated with Agomelatine was similar to placebo and much lower than in patients using SSRI and Venlafaxine. The drug brings particularly good effects in the case of patients suffering from insomnia [18,19];

Bupropion – Inhibitor of the dopamine and nor-adrenaline reuptake. Its beneficial effect on sexual functions is explained by the dopaminergic effect. In contrast to Paroxetine, it increased activation within the ventral tegmental area (central reward) and the anterior part of the cingulate gyrus (emotion processing) in response to the visual erotic stimulation [20]. Several studies have shown that the perceived increased desire was felt by women using the drug in comparison with the placebo (the examined groups included also women without diagnosed depression) [21, 22, 23];

Escitalopram – a selective inhibitor of serotonin reuptake being an S-enantiomer of citalopram. For unclear reasons, it causes desire and arousal disorders more rarely than other SSRI but is subject to a significant risk of orgasm disorders and delayed ejaculation [17];

Moclobemide – reversible monoamine oxidase inhibitor. In patients treated with Moclobemide, SDs were identified in much fewer cases in comparison with the patients using the drugs from the SSRI group. [24] In patients treated with Moclobemide, libido disorders may be much frequent though [17];

Trazodone – Serotonin antagonist and reuptake inhibitor (SARI). The beneficial effect on sexual functions is explained by the inhibition of 5-HT_{2a} and 5-HT_{2c} receptors and of the α ₁-adrenergic peripheral receptors (identified cases of priapism, and protracted nocturnal penile tumescence). Improved sexual functions were identified in an open-label study of patients after combined dosage of Trazodone 50–100 mg with SSRI; in the treatment of the psychogenic erection disorders, the drug was much more effective in comparison with the placebo in the 150 do 200 mg doses [25, 26] Trazodone is particularly recommended for patients diagnosed for depression with accompanying anxiety and insomnia. Insomnia is an independent sexual disorders risk factor and improved sleeping parameters are linked with the improved sexual functions [27];

Vortioxetine – serotonin receptor activity modulator and serotonin transporter inhibitor. Vortioxetine

eliminates the effect of a serotonergic inhibition of sexual reactivity due to 5-HT_{1A} receptor activation. Already the initial research and clinical trials which were not specifically aimed at evaluating the sexual functions (they were estimated on the basis of the reported undesirable side effects or short screening test Arizona Sexual Experiences Scale) showed that the frequency of occurrence of the sexual dysfunctions in patients treated with Vortioxetine do not significantly vary from those reported for groups using the placebo and is much lower in comparison with the patients treated with Duloxetine [28,29, 30]. Recently published were the results of a major multi-centre (66 centres in the USA and Canada), randomised, double-blinded study with the participation of the patients effectively treated for depression using the popular SSRI (Citalopram, Paroxetine or Sertraline); however suffering from medication-induced SD [31]. The patients were subsequently randomised to change the therapy into Vortioxetine 10/20mg (n=225) or Escitalopram 10/20mg (n=222) for the period of 8 weeks. In both groups an improvement was noted – in 52.1% of patients treated with Vortioxetine and in 44.8% treated with Escitalopram a recovery of the normal level of sexual functioning was achieved on the basis of the results collected on the *Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form* (CSFQ-14). The improvement of the sexual functions was much better in patients treated with Vortioxetine in comparison with the Escitalopram (an improvement by 8.8 ± 0.64 vs. 6.6 ± 0.64 points on CSFQ-14 scale, $p=0.013$) particularly in men and concerned both the frequency of the intercourses as well as arousal (erection), orgasm and sexual pleasure. In both groups efficiency of the antidepressant therapy was sustained.

Clinical implications

The dependencies presented above justify consideration of the aspects of sexual life in the examination of each patient diagnosed for depression. Beginning the conversation by the doctor requires openness and tactfulness – sexuality is one of the most intimate areas of life and experience of all the patients the majority of whom are or would like to be sexually active. At the same time, majority of people find it difficult to talk about the topic and seems to embarrass both the patients as well as the doctors. Patient's understanding that the doctor is discussing the sexuality issue as an expression of care for their well-being enhances

the quality of therapeutic relationship. A good practice is the doctor's justification of the need for discussion of this sphere of life during the interview for example by stating: *Many patients suffering from depression experience sexual problems related with it. They may also be a side effect of the applied antidepressants. Therefore, I would like to ask if you have observed any changes in your appetite for sex or response to sexual stimulation?*

Remission of the depression symptoms or reduction of anxiety is also linked with the improved sexual functioning unless it is an independent disorder caused by the administered medication. Therefore, it has to be established to which extent the reported sexual problems constitute an element of the clinical description of depression and possibly the underlying cause-and-effect chain and to what extent they can be attributed to pharmacotherapy. The following questions may be useful:

- Have the described symptoms occurred in the past or have they appeared with the onset of the depression or after the commencement of therapy?
- Has the nature of the sexual problems changed after the commencement of pharmacotherapy? (e.g. increased sex appetite but difficulties reaching the orgasm).

Both depression and SD as well as worse functioning of the patient may contribute to the occurrence of problems in partner relationships and secondarily to the changes in the consecutive sexual relationships. Discussion of the relationship factors in the interview includes the relationship issues and the question about the partner's response to the illness and sexual disorders and whether it has an effect on the sense of desire, arousal and interest in sexual intercourse on both sides.

In the case of patients with a freshly diagnosed depression, patient's expectations with respect to sexual activity should be a major element affecting the choice of antidepressant. First, doctor should advise the patient of the risk of occurrence of the drug-induced SDs. If possible, it is worth considering the possibility of applying one of the above-mentioned medications with the beneficial action profile for sexual functions. Paradoxically, for some of the patients, it may be beneficial to include the drug reducing the sexual reactivity. This concerns people in whom the negative mood increases impulsivity or sexual compulsion and a considerable group of men who in addition to depression suffer from premature ejaculation – in those patients

a considerable improvement may be obtained by applying one of the SSRIs. [32.33]

Where the SD is diagnosed in the patient already treated for depression and where there is a high risk of its being connected with the pharmacotherapy, one of the following strategies may be applied:

- Changing one AD to another which is less likely to cause the SD – unless it is justifiable to continue the antidepressant treatment. Waiting for the improved tolerance of the applied drug is not a good solution as disappearance or reduction of the sexual dysfunction in the event of continued treatment with the same drug and in the same dosage is rare. A change of the AD is therefore the simplest and potentially the most advantageous strategy on condition that the depression therapy effectiveness is maintained.
- Reduction of the AD dose or discontinuation of its application in the period of the planned or increased sexual activity, i.e. the so-called „drug holiday”. Unfortunately, such a procedure increases the risk of poorer efficacy of the depression therapy, or return of the symptoms. In patients who have an ambivalent attitude towards the continuation of the therapy and who have a tendency to skip the doses, the risk of the ultimate discontinuation of the therapy is increased.
- Inclusion of a drug improving sexual functions. From among a number of the proposed drugs, clinical studies concerning the majority of them have not confirmed their effectiveness. In the randomised and controlled studies, only the improved erection function was confirmed in men after inclusion of Sildenafil or Tadalafil – phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors, and a general improvement in sexual functions in women after inclusion of Bupropion in the daily dose of 300 mg. Additionally in one of the randomised studies, Sildenafil improved the ability of female patients treated with the ADs to reach orgasm. [34] There is lack of evidence confirming efficiency of such drugs as Amantadine, Apomorfine, Buspiron, Cyproheptadine, Yohimbine, Granisetron or natural preparations such as Ginkgo biloba; therefore, they may not be recommended for therapeutic use in the treatment of sexual dysfunctions derived from the use of antidepressants and anxiolytic drugs.
- Inclusion of non-pharmacological therapies such as psycho-education, whether individual or with a partner, or attempts at optimising the sexual stimulation is worth considering.

Table 1. Risk of SD in patients treated with ADs based on metaanalysis by Serretti and Chiesa [17]

Type of SD	Low risk of SD	Moderate risk of SD	High risk of SD
All SD	Moclobemide (0.22) Agomelatine (0.25) Amineptine (0.46) Nefazodone (0.46) Bupropion (0.75)	Mirtazapine (2.32) Fluvoxamine (3.27) Escitalopram (3.44) Duloxetine (4.36) Phenelzine (6.43) Imipramine (7.24)	Fluoxetine (15.59) Paroxetine (16.86) Citalopram (20.27) Venlafaxine (24.82) Sertraline (27.43) Sertraline (27.43)
Desire disorder	Selegiline (0.19) Escitalopram (1.1) Bupropion (1.29) Agomelatine (1.52) Nefazodone (1.53)	Moclobemide (4.11) Duloxetine (5.25) Phenelzine (5.71) Mirtazapine (6.03) Fluvoxamine (6.31) Imipramine (6.35)	Venlafaxine (23.0) Sertraline (42.95) Fluoxetine (45.59) Paroxetine (46.99) Citalopram (55.30)
Arousal disorder	Nefazodone (0.19) Selegiline (0.26) Escitalopram (0.68) Bupropion (1.83) Moclobemide (1.91)	Mirtazapine (3.92) Phenelzine (5.76) Imipramine (6.07) Fluvoxamine (7.49)	Duloxetine (10.95) Fluoxetine (31.42) Sertraline (38.58) Paroxetine (44.44) Venlafaxine (54.04) Citalopram (82.48)
Orgasmic disorder	Selegiline (0.04) Nefazodone (0.32) Moclobemide (0.41) Bupropion (1.26) Agomelatine (1.31)	Fluvoxamine (2.71) Escitalopram (4.23) Mirtazapine (4.44) Imipramine (5.25)	Phenelzine (11.85) Fluoxetine (11.91) Citalopram (14.39) Sertraline (15.03) Venlafaxine (15.94) Paroxetine (18.45) Clomipramine (41.89)

In brackets – DS occurrence quotient in comparison with the placebo (95% CI).

Bibliography

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. WHO Press, Geneva 2008.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21:655–679.
3. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449–459.
4. Clayton AH. Epidemiology and Neurobiology of Female Sexual Dysfunction. *J Sex Med* 2007;4(suppl 4):260–268.
5. Field N, Mecer CH, Sonnenberg P et al. Associations between health and sexual lifestyles in Britain: findings from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 2013;382(9907):1830–1844.
6. Smith JF, Breyer BN, Eisenberg ML et al. Sexual function and depressive symptoms among male North American medical students. *J Sex Med* 2010;7:3909–3917.
7. Bancroft J. *Human sexuality and its problems*. Elsevier, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto 2009;387–390.
8. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: Conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clinical Psychology Review* 2009;29:573–585.
9. Peixoto M, Nobre P. Trait-Affect, Depressed Mood, and Male Sexual Functioning: A Preliminary Study. *J Sex Med* 2012;9:2001–2008.
10. Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein WL, Wagoner C. Antidepressant related adverse effects impacting treatment compliance: Results of a patient survey. *J Curr Ther Res* 2005;66:96–106.
11. Montejo-González AL, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997;23(3):176–194.

12. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 3):10-21.
13. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 2003;37:1804–1806.
14. Bolton JM, Sareen J, Reiss JP. Genital anaesthesia persisting six years after sertraline discontinuation. *J Sex Marital Ther* 2006;32:327–330.
15. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 2008;5:227–233.
16. Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression : an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
17. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):259-266.
18. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):329-333.
19. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2011;26(8):537–542.
20. Graf H, Walter M, Metzger CD, Abler B. Antidepressant-related sexual dysfunction – Perspectives from neuroimaging. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2014;121:138–145.
21. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women. *BJU Int* 2010;106(6): 832–839.
22. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R et al. Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Marital Ther* 2001;27(3):303–316.
23. Segraves RT, Croft H, Wolf A. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):339–342.
24. Philipp M, Tiller JWG, Baier D, Kohnen R. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. *European Neuropsychopharmacology* 2000;10:305–314.
25. Stryker R, Spivak B, Strous RD, Shiloh R, Harary E, Polak L, Birgen M et al. Trazodone for the Treatment of Sexual Dysfunction Induced by Serotonin Reuptake Inhibitors: A Preliminary Open-Label Study. *Clin Neuropharm* 2009;32:82–84.
26. Fink HA, MacDonald R, Rutks IR, Wilt TJ. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* 2003;92:441–446.
27. Eraslan D, Ertekin E, Ertekin BA, Öztürk Ö. Treatment of insomnia with hypnotics resulting in improved sexual functioning in post-menopausal women. *Psychiatr Danub* 2014;26(4):353–357.
28. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: result of an open-label, flexible dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:36–44.
29. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:589–600.
30. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232(12):2061–270.
31. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2015 (epub ahead of print), doi: 10.1111/jsm.12980.
32. Lew-Starowicz M. Patologiczna hiperseksualność. In: Habrat B. (Eds.). Zaburzenia uprawiania hazardu i tzw. nałogi behawioralne. IPIŃ, Warszawa (in press).
33. Lew-Starowicz M. Premature ejaculation – an update on neurophysiology, prevalence, diagnosis and therapy. *Sexological Review* 2010;21(1):22–27.
34. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;5:CD003382.