

Влияние тяжелых психических расстройств и психотропных лекарственных препаратов на сексуальное здоровье и их роль в управлении лечебным процессом

Angel L. Montejo¹, Laura Montejo², David S. Baldwin³

¹Department of Nursing and Institute of Biomedicine of Salamanca, Neurosciences Area, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; ²Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain; ³Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK

Перевод: Красавин Г.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

Сексуальная дисфункция часто сопровождается тяжелыми психическими заболеваниями и может быть связана как собственно с психическим расстройством, так и с использованием психотропных лекарственных препаратов. Многие симптомы сексуальных нарушений устраняются, когда психическое состояние улучшается, но связанные с лечением сексуальные побочные эффекты склонны сохраняться со временем, а также они, к сожалению, являются недостаточно распознаваемыми клиницистами и едва ли выявляются в клинических исследованиях. Вызванная терапией сексуальная дисфункция неблагоприятно влияет на качество жизни и может уменьшать приверженность лечению. Имеется большая разница в распространенности сексуальных побочных эффектов между различными лекарствами, и это связано с различиями в механизмах их действия. Антидепрессанты с преимущественно серотонинергической активностью, антипсихотики, вызывающие гиперпролактинемия, а также нормотимики с гормональными эффектами часто связаны с умеренной или тяжелой сексуальной дисфункцией, включая сниженное либидо, отсроченный оргазм, аноргазмию и затруднения в сексуальном возбуждении. Тяжелые психические расстройства могут мешать сексуальной функции и удовлетворению, в то время как пациенты хотят сохранить ранее присвоенную удовлетворенную сексуальную активность. У многих пациентов недостаток интимных отношений и хроническое ухудшение психического и соматического здоровья могут сопровождаться или неудовлетворительной сексуальной жизнью, или более частым, чем в общей популяции, рискованным сексуальным поведением. В данной работе мы описываем влияние психоза и антипсихотических препаратов, депрессии и антидепрессантов, а также биполярного аффективного расстройства и нормотимиков на сексуальное здоровье и оптимальное ведение пациентов с тяжелыми психическими расстройствами и сексуальной дисфункцией.

Ключевые слова: сексуальное здоровье, сексуальная дисфункция, тяжелое психическое заболевание, психоз, депрессия, биполярное аффективное расстройство, антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, качество жизни.

(World Psychiatry 2018;17:3–11)

Психосексуальная медицина и психиатрия являются перекрывающимися дисциплинами, и психиатры очень заинтересованы в совершенствовании своих теоретических знаний и клинических навыков, касающихся сексуальной дисфункции.

Для часто назначаемых психотропных препаратов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и повышающие уровень пролактина антипсихотики, довольно часты побочные эффекты, связанные с сексуальной функцией. Снижение либидо, нарушения возбуждения и оргазмическая дисфункция являются частыми расстройствами, неблагоприятно влияющими на качество жизни. Сексуальная дисфункция имеет тенденцию быть недостаточно отраженной в отчетах и недостаточно распознаваемой, а для того, чтобы оценить распространенность, тяжесть и нарушения, связанные с неблагоприятными сексуальными эффектами психотропных препаратов, требуются систематические опросы.

Недавние разработки в этой области включают в себя распознавание полезных эффектов здоровой сексуальной жизни пациента с тяжелыми психическими расстройствами; необходимость включения этого аспекта в оценку и ведение больных в повседневной клинической практике¹; более детальное понимание побочных эффектов психотропных препаратов на сексуальную жизнь; более детальные руководства о том, как справляться с сексуальной дисфункцией у этих уже находящихся в очень неблагоприятном положении людей.

ПСИХОЗ И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Влияние психоза на сексуальность

Нарушение сексуального функционирования у пациентов с шизофренией и связанными с ней расстройствами может возникать вследствие многочисленных факторов, включая негативные симптомы (апатия, абулия), депрессивные симптомы и побочные эффекты некоторых антипсихотиков². Люди, у которых диагностировали психотическое расстройство, часто не могут удовлетворить потребности, связанные с сексуальностью и сексуальной близостью, что негативно влияет на восстановление и возможность вести полноценную жизнь. Психоз имеет тенденцию быть препятствием для выражения сексуальности и интимной близости³.

В некоторых культурах возможны сложности при изучении сексуальности. Тем не менее анкетирование выявило высокую частоту (70%) сексуальной дисфункции среди больных шизофренией женщин в Индии⁴. Исследование сексуальной дисфункции у пациентов с шизофренией в Китае выявило аналогичную частоту⁵. По результатам корейского исследования, сексуальное удовлетворение отрицательно коррелировало с длительностью болезни у пациентов с шизофренией, получающих рisperидон⁶.

Несмотря на уверенность многих клиницистов в обратном, достаточная сексуальная экспрессия может улучшить общее самочувствие, восстановить уверенность и достоинство и позволить пациентам с психозами преодолеть

такие проблемы, как социальная изоляция и стигматизация. В исследовании, сравнивающем сексуальную жизнь пациентов с психозами и здоровых лиц из контрольной группы, было обнаружено, что сексуальная активность улучшала самооценку, чувство признания, а также качество сна, настроение и снижала уровень тревоги у пациентов в той же мере, что и в контрольной группе⁷. Сексуальные отношения считали важными подавляющее большинство пациентов, которые больше заботились о любви и общении, чем о физическом удовольствии. Только 13% были способны поддерживать отношения с постоянным партнером, и только 20% имели коитальную активность, но более половины были убеждены в том, что сексуальная жизнь все еще важна для них.

Некоторые психотические пациенты, не используя презервативы, подвергают свое здоровье риску со стороны заболеваний, передающихся половым путем, включая ВИЧ⁸. Это заставляет обратить внимание на потребность в систематическом выявлении потенциально опасных типов поведения у таких пациентов и в обеспечении обучения, созданного для продвижения более безопасных сексуальных практик.

Наличие психотических симптомов не должно быть несовместимым со здоровыми сексуальными отношениями. Хотя не все пациенты придают одинаковое значение сексуальной жизни, многие пациенты молодого возраста, которые ранее имели удовлетворительные сексуальные отношения, не готовы потерять этот аспект межличностных взаимодействий после установления заболевания и начала фармакологического лечения. Многие молодые пациенты мужского пола, которые бросали принимать антипсихотическую терапию, сообщали, что причиной прекращения лечения становилось появление сексуальной дисфункции, особенно проблем с эрекцией и оргазмами, на ранних сроках терапии и потери сексуального желания на более позднем сроке.

Влияние терапии психозов на сексуальность

Сексуальная дисфункция распространена при краткосрочном и долгосрочном лечении антипсихотиками и имеет сильное влияние на качество жизни пациентов взрослого и подросткового возраста⁹. В зависимости от способа измерения, она влияет на 38–86% пациентов^{10–13} включая тех, кто находится в ремиссии, и тех, у кого возник первый эпизод шизофрении^{14,15}.

Возможные симптомы включают пониженное желание, трудности сексуального возбуждения, проблемы с эрекцией, вагинальной лубрикацией, оргазмами и пониженное сексуальное удовлетворение. Самые частые жалобы в клинической практике – нарушения оргазмической и эректильной функций на ранних сроках и пониженное сексуальное желание на более поздних сроках. Самые частые проявления у мужчин – сочетание снижения либидо с эректильной дисфункцией, что зачастую неприемлемо^{16,17}.

В это вовлечены несколько факторов, включая блокаду дофаминергической активности, гиперпролактинемия и блокаду альфа-1-рецепторов¹⁸. Гиперпролактинемия и связанный с ней гипогонадизм, судя по всему, имеют сильное влияние на сексуальную дисфункцию, иногда дополняясь бесплодием, аменореей, гинекомастией и галактореей^{19,20}. Более высокие уровни пролактина в плазме связаны с повышенной частотой эректильной или эякуляторной дисфункции у пациентов с первым эпизодом шизофрении¹⁶.

Блокирующие дофамин и вызывающие гиперпролактинемия антипсихотики, такие как галоперидол, рисперидон, палиперидон и амисульприд, с большей вероятностью связаны со снижением либидо и/или трудностями при возбуждении. Напротив, арипипразол, кветиапин, оланзапин и zipрасидон были связаны с низким уровнем сексуальной

дисфункции (16–27%) в открытых исследованиях^{21,22} и в мета-анализах²³. Небольшой риск повышения уровня пролактина и сексуальной дисфункции был выявлен у арипипразола при приеме один раз в месяц, в сравнении с пролонгированным палиперидоном, и это различие было связано с более выраженным улучшением качества жизни²⁴.

Связанные с антипсихотическими препаратами эректильные нарушения могут быть специфически связаны с эндотелиальной дисфункцией, вызванной понижением продукции окиси азота в результате ингибирования эндотелиальной синтетазой оксида азота²⁵ и вазоконстрикцией от бета-2-адренергического эффекта²⁶.

Сексуальная дисфункция оказывается недооцененной у психотических пациентов в результате нескольких причин, включая отсутствие уверенности в медицинском персонале, стыд, культуральные сложности и недостаток внимания со стороны психиатров. Оцениваемый в повседневной клинической практике объем субоптимального общения о сексуальности с пациентами, страдающими психотическими расстройствами, значителен и касается 50–73% людей с сексуальной дисфункцией¹³. Недостаток должного обсуждения этой темы более часто встречается среди пациентов женского пола, 80% из которых заявляли о том, что не обсуждали сексуальную дисфункцию со своими специалистами по оказанию помощи в области психического здоровья²⁷. Особую важность имеют кросскультурные факторы; так, в недавнем опросе, проведенном в Индии, было выявлено, что большинство (73,2%) профессионалов в своей повседневной клинической работе не выясняли, имеются ли у пациентов сексуальные проблемы, при этом многие признавали, что у них не хватает экспертных знаний²⁸. Более того, многие пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями получали сексуальное образование в ограниченном объеме, и в целом у них было недостаточно времени, отведенного на обсуждение эмоциональных отношений.

Надежные сравнения между антипсихотиками сложны из-за широкого разнообразия техник оценки²⁹. Только шесть опросников были валидизированы для оценки сексуальной дисфункции у психотических пациентов. Согласно системному обзору психометрических и других свойств, только Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ)³⁰, Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)³¹ и Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQSALSEX)³² включали все аспекты сексуального функционирования, что делает их предпочтительными для клинической практики и исследований³³.

Молодые люди с психозом считают, что нарушения сексуальной функции – самый главный побочный эффект антипсихотической терапии, влияющий на приверженность терапии^{34,35}. В проведенном в США общенациональном опросе пациентов с шизофренией побочные эффекты, касающиеся пролактина и других эндокринных нарушений, были значительно связаны с более низким уровнем приверженности терапии³⁶. Опять же, кросскультурные факторы, вероятно, важны, поскольку исследование в Индии с использованием опросника PRSexDQ-SALSEX выявило, что большинство (91,7%) пациентов сообщали о хорошей или удовлетворительной переносимости любых сексуальных побочных эффектов²⁸.

Ведение вызванной лекарствами сексуальной дисфункции у психотических пациентов

Положительный эффект демонстрируют снижение дозировки, смена антипсихотика, стратегии аугментации с использованием дофаминовых агонистов, арипипразола или ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5).

Однако снижение дозы антипсихотика иногда может вызывать обострение, поэтому переход на другой антипсихотический препарат может быть предпочтительнее при

ведении многих пациентов с вызванной лекарствами сексуальной дисфункцией. Переход на арипипразол оказывался успешным в нескольких исследованиях, улучшая задержку эякуляции/оргазма в некоторых приближенных к естественным условиям³⁷, нормализуя уровень пролактина³⁸ и поддерживая клиническую эффективность предыдущей терапии³⁹. Чтобы избежать повторного проявления мучительных психотических симптомов, необходимо внимательно менять протокол лекарственной терапии⁴⁰. Добавление арипипразола снижает вызванную антипсихотиками гиперпролактинемию⁴¹ и сексуальную дисфункцию⁴². При сравнении различных стратегий смена на монотерапию арипипразолом превосходила по результату добавление арипипразола у пациентов с шизофренией. О положительных результатах после смены на кветиапин или zipрасидон заявлялось в 3–6-месячных проспективных исследованиях^{43,44}.

Кокрейновский обзор рандомизированных контролируемых исследований, включавших пациентов с шизофренией и сексуальной дисфункцией, выявил, что силденафил может улучшать эректильную функцию и сексуальное удовлетворение в сравнении с плацебо, а также что смена на оланзапин и кветиапин может иметь позитивное влияние на сексуальное функционирование у пациентов мужского и женского пола⁴⁵.

Недавний мультидисциплинарный консенсус заключил, что смена антипсихотика на негиперпролактинемический, возможно, является наилучшим способом улучшения связанной с антипсихотиками сексуальной дисфункции, и арипипразол при этом является препаратом первого выбора⁴⁶. Также был настоятельно рекомендован систематический скрининг сексуальной дисфункции⁴⁷. Психосоциальные мероприятия, например психообразование, поддерживающая психотерапия и психиатрическая реабилитация, также играют существенную роль, а восстановление сексуальной функции для них является достижимой целью³. Вещества с более низкой частотой возникновения сексуальной дисфункции следует рассматривать как потенциальные препараты первой линии для психотических пациентов с активной и приносящей удовольствие сексуальной жизнью.

ДЕПРЕССИЯ И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Влияние депрессии на сексуальность

Депрессивные симптомы имеют сильную связь с проблемами и неудовлетворенностью в сексуальной сфере, а скрининг депрессии рекомендован для пациентов с сексуальной дисфункцией и хроническими заболеваниями⁴⁸. С другой стороны, у пациентов с депрессией следует проводить скрининг сексуальной дисфункции⁴⁹. Долгосрочные исследования обнаружили, что распространенность сексуальных проблем у лиц с депрессией приблизительно в два раза выше этой распространенности в контрольной группе (50% против 24%)⁵⁰.

Рекуррентное депрессивное расстройство, судя по всему, особенно связано с сексуальными проблемами. Например, национальное исследование женского здоровья в США обнаружило, что женщины с рекуррентными депрессивными эпизодами (но не те, у которых возник только один эпизод) с большей вероятностью отмечали проблемы сексуального возбуждения, физического удовольствия и эмоционального удовлетворения в сравнении с контрольной группой⁵¹. В ходе Голландского исследования психического здоровья и исследования заболеваемости-2 было установлено, что наличие аффективного расстройства длительностью 12 мес было связано со значительно более низкой вероятностью сексуальной удовлетворенности⁵².

Депрессия влияет на настроение, энергию, интерес, способность получать удовольствие, самоуверенность и само-

уважение, поэтому следует ожидать, что она снижает сексуальный интерес и удовлетворение; этот эффект выражен в большей степени у молодых пациентов⁵³. Симптомы депрессии обычно сосуществуют с симптомами тревоги, которые также связаны с жалобами на затормождения в сексуальной сфере и на сексуальную неудовлетворенность^{54,55}, а также с обсессивно-компульсивными симптомами, которые сами по себе связаны с потерей сексуального желания и сексуальной неудовлетворенностью^{56,57}. Но депрессия сама по себе может оказывать неблагоприятное воздействие на все аспекты сексуальной реакции, включая способность к возникновению и поддержанию эрекции, достижению достаточной вагинальной лубрикации и эякуляции или оргазма⁵⁸. Большинство антидепрессантов могут вызывать нежелательные эффекты на сексуальную функцию и сексуальное удовлетворение, но сами по себе побочные эффекты депрессии (и коморбидного психического или соматического расстройства и сопутствующего им лечения) часто не выявляются, когда дело касается курации конкретного пациента с сексуальной дисфункцией, связанной с лечением антидепрессантами.

Пациенты и медицинские работники могут чувствовать смущение при упоминании и обсуждении сексуальных симптомов, и частота их распознавания и консультирования в первичном звене медицинской помощи является низкой^{51,59,60}. К сожалению, если полагаться на самопроизвольные сообщения о неприятных сексуальных событиях, то это приведет к существенной недооценке сексуальных проблем у депрессивных пациентов^{61,62}. Скрининг и анкеты, выявляющие степень тяжести, могут содействовать распознаванию и измерению, но не могут полностью заменить всестороннюю, но точную экспертизу. Аризонская шкала сексуального функционирования (ASEX)⁶³, CSFQ³¹, PRSexDQ-SALSEX³² и шкала изучения влияния на сексуальную сферу (SexFX)⁶⁴ имеют ключевые психометрические свойства (валидность, надежность и чувствительность к изменениям) и рекомендованы для оценки сексуальной функции и удовлетворенности у пациентов с депрессией до и во время терапии антидепрессантами⁶².

Влияние терапии депрессии на сексуальность

Было доказано, что трудно точно определить распространенность вызванной лекарствами сексуальной дисфункции во время терапии антидепрессантами (охватывая как ухудшение ранее существовавших проблем, так и развитие новых сексуальных трудностей у пациентов, не имевших проблем ранее). Два международных исследования распространенности сексуальной дисфункции у пациентов с депрессией, получавших лечение или СИОЗС, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), которые оценивали самостоятельно отмечаемые сексуальные проблемы до начала терапии и потенциальные побочные эффекты сопутствующего лечения, обнаружили, что 27–65% пациентов женского и 26–57% мужского пола испытывали или ухудшение существовавших ранее проблем, или возникновение новых сексуальных трудностей в первые недели лечения^{65,66}.

По результатам более раннего мета-анализа, включавшего исследования с разным дизайном (в том числе открытые, с двойным ослеплением, перекрестные и ретроспективные), «вызванная терапией сексуальная дисфункция» не была более распространенной для антидепрессантов агомелатина, аминептина, бупропиона, моклобемида, миртазапина или нефазадона, чем для плацебо. Все другие антидепрессанты значительно более вероятно вызывали «сексуальную дисфункцию» (как единую категорию), и почти все значительно более вероятно, чем плацебо, были связаны с дисфункцией в каждой из фаз сексуальной реакции⁶⁷. Бупропион оказался ассоциированным со значительно

более низкой распространенностью вызванной терапией сексуальной дисфункции, чем СИОЗС эсциталопрам, флуоксетин, пароксетин или сертралин⁶⁸, что может отражать преимущественно норадренергический и дофаминергический механизм действия этого препарата⁶⁹.

Второй мета-анализ 58 рандомизированных контролируемых испытаний и пяти наблюдательных исследований выявил лишь небольшие различия между большинством антидепрессантов, хотя у пароксетина и венлафаксина было относительно неблагоприятное положение, а у бупропиона было относительное преимущество⁷⁰. Системный обзор относительной эффективности и толерантности миртазапина и сравниваемых антидепрессантов выявил, что первый с меньшей вероятностью, чем другие антидепрессанты, вызывает сексуальные побочные эффекты⁷¹, что, возможно, отражает его антагонистические эффекты на альфа-2-адренергические и 5-НТ_{2C} рецепторы⁷².

Некоторые новые антидепрессанты могут иметь относительно низкую предрасположенность к побочным эффектам на сексуальную функцию⁷³. Рандомизированные контролируемые исследования с агомелатином выдвигают предположение, что у него меньше побочных эффектов на сексуальную функцию, чем у многих других антидепрессантов, и это, возможно, больше является следствием его антагонистических эффектов на 5-НТ_{2C} рецепторы, чем агонистических эффектов на мелатониновые рецепторы⁷⁴⁻⁷⁷, хотя отсутствие эффектов на нитергическую релаксацию гладких мышц пещеристого тела также может иметь к этому отношение⁷⁸. Оказалось, что вилазодон имеет низкую распространенность зафиксированных самопроизвольно высказываемых побочных эффектов на сексуальную функцию, что может быть связано с его частичными агонистическими эффектами на 5-НТ_{1A} рецепторы: он не отличается от плацебо в плане улучшения сексуальной функции во время активного лечения больших депрессивных эпизодов, а «число больных, требуемое, чтобы навредить», для сексуальных побочных эффектов оценивается в 7 для мужчин и в 23 для женщин⁷⁹⁻⁸¹. Лечение с помощью нового «мультимодального» антидепрессанта вортиоксетина соотносится с низкой распространенностью задокументированных побочных эффектов на сексуальную функцию у мужчин (3–5%) и женщин (1–2%), что может быть связано с его антагонистическими эффектами на 5-НТ₃ рецепторы и непрямыми эффектами на повышение доступности дофамина и норадреналина⁸².

Факторы риска развития сексуальной дисфункции во время лечения антидепрессантами могут включать мужской пол, более старший возраст, более низкий уровень образования, отсутствие полной занятости, соматически плохое здоровье, лечение несколькими препаратами и трудности межличностного общения. Могут иметь значение индивидуальные различия в фармакокинетических параметрах: так, статус «медленного метаболизера» для цитохрома P450 2D6 вносит вклад в сексуальную дисфункцию при лечении пароксетином^{83,84} наряду с генетическими различиями Р-гликопротеина, который влияет на трансфер пароксетина через гематоэнцефалический барьер.

Не все сексуальные эффекты антидепрессантов нежелательны у всех пациентов. Хотя поведенческие подходы к преждевременной эякуляции эффективны среди большинства пациентов⁸⁶, многие мужчины (включая тех, у кого депрессия), обеспокоенные устойчивостью этой проблемы, могут иметь положительный эффект от терапии или трициклическим антидепрессантом кломипрамином, или СИОЗС⁸⁷. СИОЗС короткого действия дапоксетин эффективен при лечении преждевременной эякуляции как при ежедневном приеме, так и при использовании «по требованию»⁸⁹. Его эффективность такая же, как у пароксетина, но он может легче переноситься⁸⁹. Системный обзор рандоми-

зированных плацебо-контролируемых исследований тразодона (который имеет частичный агонистический эффект на 5-НТ_{1A} рецепторы и антагонистический эффект на 5-НТ_{2A} и альфа-1-адренергические рецепторы) показал, что он может быть эффективен для восстановления при «психогенной» эректильной дисфункции, когда он назначается в более высокой ежедневной дозировке (150–200 мг)⁹⁰.

Многие пациенты испытывают появляющуюся при терапии сексуальную дисфункцию во время лечения антидепрессантами⁶⁸, но у других уменьшение депрессивной симптоматики за счет успешного лечения может сопровождаться отмечаемым повышением сексуального желания и удовлетворения^{91,92}. Улучшение сексуальной функции более часто бывает у пациентов, которые дают ответ на лечение антидепрессантами⁹³.

Доля пациентов, которые прекращают лечение из-за сексуальных проблем, не установлена^{94,95}, как не установлен и период времени сексуальной дисфункции у пациентов, которые продолжают принимать антидепрессанты⁹⁶.

Ведение вызванной терапией сексуальной дисфункции у пациентов с депрессией

Было предложено множество мероприятий по ведению пациентов, которые отмечают сексуальную дисфункцию, связанную с приемом антидепрессантов, но данные рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих эффективность и приемлемость психологических и фармакологических мероприятий⁹⁷, ограничены, и ни один подход не может рассматриваться как «идеальный»^{98,99}.

Когда пациенты обеспокоены сохранением обычного сексуального функционирования, разумно выбирать антидепрессант, который, предположительно, имеет меньше побочных сексуальных эффектов, если, конечно, позволяют другие обстоятельства. Тем не менее некоторые из этих антидепрессантов имеют другие побочные эффекты, ограниченную доступность или спорную эффективность. Сексуальные побочные эффекты некоторых антидепрессантов могут быть дозозависимыми, так что снижение ежедневной дозировки обычно применяется в качестве метода первой линии¹⁰⁰. Хотя снижение дозировки может вносить вклад в рецидив депрессивной симптоматики, оно может рассматриваться, только если пациенты достигли полной ремиссии и только после завершения удовлетворительного по продолжительности лечения. Были предложены регулярные короткие перерывы в лечении (так называемый отдых от лекарств)¹⁰¹, но сексуальная функция улучшится только у части пациентов и только на некоторых антидепрессантах: симптомы депрессии могут ухудшиться, а мучительные симптомы отмены могут возникнуть, делая этот подход потенциально опасным¹⁰¹.

Для облегчения сексуальной дисфункции, связанной с лечением антидепрессантами, предложены многочисленные вспомогательные мероприятия, но только малое их количество было подвержено тщательной оценке. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования предоставляют данные о возможной эффективности бупропиона и оланзапина¹⁰², геля с содержанием тестостерона¹⁰³, ингибитора ФДЭ-5 силденафила (для пациентов обоих полов^{104,105}) и тадалафила¹⁰⁶. Сравнительные исследования довольно редки, но плацебо-контролируемые исследования не нашли доказательств эффективности аугментации миртазапином или иохимбином у пациентов женского пола¹⁰⁷. Аугментация антидепрессантов арипипразолом может увеличить сексуальный интерес и сексуальное удовлетворение у женщин в депрессии вне зависимости от улучшения депрессивных симптомов¹⁰⁸.

Смена одного антидепрессанта на другой кажется разумной и часто применяется¹⁰³, но плацебо-контролируемые доказательства эффективности опираются на одно иссле-

дование смены с сертралина на (ныне не применяемый) нефазодон⁹⁷. Смена с одного препарата на другой может привести к симптомам отмены, а заменяющий препарат может быть менее эффективным в плане регуляции депрессивных симптомов. По результатам одного исследования, регулярные занятия перед сексуальной активностью усиливали сексуальное желание и общее сексуальное функционирование у страдающих депрессией женщин, принимающих антидепрессанты¹⁰⁹.

Окись азота вовлечена в физиологию мужского и женского сексуального ответа. У мужчин окись азота в пещеристом теле пениса связывается с гуанилатциклазными рецепторами, в результате чего повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры (вазодилатации) в интимальных подушках завитковых артерий, что в свою очередь приводит к вазодилатации, повышению поступления крови в губчатую ткань пениса и последующей эрекции. Силденафил, тадалафил и варденафил являются сильнодействующими селективными ингибиторами цГМФ-специфичной ФДЭ-5, которая ответственна за расщепление цГМФ в пещеристом теле, что приводит к повышению цГМФ и облегчению эрекции¹¹⁰. У женщин роль окиси азота и ее взаимодействия с эстрогеном изучена хуже, но усиление ингибирования ФДЭ-5 окисью азота и цГМФ в неадренергической и нехолинергической передаче сигнала у женщин, кажется, имеет эффект, подобный тому, что и у мужчин, и выброс окиси азота приводит к вазодилатации в клиторальных и вагинальных тканях¹¹¹.

Ряд рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний продемонстрировал, что ингибиторы ФДЭ-5 эффективны для разрешения сексуальной дисфункции, связанной с антидепрессантами¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Исследования мужчин с эректильной дисфункцией и депрессивной симптоматикой (но не принимающих антидепрессанты) также показывают, что назначение ингибиторов ФДЭ-5 часто сопровождается улучшением депрессивной симптоматики, повышением качества жизни и улучшением межличностных отношений¹¹²⁻¹¹⁴. Более того, по результатам доклинических исследований высказывают предположение, что активностью окиси азота является важным фактором уязвимости у крыс с депрессивным фенотипом линии Флиндерс¹¹⁵, потому что может возникать прохождение ингибиторов ФДЭ-5 через гематоэнцефалический барьер¹¹⁶ и потому что силденафил имеет подобные антидепрессантам эффекты вследствие блокады центральных мускариновых рецепторов¹¹⁷. Ингибиторы ФДЭ-5 часто полезны для ведения пациентов с сексуальной дисфункцией, связанной с антидепрессантами, но такие побочные эффекты, как головная боль, диспепсия и нарушения зрения, а также необходимость соблюдать осторожность при назначении пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, являются вероятными ограничениями.

БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Влияние биполярного аффективного расстройства на сексуальность

Биполярное аффективное расстройство может вызывать сексуальные нарушения, напрямую связанные с конкретной фазой болезни. Пациенты мужского и женского пола при маниакальных и гипоманиакальных эпизодах часто испытывают гиперсексуальность с повышенной частотой встречаемости рискованного сексуального поведения¹¹⁸. Напротив, при депрессивных эпизодах обычным является снижение сексуального желания. В целом сексуальная

неудовлетворенность часто связана с биполярным аффективным расстройством⁵².

Пациенты с биполярным аффективным расстройством склонны иметь более стабильных сексуальных партнеров и более интенсивную сексуальную активность, чем больные шизофренией^{119,120}. В сравнении с женщинами, мужчины с биполярным аффективным расстройством склонны иметь большее число сексуальных партнеров и с большей вероятностью имеют половые контакты с незнакомцами¹²¹. Сексуальная дисфункция является обычным резидуальным симптомом у эутичных пациентов с биполярным аффективным расстройством, и это оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, стоящее наравне с влиянием резидуальных депрессивных симптомов и профессиональной стигматизацией¹²². Более того, ослабление желания, возбуждения и способности достигать оргазм в значительной мере связано с планированием суицида или чувством, что жизнь не стоит того, чтобы ее прожить¹²³. В дополнение, сексуальная дисфункция была определена как предиктор плохой приверженности лечению¹²⁴.

Мета-анализ показал статистически значимую связь между сексуальным насилием в анамнезе и диагнозом тревожного расстройства, депрессии, расстройств пищевого поведения, нарушениями сна и суицидальными попытками¹²⁵. К сожалению, в этом отношении нет ни одного долгосрочного исследования, оценивающего пациентов с биполярным аффективным расстройством. Сексуальная агрессия часто встречается у молодых людей с биполярным аффективным расстройством, в частности у тех, у кого в течение жизни имелось коморбидное посттравматическое стрессовое расстройство¹²⁶. Имеется высокая необходимость незамедлительного выявления и лечения таких молодых людей.

С целью уменьшения физических, психических и семейных последствий беспорядочного и рискованного сексуального поведения крайне рекомендовано повседневное выяснение вопросов, касающихся сексуальной жизни, включая вопросы о сексуальном влечении во время маниакальных эпизодов, и все это следует сопровождать простым психообразованием.

Влияние терапии биполярного аффективного расстройства на сексуальность

Фармакологическое ведение пациентов с биполярным аффективным расстройством включает использование лития, антиконвульсантов, антипсихотиков, антидепрессантов и бензодиазепинов или в виде монотерапии, или в комбинации. Сексуальная дисфункция является одним из наиболее частых побочных эффектов этих препаратов, оказывает сильное влияние на качество жизни и оценивается пациентами как одна из наиболее значимых проблем, приводящих к снижению работоспособности.

Литий считается препаратом первого выбора при биполярном аффективном расстройстве, но в нескольких исследованиях были выдвинуты предположения, что имеется некоторое негативное влияние этого препарата на сексуальную функцию, так как он может снижать сексуальное влечение, ухудшать эректильную функцию и понижать сексуальную удовлетворенность^{127,128}. Приблизительно треть пациентов, получающих литий, испытывают сексуальную дисфункцию, которая обычно включает в себя более чем одну область значения у пациентов обоих полов¹¹⁹. Пациенты значительно менее вероятно имеют половые отношения, сексуальные фантазии, сексуальное желание, удовольствие и удовлетворение, и 30% из них связывают эти проблемы с лечением литием¹²⁹. Несмотря на это, кажется, что литий имеет менее выраженное неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию в сравнении с другими видами терапии биполярного аффективного

расстройств¹³⁰, особенно антипсихотиками¹³¹. Комбинация бензодиазепинов с литием кажется менее ассоциированной с повышенным риском сексуальной дисфункции, в то время как эта дисфункция не связана с уровнем лития в крови¹³².

Антиконвульсанты часто связаны с сексуальной дисфункцией у больных эпилепсией (35–55% пациентов)¹³³, но имеются лишь ограниченные свидетельства об этих побочных эффектах у пациентов с биполярным аффективным расстройством^{134–136}.

Вальпроаты могут индуцировать повышение концентрации тестостерона, андростендиона и сульфата дегидроэпиандростерона в крови, хотя уровень пролактина обычно остается в нормальных границах¹³⁷. Повышение уровня андрогена связано с большей распространенностью менструальных расстройств и синдрома поликистозных яичников у женщин, которых лечат этим препаратом^{138,139}. Также у женщин, получающих вальпроаты, описываются пониженное сексуальное желание и аноргазмия¹⁴⁰. У мужчин терапия вальпроатами может вызывать эректильную дисфункцию¹⁴¹.

Карбамазепин часто связан с пониженным уровнем эстрадиола, прогестерона и тестостерона и может вызывать гипогонадизм, аменорею и снижение сексуальной функции и сексуального желания^{129,142}. Он также может увеличивать концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, приводя к уменьшенной биоактивности тестостерона и эстрадиола и, следовательно, снижению либидо и эректильной функции¹⁴³.

Оскарбазепин обычно не ассоциирован с изменениями гормонального уровня и сексуальной дисфункции¹²⁷, но имеются редкие сообщения об аноргазмии и ретроградной эякуляции при его приеме^{144,145}. Ламотриджин не связывают с сексуальными побочными эффектами среди пациентов с биполярным аффективным расстройством^{146,147}.

Ведение вызванной терапией сексуальной дисфункции у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Данных о ведении сексуальной дисфункции, связанной с нормотимиками, немного. Применение самой низкой эффективной дозы препарата, смена на альтернативный препарат или некоторые стратегии по добавлению препаратов¹⁴⁸ могут оказаться полезными.

В небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании высказывается предположение о том, что добавление аспирина (240 мг/сут) может наладить эректильную дисфункцию у пациентов, проходящих терапию литием¹⁴⁹. На данный момент нет информации о потенциальной полезности ингибиторов ФДЭ-5, таких как силденафил, но кажется разумным принимать их во внимание, учитывая опыт других пациентов. Есть некоторые свидетельства того, что может быть полезна смена с белок-индуцирующих (вальпроаты, карбамазепин) на белок-неиндуцирующие (оскарбазепин, ламотриджин) антиконвульсанты¹³⁸.

Переход на ламотриджин у пациентов с эпилепсией может быть связан с улучшениями в плане желания, удовольствия, возбуждения и оргазма у женщин, однако только с улучшением степени удовольствия у мужчин¹⁵⁰. Добавление ламотриджина к карбамазепину или вальпроатам может улучшать сексуальную дисфункцию у пациентов мужского пола¹⁵¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелые психические заболевания и многие психотропные лекарственные препараты ухудшают сексуальную функцию и снижают сексуальное удовлетворение. Систематический респонс всех пациентов о прошлой и настоя-

щей сексуальной жизни необходим для того, чтобы определить возможную сексуальную дисфункцию и чтобы управлять ею, сохраняя качество жизни, поддерживая эмоциональность и продолжая партнерские взаимоотношения.

Для людей, заинтересованных в поддержании сексуальной жизни, следует принимать во внимание препараты с наименьшей величиной сексуальных побочных эффектов как терапию первого выбора. Для облегчения соблюдения режима приема лекарств и достижения наилучших из возможных результатов крайне важно надлежащее управление побочными эффектами, вызванными терапией.

Библиография

1. Quinn C, Happell B. Talking about sexuality with consumers of mental health services. *Perspect Psychiatr Care* 2013;49:13-20.
2. Adam RL, Sidi H, Midin M et al. The role of atypical antipsychotics in sexuality: road to recovery in schizophrenia. *Curr Drug Targets* (in press).
3. de Jager J, McCann E. Psychosis as a barrier to the expression of sexuality and intimacy: an environmental risk? *Schizophr Bull* (in press).
4. Simiyon M, Chandra PS, Desai G. Sexual dysfunction among women with schizophrenia. A cross sectional study from India. *Asian J Psychiatry* 2016;24:93-8.
5. Hou CL, Zang Y, Rosen RC et al. Sexual dysfunction and its impact on quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Compr Psychiatry* 2016;65:116-21.
6. Lee JY, Kim SW, Lee YH et al. Factors associated with self-rated sexual function in Korean patients with schizophrenia receiving risperidone monotherapy. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:416-24.
7. Montejo AL, Majadas S, Montejo L. Sexual and relational dysfunctions in people with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29(Suppl. 1):1.
8. Gonzalez-Torres MA, Salazar MA, Inchausti L et al. Lifetime sexual behavior of psychiatric inpatients. *J Sex Med* 2010;7:3045-56.
9. Druyts E, Eapen S, Wu P et al. The risk of elevated prolactin levels in pediatric patients exposed to antipsychotics for the treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2014;3:116.
10. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003;29:125-47.
11. Chiesa A, Leucci V, Serretti A. Antipsychotics and sexual dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Clin Neuropsychiatry* 2013;10:31-6.
12. Uçok A, Incesu C, Aker T et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry* 2007;22:328-33.
13. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics. *J Sex Med* 2010;7:3404-13.
14. Sathish Kumar SV, Sinha VK. Comparative study of sexual dysfunction and serum prolactin level associated with olanzapine, risperidone, and clozapine in patients with remitted schizophrenia. *Indian J Psychiatry* 2015;57:386-91.
15. Malik P, Kemmler G, Hummer M et al. Sexual dysfunction in first-episode schizophrenia patients: results from European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:274-80.
16. Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract* 2001;7:41-7.
17. Olfson M, Uttaro T, Carson WH et al. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2005;66:331-8.
18. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D et al. The facts about sexual (dys)-function in schizophrenia: an overview of clinically relevant findings. *Schizophr Bull* 2015;41:674-86.
19. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
20. Besnard I, Auclair V, Callery G et al. Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance. *Encephale* 2014;40:86-94.
21. Knegtering R, Castelein S, Bous H et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:56-61.

22. Knegtering H, Boks M, Blijd C et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 2006;32:315-26.
23. Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:130-40.
24. Potkin SG, Loze JY, Forray C et al. Reduced sexual dysfunction with aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate: results from QUALIFY. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:147-54.
25. Montes de Oca P, Macotela Y, Nava G et al. Prolactin stimulates integrin-mediated adhesion of circulating mononuclear cells to endothelial cells. *Lab Invest* 2005;85:633-42.
26. Molinari C, Grossini E, Mary DA et al. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology* 2007;148:4080-90.
27. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J et al. A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance. *J Sex Marital Ther* 2003;29:289-96.
28. Tharoor H, Kaliappan A, Gopal S. Sexual dysfunctions in schizophrenia: professionals and patients perspectives. *Indian J Psychiatry* 2015;57:85-7.
29. De Hert M, Detraux J, Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:605-24.
30. de Boer MK, Castelein S, Bous J, et al. The Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ): preliminary evidence for reliability and validity. *Schizophr Res* 2013;150:410-5.
31. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:731-45.
32. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther* 2008;34:227-39.
33. de Boer MK, Castelein S, Wiersma D et al. A systematic review of instruments to measure sexual functioning in patients using antipsychotics. *J Sex Res* 2014;51:383-9.
34. Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 2004;30:767-79.
35. Bebbington PE, Angermeyer M, Azorin JM et al. Side-effects of antipsychotic medication and health-related quality of life in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(Suppl. 438):22-8.
36. Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L et al. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2012;12:20.
37. Montejo AL, Riesgo Y, Luque J et al. Observational, open-label, prospective multicenter study of sexual function in patients starting treatment with aripiprazole. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38:13-21.
38. Jeong HG, Lee MS, Lee HY et al. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:177-83.
39. Lu ML, Shen WW, Chen CH. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1978-81.
40. Lee BH, Kim YK, Park SH. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:714-7.
41. Meng M, Li W, Zhang S et al. Using aripiprazole to reduce antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of currently available randomized controlled trials. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;27:4-17.
42. Fujioi J, Iwamoto K, Banno M et al. Effect of adjunctive aripiprazole on sexual dysfunction in schizophrenia: a preliminary open-label study. *Pharmacopsychiatry* 2017;50:74-8.
43. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M et al. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:533-8.
44. Montejo AL, Rico-Villademoros F, Daniel E et al. Changes in sexual function for outpatients with schizophrenia or other psychotic disorders treated with ziprasidone in clinical practice settings: a 3-month, prospective, observational study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:568-70.
45. Schmidt HM, Hagen M, Kriston L et al. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003546.
46. Montejo AL, Arango C, Bernardo M et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics. *Front Neuroendocrinol* 2017;45:25-34.
47. Basson R, Rees P, Wang R et al. Sexual function in chronic illness. *J Sex Med* 2010;7:374-88.
48. Nicolosi A, Laumann EO, Glasser DB et al. Sexual behavior and sexual dysfunctions after age 40: the global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology* 2004;64:991-7.
49. Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9:1497-507.
50. Angst J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:S1-4.
51. Cyranowski JM, Bromberger J, Youk A et al. Lifetime depression history and sexual function in women at midlife. *Arch Sex Behav* 2004;33:539-48.
52. Vanwesenbeeck I, Have MT, de Graaf R. Associations between common mental disorders and sexual dissatisfaction in the general population. *Br J Psychiatry* 2014;205:151-7.
53. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC et al. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012;200:275-81.
54. Lin C-F, Juang Y-Y, Wen J-K et al. Correlations between sexual dysfunction, depression, anxiety, and somatic symptoms among patients with major depressive disorder. *Chang Gung Med J* 2012;35:323-31.
55. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clin Psychol Rev* 2009;29:573-85.
56. Vulink NCC, Bus L, et al. Sexual pleasure in women with obsessive compulsive disorder? *J Affect Disord* 2006;91:19-25.
57. Aksaray G, Yelken B, Kaptanoglu C et al. Sexuality in women with obsessive compulsive disorder. *J Sex Marital Ther* 2001;27:273-7.
58. Williams K, Reynolds MF. Sexual dysfunction in major depression. *CNS Spectr* 2006;11:19-23.
59. Nazareth I, Boynton P, King M. Problems with sexual function in people attending London general practitioners: cross sectional study. *BMJ* 2003; 327:423-6.
60. Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *J Publ Health Med* 1997;19:387-91.
61. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009;32:1041-56.
62. Haberfellner EM. A review of the assessment of antidepressant-induced sexual dysfunction used in randomized, controlled clinical trials. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:173-82.
63. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;26:25-40.
64. Kennedy SH, Rizvi SJ, Fulton K et al. The Sex Effects Scale: pilot validation in a healthy population. *Psychopharmacol Bull* 2010;43:15-25.
65. Williams VSL, Baldwin DS, Hogue SL et al. Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 European countries: a cross-sectional patient survey. *J Clin Psychiatry* 2006;67:204-10.
66. Williams VSL, Edin HM, Hogue SL et al. Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey. *J Psychopharmacol* 2010;24:489-96.
67. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:259-66.
68. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-85.
69. Demyttenaere K, Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol* 2008;22:792-804.
70. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with

- major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf* 2014;37:19-31.
71. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12: CD006528.
 72. Benelli A, Frigeri C, Bertolini A et al. Influence of mirtazapine on the sexual behavior of male rats. *Psychopharmacology* 2004;171:250-8.
 73. Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ et al. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:537-42.
 74. Montejo AL, Prieto N, Terleira A et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQSALSEX scale. *J Psychopharmacol* 2010;24:111-20.
 75. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:329-33.
 76. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet* 2011;378:621-31.
 77. Montejo AL, Deakin JF, Gaillard R et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol* 2015;29:1119-28.
 78. Gomez S, Utkan T, Gacar N. Chronic administration of imipramine but not agomelatine and moclobemide affects the nitroergic relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 2013;714:442-7.
 79. Schwartz TL, Siddiqui UA, Stahl SM. Vilazodone: a brief pharmacological and clinical review of the novel serotonin partial agonist and reuptake inhibitor. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011;1:81-7.
 80. Clayton AH, Kennedy SH, Edwards JB et al. The effect of vilazodone on sexual function during the treatment of major depressive disorder. *J Sex Med* 2013;10:2465-76.
 81. Citrome L. Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2012;66:356-68.
 82. Baldwin DS, Hanumanthaiah VB. Vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Future Neurol* (in press).
 83. Zourkova AEH. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys* 2003;22:103-13.
 84. Zourkova A, Ceskova E, Hadasova E et al. Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity. *J Sex Marital Ther* 2007;33:343-55.
 85. Zourkova A, Slanar O, Jarkovsky J et al. MDR1 in paroxetine-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2013;39:71-8.
 86. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007;34:591-9.
 87. Giuliano F, Hellstrom WJG. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102:668-75.
 88. Hutchinson K, Cruickshank K, Wylie K. A benefit-risk assessment of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *Drug Saf* 2012;35:359-72.
 89. Jern P, Johansson A, Piha J et al. Antidepressant treatment of premature ejaculation: discontinuation rates and prevalence of side effects for dapoxetine and paroxetine in a naturalistic setting. *Int J Impot Res* 2015;27:75-80.
 90. Fink HA, Macdonald R, Rutks IR et al. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2003;92:441-6.
 91. Baldwin D, Bridgman K, Buis C. Resolution of sexual dysfunction during double-blind treatment of major depression with reboxetine or paroxetine. *J Psychopharmacol* 2006;20:91-6.
 92. Baldwin D, More RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:527-32.
 93. Clayton AH, Reddy S, Focht K et al. An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *J Sex Med* 2013;10:768-76.
 94. Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:384-97.
 95. Crawford AA, Lewis S, Nutt D et al. Adverse effects from antidepressant treatment: randomised controlled trial of 601 depressed individuals. *Psychopharmacology* 2014;231:2921-31.
 96. Hu XH, Bull SA, Hunkeler EM et al. Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression: patient report versus physician estimate. *J Clin Psychiatry* 2004;65:959-65.
 97. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2005;88:241-54.
 98. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl. 6):33-7.
 99. Baldwin DS, Palazzo MC, Masdrakis VG. Reduced treatment-emergent sexual dysfunction as a potential target in the development of new antidepressants. *Depress Res Treat* 2013;2013:256841.
 100. Balon R, Segraves RT. Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants. *J SexMarital Ther* 2008;34:353-65.
 101. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995;152:1514-6.
 102. Baldwin DS. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:457-70.
 103. Amiaz R, Pope HG Jr, Mahne T et al. Testosterone gel replacement improves sexual function in depressed men taking serotonergic antidepressants: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 2011;37:243-54.
 104. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ et al. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil – A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:56-64.
 105. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:395-404.
 106. Segraves RT, Lee J, Stevenson R et al. Tadalafil for treatment of erectile dysfunction in men on antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27: 62-6.
 107. Michelson D, Kociban K, Tamura R et al. Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res* 2002;36:147-52.
 108. Fava M, Dording CM, Baker RA et al. Effects of adjunctive aripiprazole on sexual functioning in patients with major depressive disorder and an inadequate response to standard antidepressant monotherapy: a post hoc analysis of 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011;13:PCC.10m00994.
 109. Lorenz TA, Meston CM. Exercise improves sexual function in women taking antidepressants: results from a randomised crossover trial. *Depress Anxiety* 2014;31:188-95.
 110. Andersson KE. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev* 2011;63:811-59.
 111. Musicki B, Liu T, Lagoda GA et al. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. *J Sex Med* 2009;6:247-53.
 112. Nurnberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: Clinical trials of sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology* 2002;60:58-66.
 113. Rosen RC, Seidman SN, Menza MA et al. Quality of life, mood, and sexual function: a path analytic model of treatment effects in men with erectile dysfunction and depressive symptoms. *Int J Impot Res* 2004;16:334-40.
 114. Kennedy SH, Dugre H, Defoy I. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil citrate in Canadian men with erectile dysfunction and untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:151-8.
 115. Wegener G, Harvey BH, Bonefeld B et al. Increased stress-evoked nitric oxide signalling in the Flinders sensitive line (FSL) rat: a genetic animal model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:461-73.
 116. Liebenberg N, Harvey BH, Brand L et al. Chronic treatment with the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil and tadalafil display anxiolytic effects in Flinders Sensitive Line rats. *Metab Brain Dis* 2012;27:337-40.

117. Brink CB, Clapton JD, Eagar BE et al. Appearance of antidepressant-like effect by sildenafil in rats after central muscarinic receptor blockade: evidence from behavioural and neuro-receptor studies. *J Neural Transm* 2008;115:117-25.
118. Kopeykina I, Kim H-J, Khatun T et al. Hypersexuality and couple relationships in bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2016;195:1-14.
119. Mazza M, Harnic D, Catalano V et al. Sexual behavior in women with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;131:364-7.
120. Raja M, Azzoni A. Sexual behavior and sexual problems among patients with severe chronic psychoses. *Eur Psychiatry* 2003;18:70-6.
121. Downey J, Friedman RC, Haase E et al. Comparison of sexual experience and behavior between bipolar outpatients and outpatients without mood disorders. *Psychiatry J* 2016;2016:5839181.
122. Samalin L, de Chazeron I, Vieta E et al. Residual symptoms and specific functional impairments in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;18:164-73.
123. Dell'Osso L, Carmassi C, Carlini M et al. Sexual dysfunctions and suicidality in patients with bipolar disorder and unipolar depression. *J Sex Med* 2009;6:3063-70.
124. Grover S, Ghosh A, Sarkar S et al. Sexual dysfunction in clinically stable patients with bipolar disorder receiving lithium. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:475-82.
125. Chen LP, Murad MH, Paras ML et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2010;85:618-29.
126. Romero S, Birmaher B, Axelson D et al. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009;112:144-50.
127. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262:1-48.
128. Elnazer HY, Sampson A, Baldwin D. Lithium and sexual dysfunction: an under-researched area. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2015;30:66-9.
129. Zuncheddu C, Carpiniello B. Sexual dysfunctions and bipolar disorder: a study of patients submitted to a long-term lithium treatment. *Clin Ter* 2006;157:419-24.
130. Dols A, Sienaert P, van Gerven H et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28:287-96.
131. Kesebir S, Toprak B, Baykaran B et al. The level of awareness on sexually transmitted diseases of patients with bipolar mood disorder and patients with heroine dependence. *Nöoro Psikiyatir Arşivi* 2014;51:242-7.
132. Ghadirian AM, Ananble L, Belanger MC. Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1992;149:801-5.
133. Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J et al. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:2135-40.
134. Herzog AG, Drislane FW, Schomer D et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65:1016-20.
135. Szupera Z. The role of the antiepileptic drugs at the development of the sexual dysfunctions in male epileptic patients. *Ideggyogy Sz* 2007;60:4-13.
136. Yang Y, Wang X. Sexual dysfunction related to antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:31-42.
137. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD et al. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1045-59.
138. La Torre A, Giupponi G, Duffy D et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review. Part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:1-6.
139. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011;52:199-211.
140. Schneck CD, Thomas MR, Gundersen D. Sexual side effects associated with valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:532-4.
141. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions. *Curr Drug Metab* 2016;17:573-81.
142. Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I et al. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:66.
143. Pavone C, Giacalone N, Vella M et al. Relation between sexual dysfunctions and epilepsy, type of epilepsy, type of antiepileptic drugs: a prospective study. *Urologia* 2017;84:88-92.
144. Boora K, Chiappone K, Dubovsky SL. Oxcarbazepine-induced reversible anorgasmia and ejaculatory failure: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009;11:173-4.
145. Calabró RS, Italiano D, Pollicino P et al. Oxcarbazepine-related retrograde ejaculation. *Epilepsy Behav* 2012;25:174-5.
146. Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008;17:131-5.
147. Bowden CL, Asnis GM, Ginsberg LD et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. *Drug Saf* 2004;27:173-84.
148. Yogarajah M, Mula M. Sexual dysfunction in epilepsy and the role of anti-epileptic drugs. *Curr Pharm Des* (in press).
149. Saroukhani S, Emami-Parsa M, Modabbernia A et al. Aspirin for treatment of lithium-associated sexual dysfunction in men: randomized double-blind placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2013;15:650-6.
150. Gil-Nagel A, López-Muñoz F, Serratos JM et al. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006;15:142-9.
151. Husain AM, Carwille ST, Miller PP et al. Improved sexual function in three men taking lamotrigine for epilepsy. *South Med J* 2000;93:335-6.

DOI:10.1002/wps.2050