

Zaburzenia erekcji podczas stosowania escitalopramu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Erectile dysfunction after escitalopram – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Zuzanna Bakun², Konrad Januchta², Jan Kaczmarek², Aleksandra Loda², Anna Nowakowska², Joanna Sobek²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Zakładu Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Dysfunkcje seksualne są problemem obserwowanym u pacjentów z depresją – mogą być one jednym z objawów choroby ale także działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych. Już kilkadziesiąt lat temu zaobserwowano, że stosowane wtedy w terapii przeciwdepresyjnej leki trójpierścieniowe i inhibitory monoamino-oksydazy mogą powodować zaburzenia seksualne. Niestety wprowadzenie nowych leków takich jak selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*; SNRI) nie wyeliminowało ryzyka tego działania niepożądanego terapii przeciwdepresyjnej. **Materiał i metody.** Przypadek 36 letniego pacjenta przyjmującego escitalopramu w dawce 10 mg, bez zaburzeń seksualnych, u którego po włączeniu leku po kilku dniach wystąpiły zaburzenia erekcji. **Wyniki.** Pacjentowi zalecono stosowanie preparatów zawierających sildenafil lub tadalafil. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. (*Farm Współ* 2024; 17: 59-64) doi: 10.53139/FW.20241708

Słowa kluczowe: zaburzenia seksualne, depresja, leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Summary

Introduction. Sexual dysfunctions are a problem observed in patients with depression – they may be one of the symptoms of the disease but also an adverse effect of antidepressants. It was observed several decades ago that tricyclic drugs and monoamine oxidase inhibitors used in antidepressant therapy may cause sexual disorders. Unfortunately, the introduction of new drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), has not eliminated the risk of this adverse effect of antidepressant therapy. **Material and methods.** The case of a 36-year-old patient taking escitalopram at a dose of 10 mg, without sexual dysfunction, who developed erectile dysfunction a few days after taking the drug. **Results.** The patient was advised to use preparations containing sildenafil or tadalafil. **Conclusions.** The described case confirms the risk of this adverse effect of serotonin reuptake inhibitors. (*Farm Współ* 2024; 17: 59-64) doi: 10.53139/FW.20241708

Keywords: sexual disorders, depression, antidepressants, serotonin reuptake inhibitors

Dysfunkcje seksualne to zaburzenie przebiegu reakcji seksualnych występujące przed, w trakcie, jak i po zakończeniu współżycia. Zgodnie z klasyfikacją

zaburzeń psychicznych DSM-5, dysfunkcje seksualne u mężczyzn obejmują zaburzenia erekcji, opóźniony wytrysk, hipoaktywne zaburzenie pożądania seksu-

alnego, dysfunkcję orgazmu i zainteresowań/pożądań oraz zaburzenia seksualne wywołane substancjami/lekami. Dysfunkcje seksualne u kobiet to zaburzenie zainteresowań/pobudzenia seksualnego, zaburzenie bólu/penetracji narządów płciowo-miedniczych i zaburzenie orgazmu. Etiologia dysfunkcji seksualnych jest najczęściej wieloczynnikowa. Do czynników biologicznych mogących wywoływać zaburzenia seksualne zalicza się choroby somatyczne, uzależnienia (głównie od alkoholu, tytoniu i heroiny), okres menopauzy i andropauzy, zaburzenia psychiczne (np. depresja), zaburzenia hormonalne (np. hiperprolaktynemia, niedobór testosteronu) oraz przyjmowane leki. Czynniki interpersonalne, społeczno-kulturowe, takie jak stosunek do seksu, poglądy religijne, wcześniejsze doświadczenia seksualne i poziom wykształcenia mogą również przyczynić się do rozwoju zaburzeń seksualnych [1-2].

W Polsce przeprowadzono badanie, które było trzecią edycją ankiety oceniającej postawy seksualne, zachowania seksualne w związkach i poza nimi oraz rodzaj dysfunkcji seksualnych występujących w populacji Polski. W badaniu wzięło udział 1054 respondentów w wieku od 18 do ponad 70 lat. Przeanalizowano czynniki ryzyka i inne przyczyny przyczyniające się do określonych dysfunkcji seksualnych zdefiniowanych w DSM-5 oraz w dostępnym piśmiennictwie. Wyniki ankiety wykazały, że 40% kobiet i 36,5% mężczyzn miało co najmniej jedną dysfunkcję seksualną. Najczęściej zgłaszanymi przez kobiety problemami były zmniejszenie pożądania seksualnego (29,0%), zaburzenia orgazmu (28,5%) i anorgazmia (21,0%). U mężczyzn najczęściej występował przedwczesny wytrysk (23%) i nadmierne potrzeby seksualne (16,3%) [2]. Gonçaves i wsp. przeprowadzili metaanalizę, której celem była ocena częstości występowania dysfunkcji seksualnych w przebiegu zaburzeń depresyjnych u osób niepoddawanych leczeniu farmakologicznemu. Dysfunkcje seksualne stwierdzono u 82,8% kobiet i 63,3% mężczyzn. U kobiet z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi najczęściej występujące zaburzenia seksualne dotyczyły pożądania (65,3%), kolejno podniecenia (47,2%), suchości pochwy (36,9%), orgazmu (34,1%) i satysfakcji seksualnej (33,9%). Również u mężczyzn najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami seksualnymi były zaburzenia seksualne dotyczące pożądania (40,3%), kolejno orgazmu (35,3%), erekcji (32,1%), podniecenia (26,5%) i satysfakcji seksualnej (23,1%) [3]. Herder i wsp. dokonali przeglądu dwudziestu czterech

badania (1199 pacjentów), z których 9 dotyczyło zaburzeń depresyjnych, 7 zaburzeń lękowych, 5 zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, 4 schizofrenii i 2 zespołu stresu pourazowego. Występowanie dysfunkcji seksualnych w zaburzeniach psychicznych wynosiło od 45 do 93% w przypadku zaburzeń depresyjnych, od 33 do 75% w przypadku zaburzeń lękowych, od 25 do 81% w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych i 25% w przypadku schizofrenii. U mężczyzn i kobiet z zaburzeniami depresyjnymi, zespołem stresu pourazowego i schizofrenią najczęściej obserwowano zaburzenia pożądania. Pacjenci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi i zaburzeniami lękowymi najczęściej zgłaszali dysfunkcję w fazie orgazmu, odpowiednio od 24 do 44% i od 7 do 48% [4].

Większość powszechnie przepisywanych leków przeciwdepresyjnych może wywoływać działania niepożądane w sferze życia seksualnego, które często są przyczyną nieprzestrzegania zasad leczenia. Już kilkadziesiąt lat temu zaobserwowano, że stosowane wtedy w terapii przeciwdepresyjnej leki trójpierścieniowe i inhibitory monoaminooksydazy mogą powodować zaburzenia seksualne. Niestety wprowadzenie nowych leków takich jak: selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*; SNRI) nie wyeliminowało ryzyka tego działania niepożądanego terapii przeciwdepresyjnej [5-6]. Serretti i wsp. przeprowadzili metaanalizę, której celem było zbadanie dysfunkcji seksualnych spowodowanych przez leki przeciwdepresyjne – badano funkcjonowanie seksualne za pomocą bezpośrednich badań i specjalnych kwestionariuszy. Analiza wykazała, że problem ten dotyczy od 25,8 do 80,3% pacjentów i występuje częściej w porównaniu do grupy leczonej *placebo*. W malejącej kolejności powikłanie to obserwowano podczas podawania: sertraliny, wenlafaksyny, citalopramu, paroksetyny, fluoksetyny, imipraminy, duloksetyny, escitalopramu i fluoksamininy. Nie stwierdzono istotnej różnicy w porównaniu z *placebo* w przypadku następujących leków przeciwdepresyjnych: agomelatyny, amineptyny, bupropionu, moklobemidu, mirtazapiny i nefazodonu [7]. Badanie Preetiego i wsp. wykazało to działanie niepożądane leków przeciwdepresyjnych u 29% pacjentów badanych w drugim tygodniu terapii. Do 6. tygodnia odsetek ten wzrósł do 41%. – pogorszeniu uległy funkcje erekcji i ejakulacji u mężczyzn oraz orgazmu u kobiet [8].

Chociaż powszechnie przyjmuje się, że zaburzenia seksualne wywołane przez leki przeciwdepresyjne ustępują po odstawieniu leku, u niektórych pacjentów utrzymują się pomimo zaprzestania terapii [9].

Opis przypadku

Pacjent, lat 36, w związku z sytuacją zawodową od ponad roku korzystał z porady psychologa. Z powodu pogorszenia samopoczucia (utrata energii i chęci do działania, pacjenta nic nie cieszy, chory łatwo się denerwuje, nie potrafi odpocząć, wybudza się w nocy) chory po wizycie u psychiatry rozpoczyna przyjmowanie escitalopramu w dawce 10 mg. Pacjent nie przyjmuje na stałe innych leków, okresowo suplementuje witaminę D3, nie zgłasza zaburzeń seksualnych przed rozpoczęciem terapii. Po włączeniu leku, po kilku dniach, pacjent zgłasza wystąpienie zaburzenia czynności seksualnych – zaburzenia erekcji. U pacjenta wykluczono inne przyczyny dysfunkcji seksualnych (choroby, alkohol, inne leki). Po konsultacji z lekarzem chory rozpoczyna przyjmowanie preparatu zawierającego sildenafil, osiągając poprawę kliniczną.

Omówienie

Wprowadzenie do lecznictwa psychiatrycznego leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny stanowiło ważny etap rozwoju psychofarmakologii klinicznej [10]. Escitalopram to farmakologicznie czynny S-enancjomer citalopramu. Lek nie wykazuje powinowactwa lub wykazuje bardzo niewielkie powinowactwo do receptorów: serotoninergicznych 5-HT_{1A} i 5-HT₂, dopaminergicznych D₁ i D₂, adrenergicznych α₁, α₂ i β, histaminowych H₁, muskarynowych, benzodiazepinowych i opioidowych. Jest on zalecany jako lek I rzutu w leczeniu epizodów depresji o różnym nasileniu. Ze względu na szybki początek działania (efekty odczuwalne przez chorych już w 1. tygodniu leczenia) sprawdza się u osób aktywnych zawodowo, które chcą szybko wrócić do pracy. Lek ma szerokie zastosowania również w zaburzeniach lękowych z napadami lęku (z agorafobią lub bez niej), w fobii społecznej czy zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i lęku uogólnionym [11-13].

Escitalopram może powodować zaburzenia funkcji seksualnych [11-13]. Badania Atmaca i Huttera wykazały, że od 70 do 80% pacjentów leczonych SSRI zgłasza zaburzenia funkcji seksualnych [14-15]. Wyniki Baldwina i wsp. potwierdziły, że prawie 100% pacjen-

tów przyjmujących te leki doznaje zmian w odczuciach płynących z narządów płciowych 30 minut po przyjęciu leku. Zmiany te opisywane były jako podrażnienie lub "odrętwienie" podobne do tego wynikającego z wtarcia lidokainy w narządy płciowe. Chorzy zgłaszali także opóźnienie ejakulacji u mężczyzn oraz osłabienie orgazmu u kobiet i u mężczyzn [16]. Inne badania potwierdziły u mężczyzn występowanie dysfunkcji seksualnych takich jak opóźniony wytrysk, zmniejszony popęd seksualny, zmniejszona satysfakcja seksualna, anorgazmia i impotencja [17-19]. Jacobsen i wsp. przeprowadzili badanie, w którym porównano wpływ wortioksetyny i escitalopramu na funkcjonowanie seksualne u dorosłych z poważnymi zaburzeniami depresyjnymi. Zdaniem autorów zamiana leczenia przeciwdepresyjnego na wortioksetynę może być korzystna u pacjentów, u których występują zaburzenia seksualne podczas stosowania leków z grupy SSRI [20]. Wcześniejsze badania Claytona i wsp. przeprowadzone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi wykazywały także częstsze występowania zaburzeń seksualnych podczas leczenia escitalopramem w porównaniu z *placebo* (po 4 i 8 tygodniach) oraz w porównaniu z duloksetyną (po 4 tygodniach). Po 8 tygodniach częstość występowania zaburzeń seksualnych wynikających z leczenia wynosiła 19/39 (48,7%) w przypadku pacjentów leczonych escitalopramem, 17/51 (33,3%) wśród pacjentów leczonych duloksetyną i 4/24 (16,7%) w przypadku pacjentów leczonych *placebo*. Po 12 tygodniach nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami. Po 8 miesiącach częstość występowania zaburzeń seksualnych powstałych w wyniku leczenia wynosiła 43,6% w przypadku escitalopramu, 33,3% w przypadku duloksetyny i 25,0% w przypadku *placebo*. Niezależnie od leczenia, u pacjentów, którzy osiągnęli remisję ciężkich zaburzeń depresyjnych wykazano poprawę funkcjonowania seksualnego, natomiast u pacjentów, którzy jej nie osiągnęli pogorszenie. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych na tle seksualnym nie różniły się pomiędzy duloksetyną (N = 2) i escitalopramem (N = 7) [21].

Mechanizm powstawania zaburzeń seksualnych podczas przyjmowania leków z grupy SSRI jest ciągle badany. Sugeruje się teorię hormonalną ponieważ stosowanie leków z grupy SSRI doprowadza do zmian w poziomie wielu hormonów oraz neuroprzekaźników w centralnym i obwodowym układzie nerwowym. Leki te podnoszą poziom serotoniny i prolaktyny, obniżają poziom dopaminy, testosteronu, oksytocyny, blokują

receptory $\alpha 1$ -adrenergiczne oraz zmniejszają syntezę tlenu azotu. Sugeruje się także wpływ leków z grupy SSRI na poziom serotoniny w nerwach obwodowych [22-25]. Kolejnym z możliwych mechanizmów jest wpływ leków z grupy SSRI na dopaminę – zmniejszają one aktywność układu dopaminergicznego w polu brzusznej nakrywki, która stanowi ważny element pobudzenia seksualnego [26]. Zwraca się także uwagę, że serotonina reguluje neurony proopiomelanokortynowe i hamuje receptor melanokortyny 4 (MC4R) poprzez receptory 5HT_{2C} i 5HT_{2A}. Ponieważ proopiomelanokortyna i melanokortyna pełnią rolę w funkcjach seksualnych, stąd zaburzenia w ich aktywności spowodowane lekami z grupy SSRI mogą powodować trwałe zaburzenia funkcji seksualnych [27]. Receptory serotoninowe odgrywają również rolę w osi podwzgórze-przysadka-gonady – zaburzenia aktywności receptorów 5HT mogą powodować zaburzenia całej osi, a przez to zmniejszenie ilości wolnego testosteronu [18].

Leczenie zaburzeń seksualnych indukowanych przyjmowaniem SSRI powinno wykluczyć inne ich przyczyny np. choroby, używki. Inną metodą jest przeczekanie tych działań niepożądanych – istnieją dowody, że zaburzenia seksualne związane ze stosowaniem leków z grupy SSRI mogą spontanicznie przemijać [7,18,21,27,29]. U 6-12% pacjentów po 4-6 miesiącach od włączenia leczenia dysfunkcje seksualne zanikają lub ulegają osłabieniu [18]. Metoda ta z uwagi na niepewny efekt oraz cierpienie pacjentów z zaburzeniami seksualnymi jest zalecana głównie u osób z łagodnymi zaburzeniami seksualnymi [28].

U pacjentów z zaburzeniami seksualnymi jako postępowanie terapeutyczne stosuje się również metodę zmniejszenie dawki leku ponieważ te działania niepożądane po lekach z grupy SSRI są często związane z dawką leku. Zmniejszenie dawki leku o 50% powoduje poprawę funkcji seksualnych u przeszło 70% pacjentów [16,29]. Należy jednak pamiętać, że redukcja dawki może spowodować nawrót objawów choroby. Z tego powodu metodę tę warto rozważyć w przypadku dobrze kontrolowanej choroby, zwłaszcza kiedy pacjent przyjmuje duże dawki leku lub występują u niego inne działania niepożądane. Dawkę należy zredukować powoli i nie należy obniżać jej poniżej minimalnej dawki terapeutycznej [29]. Ponieważ wszystkie leki z tej grupy stwarzają wysokie ryzyko wystąpienia zaburzeń seksualnych zmiana leku na inny z grupy SSRI nie jest powszechnie zalecana. U pacjen-

tów leczonych escitalopramem i paroksetyną, które stwarzają największe ryzyko wystąpienia zaburzeń seksualnych można rozważyć taką strategię [18,29]. Kolejną opcją terapeutyczną jest zmiana leku na taki, którego ryzyko wystąpienia zaburzeń seksualnych jest jak najmniejsze. Sugeruje się zastosowanie takich leków jak: agomelatyna, bupropion, reboksetyna, moklobemid, wortioksetyna, mirtazapina [29,30-33]. Zaleca się także korzystanie z metody nefarmakologicznej – terapia poznawczo-behawioralna lub terapia par [34].

Zaburzenia seksualne są częstym działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych. Częstość występowania tego powikłania jest niedoszacowana – występowanie dysfunkcji seksualnych ustalane jest na podstawie zarejestrowanych badań leków i krótkoterminowych badań skuteczności, które są niewiarygodne, gdyż albo uwzględniają pacjentów nieaktywnych seksualnie, albo nie korzystają ze specyficznych kwestionariuszy oceniających jakość życia pacjenta [35]. Należy jednak brać pod uwagę to, że dla wielu osób sfera zdrowia seksualnego jest wrażliwą kwestią. Wyniki badania przeprowadzonego przez Claytona i wsp. wykazały, że aż 42% pacjentów w rozmowach z lekarzem pomija kwestię dysfunkcji seksualnych, licząc na ich samoistną remisję, a według analizy przeprowadzonej przez Landowskiego i wsp., jedynie 15% pacjentów spontanicznie zgłasza dysfunkcje seksualne w przebiegu leczenia przeciwdepresyjnego [36,37].

Podsumowanie

Dysfunkcje seksualne są problemem obserwowanym u pacjentów z depresją – mogą być one jednym z objawów choroby ale także działaniem niepożądanym leków przeciwdepresyjnych.

Wystąpienie tych powikłań polekowych może być przyczyną nieprzestrzegania zaleceń lekarskich. Dlatego należy oceniać funkcje seksualne na początku leczenia, w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia i po jego zaprzestaniu. Postępowanie w przypadku dysfunkcji seksualnych wywołanych lekami przeciwdepresyjnymi wymaga zindywidualizowanego podejścia (np. rozważenia innych przyczyn, zmniejszenia dawki, dodania leku w celu leczenia działań niepożądanych, zmiany na inny lek przeciwdepresyjny).

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Marii Magdaleny 14; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Wróbel M, Mosiołek A. Dysfunkcje seksualne w przebiegu zaburzeń depresyjnych. *Psychiatria* 2018;15,1:39-44.
2. Lew-Starowicz Z, Czajkowska K. Prevalence of sexual dysfunctions and associated risk factors in Poland. *Arch Med Sci.* 2022;18(4):1031-40.
3. Gonçalves WS, Gherman BR, Abdo CHN, et al. Prevalence of sexual dysfunction in depressive and persistent depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res.* 2023;35(4):340-9.
4. Herder T, Spoelstra SK, Peters AWM, et al. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review. *J Sex Med.* 2023;20(7):965-76.
5. Segraves RT, Balon R. Antidepressant-induced sexual dysfunction in men. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;121:132-7.
6. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Med J Aust.* 2020;212(7):329-34.
7. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):259-66.
8. Preeti S, Jayaram SD, Chittaranjan A. Sexual Dysfunction in Patients with Antidepressant-treated Anxiety or Depressive Disorders: a Pragmatic Multivariable Longitudinal Study. *East Asian Arch Psychiatry.* 2018;28(1):9-16.
9. Giatti S, Diviccaro S, Panzica G, Melcangi RC. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? *Endocrine.* 2018;61(2):180-93.
10. Rybakowski J. Zakres działania klinicznego nowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. *Przew Lek.* 2003;6(3):102-9.
11. www.urpl.gov.pl (dostęp 30.03.2024).
12. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1792>. (dostęp 30.03.2024).
13. Patejuk-Mazurek I. Wybrane leki przeciwdepresyjne i o działaniu przeciwłękowym – praktyczne wskazówki stosowania i opisy przypadków. *Psychiatria.* 2017;14(3):135-42.
14. Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1043-50.
15. Hutters CL, Giraldo A. Sexual side effects from treatment with SSRI. *Ugeskr Laeger.* 2022;184(14):V11210824.
16. Baldwin DS, Manson C, Nowak M. Impact of Antidepressant Drugs on Sexual Function and Satisfaction. *CNS Drugs.* 2015;29(11):905-13.
17. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:469-89.
18. Montejo-Gonzales AL, Llorca G, Izquierdo JA, 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; 233: 176- 94.
19. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998 Dec;51(3):215-35.
20. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y et al. 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;12(10):2036-48.
21. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med.* 2007;4(4 Pt 1):917-29.
22. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother.* 2002;36(10):1577-89.
23. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care.* 2002;38(3):111-6.
24. de Jong TR, Veening JG, Olivier B, et al. Oxytocin involvement in SSRI-induced delayed ejaculation: a review of animal studies. *J Sex Med.* 2007;4(1):14-28.
25. Csoka AB, Bahrack A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med.* 2008;5(1):227-33.

26. Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, et al. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. *J Clin Psychiatry*. 2004 ;65(8):1064-8.
27. Lorenz T, Rullo J, Faubion S. Antidepressant-Induced Female Sexual Dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1280-6.
28. Van der Ploeg LH, Martin WJ, Howard AD, et al. A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(17):11381-6.
29. Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):management [website] (30.03.2024)
30. Clayton AH, El Haddad S, Iluonakhamhe JP, et al. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1361-74.
31. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, et al. Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270-88.
32. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD006528.
33. Pereira VM, Arias-Carrión O, Machado S, et al. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(6):1079-88.
34. Rappek NAM, Sidi H, Kumar J, et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Female Sexual Dysfunction (FSD): Hypothesis on its Association and Options of Treatment. *Curr Drug Targets*. 2018;19(12):1352-58.
35. Ben-Sheetrit J, Hermon Y, Birkenfeld S, Gutman Y, Csoka AB, Toren P. Estimating the risk of irreversible post-SSRI sexual dysfunction (PSSD) due to serotonergic antidepressants. *Ann Gen Psychiatry*. 2023;22(1):15.
36. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(6): 33-7.
37. Landowski J. Patogeneza dysfunkcji seksualnych w depresji. *Psych Prakt Ogólnolek*. 2003; 3(1): 23-25.