

SEXUÁLNÍ DYSFUNKCE PŘI LÉČBĚ ANTIDEPRESIVY

MUDr. Michal Maršálek, CSc.

Psychiatrická léčebna Bohnice, Praha

Rizika sexuální dysfunkce (SD) indukovaných antidepresiv nejsou zatím dostatečně prozkoumána. Podle současných znalostí se zdá, že by mohla existovat skupina antidepresiv s vyšším rizikem SD, kam patří preparáty s převahou serotoninergního působení, a skupina s nižším rizikem, u které převažuje antiserotoninový efekt, dopaminergní a snad i noradrenergní působení. Do skupiny s předpokládaným vyšším rizikem SD patří tricyklická antidepresiva, IMAO, SSRI a SNRI. Skupinu s patrně nižším rizikem SD tvoří RIMA (moklobemid), SARI (nefazodon a trazodon), NaSSA (mirtazapin), NARI (reboxetin), NDRI (bupropion), SRE (tianeptin) a extrakt třezalky (*Hypericum perforatum*). Nefazodon, trazodon a mirtazapin jsou využívány v přídatné léčbě SD. Při sexuálních potížích po AD je možné nemocné převést na antidepresivum s nižším rizikem sexuálních poruch.

Klíčová slova: antidepresiva, polékové sexuální dysfunkce, prevalence, léčba.

ANTIDEPRESSANT - INDUCED SEXUAL DYSFUNCTION

Risk of antidepressant-induced sexual dysfunctions (SD) is not yet sufficiently explored. According to our present knowledge, agents with mainly serotonergic effect might be associated with higher rates of sexual dysfunctions than antiserotonergic, dopaminergic, and probably noradrenergic drugs. A higher risk of sexual dysfunctions is supposed in a group of tricyclic antidepressants, IMAO, SSRI, and SNRI. In contrast, RIMA (moclobemide), SARI (nefazodone a trazodone), NaSSA (mirtazapine), NARI (reboxetine), NDRI (bupropione), SRE (tianeptine), and St. John's wort extract (*Hypericum perforatum*) probably represent a low-risk subgroup. Nefazodone, trazodone and mirtazapine are used as adjunctive treatment for SD. When sexual side effects occur, it is possible to replace a problematic antidepressant with other agent with less sexual dysfunction.

Key words: antidepressants, drug-induced sexual dysfunctions, prevalence, treatment.

Úvod

Sexuální dysfunkce vyvolané antidepresivou jsou závažným problémem, který je dosud překvapivě málo prostudovaný. Ztráta sexuálního zájmu je přitom druhý nejčastější „somatický“ příznak deprese po poruchách spánku a před ztrátou chuti k jídlu a úbytkem hmotnosti (2). Situace je o to komplikovanější, že nemocný může trpět kombinací sexuálních poruch způsobených depresí nebo úzkostí s poruchami vyvolanými antidepresivní (AD) léčbou. Význam polékových sexuálních dysfunkcí (SD) vynikl při dlouhodobé udržovací léčbě, která klade značné nároky na spolupráci s pacientem. Nejčastějšími omyly psychiatrů v souvislosti se sexualitou depresivních nemocných jsou tvrzení, že nemocní s depresí:

1. nemají zájem o pohlavní život
2. jsou ochotni užívat léky působící sexuální dysfunkce dokud deprese neodezní
3. spontánně sdělí sexuální potíže lékaři a nechtějí na ně být dotazováni
4. všechna antidepresiva vyvolávají přibližně stejně SD (27).

Pětiletá prospektivní otevřená studie u 1022 pacientů prokázala, že pro 38,3 % osob s depresí jsou polékové sexuální poruchy zcela nepřijatelné, 34,5 % osob je přijímá s výhradami a pouze 27,2 % nemocných nevádí (18). Při léčbě selektivními blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) spontánně uvedlo SD jen 14 % nemocných, zatímco při cíleném dotazu s užitím dotazníku se prevalence zvýšila na 58 % (19). Dotazy na sexuální poruchy přitom pacienti od svých lékařů většinou očekávali a vítali je. Nemocní depresí tedy i v akutním stavu mohou sexu-

ální selhávání považovat za vážný problém, který, pokud se neřeší, může vést k přerušení léčby a k horší prognóze základního onemocnění. Na rozdíl od jiných nežádoucích účinků AD, sexuální dysfunkce nemají tendenci v krátké době odeznít. Po šesti měsících léčby SSRI zůstaly polékové sexuální poruchy v 79,1 % beze změn a zcela ustoupily jen v 9,7 % (ibid.).

Patofyziologie sexuálních poruch po antidepresivech

Sexuální poruchy po AD jsou stejně různorodé jako mechanismy jejich vzniku. Při sledování poruch po SSRI bylo opakovaně prokázáno, že nejčastější je oddálení orgasmu, méně časté snížení libida, ještě vzácnější porucha erekce u mužů a nejméně časté genitální hypostézie u žen (19, 31). Jiné dysfunkce jsou velmi vzácné. Polékové poruchy mají prakticky opačnou četnost výskytu než dysfunkce způsobené depresí, u kterých se vyskytuje v sestupné řadě pokles libida (40–74 %), poruchy vzrušivosti/erekce (16–50 %) a poruchy orgasmu (15–22 %) (4). Polékové SD může způsobit:

1. nespecifický centrální efekt (sedace)
2. specifický centrální efekt (vzestup serotoninu, pokles dopaminu)
3. periferní efekt (anticholinergní, rušící adrenergně-cho-
linergní rovnováhu nebo α_1 blokáda – priapismus)
4. hormonální změny (pokles testosteronu a hyperprolaktinémie při vyšším serotoninu)
5. enzymatické odchylky (jaterní metabolismus testosteronu, inhibice syntázy NO) (7).

Rozdíly v působení jednotlivých antidepresiv na různé neurotransmiterové systémy jsou z větší části odpovědné

za profil jejich sexuálních nežádoucích účinků. Největší potíže (především oddálení orgasmu) působí obecně AD se silným serotoninergním působením, noradrenergní efekt může zlepšit ejakulaci, ale současně zhoršit erekci (v rovnováze s opačným působením např. cholinergního systému), anticholinergní vliv může být zodpovědný za suchost vaginální sliznice a dyspareunii, antihistaminové působení za sedaci. Dopaminergní vlastnosti jsou ze sexuálního hlediska naopak příznivé, i když ve vzácných případech vznikají poruchy hypersexuálního typu.

Rozdíly sexuálních dysfunkcí mezi skupinami antidepresiv

Rizika SD indukovaných antidepresiv nejsou dosud dostatečně prozkoumána. Chybí především práce srovnávající za kontrolovaných a standardních podmínek jednotlivé skupiny AD mezi sebou. Zjištěné rozdíly v indukcí SD u jednotlivých antidepresiv se proto musí hodnotit opatrně (21).

Tricyklická antidepresiva (TCA)

Tricyklická AD představují značně heterogenní skupinu, u které se projevuje v různém poměru serotoninergní nebo noradrenergní působení, ale také z hlediska sexuality nepříznivá blokáda α_1 receptorů (priapismus), anticholinergní a antihistaminové efekty. U TCA většinou chybí kontrolované studie o vlivu na sexualitu léčených, ale v otevřené retrospektivní studii u 60 pacientů byly potíže při použití dotazníku popsány až v polovině případů (1). U nejvíce sledovaného imipraminu se prokázalo ve studiích 16–30 % SD (často opožděný orgasmus, vzácně bolestivý orgasmus) (1, 10). Po silně serotoninergním klomipraminu v dávce 200 mg/den byl u 33 osob s OCD v prospektivní dvojité slepé studii zjištěn pomocí dotazníku opožděný orgasmus až v 96 % nemocných obou pohlaví, což je vůbec nejvyšší v literatuře zaznamenaná frekvence sexuálních poruch po AD (17). Obecně je první generace antidepresiv (především serotoninergních) zatížena vysokým výskytem sexuálních dysfunkcí.

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO a RIMA)

Ireverzibilní IMAO (fenelzin, tranilcypropromin, isokarboxazid) i reverzibilní RIMA (moklobemid) zvyšují serotonin (sexuálně nepříznivě), noradrenalin (částečně příznivě) a dopamin (příznivě). Po IMAO bývá kazuisticky popisovaný ztížený orgasmus a pokles libida, ustupující někdy po delším užívání. V jedné dvojité slepé prospektivní studii byl u 82 osob zjištěn pomocí strukturovaného dotazníku významně vyšší výskyt sexuálních poruch po fenelzinu než po placebo – 40 % vs. 6 % (10). Jiné práce nejsou známy. Zatímco IMAO mají vysoký výskyt sexuálních poruch, profil RIMA moklobemidu se jeví velmi příznivý. Po třech týdnech při dávce 300 mg/den se u 51 zdravých dobrovolníků při použití dotazníku účinek moklobemidu na libido, vzrušivost a orgasmus nelišil od placebo (11). Ve srovnání s některými SSRI vykazoval v otevřené prospektivní studii s použitím dotazníku u 268 nemocných

desetkrát méně SD (24). Sexuální dysfunkce po různých AD ustupovaly po převodu na moklobemid až v 73,3 %. V dlouhodobém otevřeném hodnocení 1022 pacientů pomocí strukturovaného dotazníku měl moklobemid ve srovnání s antidepresivy 3. a 4. generace vůbec nejnižší výskyt sexuálních poruch (graf 1) (18).

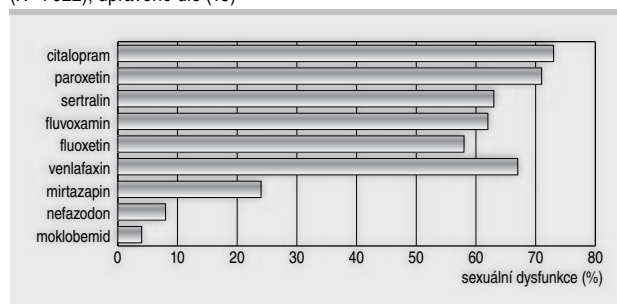
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Společnou vlastností všech SSRI je jejich silné serotoninergní působení, zodpovědné za indukcí sexuálních poruch. Některá SSRI navíc jeví zbytkovou aktivitu, která působí na sexualitu buď nepříznivě (inhibice NO syntézy a anticholinergní efekt u paroxetinu), nebo naopak převážně příznivě (noradrenergní aktivita paroxetinu, noradrenergní aktivita a agonismus serotoninových 5-HT_{2C} receptorů u fluoxetinu, patrně i agonismus σ receptorů u fluvoxaminu a hlavně dopaminergní aktivita u sertralínu). Čisté serotoninergní působení je typické pro citalopram. Z přehledu vyplývá, že sexuální dysfunkce lze nejčastěji očekávat u paroxetinu, zatímco budou nejméně časté u sertralínu, případně u fluvoxaminu. Klinické studie toto rozložení v podstatě potvrzují (15, 18). Zvláštností fluvoxaminu je to, že jako jediný SSRI nezpůsoboval v dvojité slepé studii u 51 mužů při přímém měření oddálení ejakulace (30), což je nejčastější sexuální porucha po SSRI. SSRI jako skupina vyvolávají víc sexuálních dysfunkcí než AD 1. generace. Obecně mohou být poruchy zjištěny až u ¾ pacientů. Jejich výskyt byl např. v jedné dvojité slepé studii u 448 mužů při cíleném dotazu skoro 3× vyšší po sertralínu než po amitriptylinu (21,4 % vs. 7,7 %) a rozdíl byl statisticky významný (25).

Blokátory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)

SNRI venlafaxin a milnacipran působí současně serotoninergně (nežádoucí) i noradrenergně (částečně žádoucí), venlafaxin má převahu serotoninergního a milnacipran noradrenergního působení. Venlafaxin má navíc žádoucí zbytkovou dopaminergní aktivitu. Přímé srovnání sexuálních poruch u obou látek nebylo provedeno. Kontrolovaná studie potvrdila větší výskyt sexuálních poruch po venlafaxinu než po placebo, otevřené sledování podobný výskyt poruch jako po SSRI (graf 1) (18). Kazuisticky byla ojediněle popsána spontánní erekce

Graf 1. Sexuální dysfunkce po antidepresivech. Otevřená prospektivní studie (N=1 022); upraveno dle (18)



ce nebo ejakulace bez erekce. Studie u milnacipranu nejsou známy. Scientific Product Monograph firmy Pierre Fabre (1998) pouze uvádí bez odkazu na zdroj informací nízký výskyt sexuálních poruch po milnacipranu – 4,8 %. Obecně se SNRI jeví přibližně stejně rizikové jako SSRI.

Serotoninoví antagonisté a blokátory zpětného vychytávání serotoninu (SARI)

Oba představitelé skupiny SARI – nefazodon a trazodon – působí především jako silné blokátory serotoninových 5-HT_{2A} receptorů a agonisté 5-HT_{1A} receptorů, což jsou z hlediska sexuality žádoucí efekty. Toto působení eliminuje v oblasti sexuality jejich slabou serotoninergní aktivitu. Oba léky jsou slabě noradrenergní (převážně žádoucí), antidopaminergní (nežádoucí) a trazodon je navíc antihistaminikum a blokátor α_1 receptorů (nežádoucí). U SARI však zřetelně převažují žádoucí farmakodynamické účinky, proto lze u obou léků očekávat málo SD. Nejméně tři srovnávací studie zjistily významně nižší výskyt SD po nefazodonu než po SSRI (5). V dlouhodobém otevřeném sledování byl výskyt poruch sexuality po nefazodonu zřetelně nižší než po SSRI a venlafaxinu (graf 1) (18). U trazodonu byl sporadicky popsán vzestup libida, z nežádoucích účinků se vyskytl nejspíš priapismus (patrně vlivem blokády α_1 receptorů), který byl u něj nejčastější ze všech AD, ale přesto vzácný.

Noradrenergní a specifická serotoninergní antidepresiva (NaSSA)

Jediný představitel skupiny, mirtazapin, má poměrně složitý mechanismus působení. Projevuje se převážně jako serotoninergikum (nežádoucí) a noradrenergikum (částečně žádoucí), na rozdíl od SNRI však také blokuje postsynaptické 5-HT_{2A} a 5-HT_3 receptory, jejichž aktivaci se u jiných AD projevují serotoninergní sexuální dysfunkce. Sexualitu může nepříznivě ovlivnit slabší anticholinergní a antihistaminový efekt a snad i blok 5-HT_{2C} receptorů. Nepříznivou blokádu α_1 receptorů kompenzuje blokáda antagonistických α_2 receptorů. Výsledkem je ve srovnání se SSRI a SNRI zřetelně vyšší bezpečnost z hlediska sexuálních poruch. V otevřeném sledování měl mirtazapin 3× méně poruch než SSRI a SNRI (graf 1) (18). V dvojité slepé srovnávací studii u 30 osob s depresí měl již od prvního týdne mirtazapin proti paroxetinu na škále ASEX signifikantně méně sexuálních dysfunkcí (32). Pokles libida po mirtazapinu byl v prospektivní dvojité slepé studii u 687 osob při hodnocení spontánních sdělení srovnatelný s placebem (20). Při otevřeném převodu na mirtazapin kvůli sexuálním dysfunkcím vyvolaným SSRI došlo v jedné práci podle zjištění cíleným dotazem u 11 osob k ústupu všech potíží (12) a ve druhé u 19 osob při použití škály ASEX k úpravě v 58 % a významnému zlepšení v dalších 11 % (6). Mirtazapin se řadí mezi AD s nízkým rizikem SD.

Blokátory zpětného vychytávání noradrenalinu (NARI)

Jediným představitelem této skupiny je reboxetin, který působí noradrenergně, což je z hlediska sexuálních dysfunkcí spíše žádoucí. Ještě významnější je však chybění nežádoucího serotoninergního efektu. Velmi slabá je nežádoucí anticholinergní aktivita vznikající nepřímo při vzestupu noradrenergního působení. U reboxetinu tedy lze předpokládat málo nežádoucích sexuálních účinků. Problematika zatím nebyla systematicky sledována. V placebem kontrolovaných nebo srovnávacích studiích u 2530 osob (29) má reboxetin v dávce menší než 8 mg/den sexuální dysfunkce jen zřídka. Podle informací firmy Pharmacia má reboxetin proti fluoxetinu méně opožděné ejakulace a víc poruch erekce (23). Ojedinelé je po reboxetinu popisována spontánní ejakulace. Reboxetin se zdá být nízkorizikovým AD, což bude nutné ověřit v dalších studiích.

Blokátory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI)

Představitel skupiny bupropion má proti NARI reboxetinu relativně slabší noradrenergní efekt a projevuje se především jako dopaminergikum (z hlediska SD žádoucí). Díky převážně dopaminergnímu působení by se dalo kromě slabých nežádoucích sexuálních účinků očekávat i prosexuální působení. Účinek bupropionu je doložen více kontrolovanými studiemi. Metaanalýza šesti dvojité slepých studií např. zjistila po bupropionu signifikantně méně poruch libida, vzrušení a orgasmu než po SSRI fluoxetinu, paroxetinu nebo sertralínu (22). Výsledek potvrzují nejméně tři další kontrolované studie. V jiné dvojité slepé studii, využívající u 13 zdravých mužů přímé měření a sebehodnotící dotazník, se bupropion SR v dávce 300 mg/den nelišil v ovlivnění sexuálních funkcí od placeba (13). Jednoduše slepá studie u 30 nedepresivních osob s abnormní inhibicí nebo oddálením orgasmu prokázala při cílených dotazech po bupropionu SR signifikantní zlepšení proti placebu i výchozímu stavu (16). Tím byl skutečně potvrzen i jeho prosexuální efekt. Vzácný je priapismus. Bupropion je tedy prokazatelně AD s minimem SD a s prosexuálním působením.

Stimulátory zpětného vychytávání serotoninu (SRE)

Jediným AD s tímto paradoxním mechanismem účinku je tianeptin. Působí, na rozdíl od ostatních AD, antiserotoninergně a také dopaminergně, což jsou z hlediska SD žádoucí efekty. Vzhledem k příznivému farmakodynamickému profilu se proto dá u tianeptinu očekávat málo SD a, podobně jako u bupropionu, i prosexuální působení. První zjištění tento předpoklad podporují. Metaanalýza dvou placebem kontrolovaných studií s použitím škály u 231 depresivních pacientů prokázala po tianeptinu, ve srovnání s placebem, signifikantní zlepšení libida, tedy prosexuální působení (3).

Galenika

Jako AD je používáný extrakt třezalky tečkované (*Hypericum perforatum* Linn) s komplexním mecha-

nizmem působení. Příznivě by se mohlo uplatnit jeho dopaminergní event. noradrenergní působení, nepříznivě slabé serotoninergní, GABAergní a silnější anticholinergní působení, patrně spolu s bloádou σ receptorů. SD po extraktu třezalky nebyly systematicky hodnoceny. V kontrolovaných studiích nejsou SD popsány, známy jsou jen ojedinelé kazuistiky (28). U 111 žen s klimakterickým syndromem došlo v otevřené studii využívající sebehodnotícího dotazníku po podávání extraktu třezalky k vzestupu zájmu o sexualitu (8). *Hypericum perforatum* se může řadit mezi AD s nízkým výskytem SD, předpoklad však bude nutné dále cíleně ověřovat.

Opatření při výskytu sexuálních dysfunkcí po antidepresivech

Mezi opatření při SD po antidepresivech patří psychotherapie (psychoedukace, povzbuzování, partnerské poradenství a speciální techniky) a farmakoterapie (čekání na spontánní ústup potíží, lékové prázdniny, redukce dávky AD, doplňková farmakoterapie nebo změna základního antidepresiva) (9). Okrajový význam má u tohoto typu sexuálních poruch mechanická léčba (vakuové a protetické pomůcky). Přehled se bude dále stručně zabývat farmakoterapeutickým přístupem.

Čekání na ústup SD bez redukce dávek antidepresiv obvykle nebývá úspěšné. Využití lékových prázdnin vedlo v kontrolované studii při několika denním přerušování léčby SSRI k významné redukci SD (26). Postup však není teoreticky příliš vhodný, protože serotoninergní léky mohou indukovat tardivní extrapyramidové poruchy a přerušovaná léčba toto riziko zřetelně zvyšuje (14). Redukce AD je úspěšná, ale může vést ke zhoršení deprese kvůli poddávkování základní medicíny. V doplňkové farmakoterapii lze využít více skupin léků podle typu sexuálních poruch. Bývají doporučovány léky s centrálním dopaminergním působením (amantadin nebo ropinirol), s centrálním noradrenergním působením (yohimbin) nebo s kombinací obou účinků (antidepresivum bupropion), látky s centrálním antiserotoninergním efektem (cyproheptadin, granisetron, buspiron nebo antidepresiva nefazodon, trazodon či mirtazapin). Zatím nejúčinnější u erekčních poruch se jeví sildenafil, který periferně působí relaxaci hladkých svalů inhibicí fosfodiesterázy typu 5. Lze užít také periferní cholinomimetika neostigmin a betanekhol, nebo extrakt ginkgo biloba či asijský žen-šen, působící neznámým mechanismem. Většina doporučení však není podložena kontrolovaným sledováním.

Posledním možným postupem je záměna AD indukujícího sexuální dysfunkce za méně rizikové antidepresivum. Podle dosavadních znalostí, které jsou ale založeny převážně na nekontrolovaném sledování, mezi ně patří moklobemid (skupina RIMA), nefazodon a trazodon (SARI), mirtazapin (NaSSA), reboxetin (NARI), bupropion (NDRI), tianeptin (SRE) a extrakt třezalky. Zatím je nejlépe prokázané nižší riziko SD u bupropionu, nefazodonu, mirtazapinu a moklobemidu.

Literatura

1. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Ramesh C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 209-212.
2. Casper RC, Redmond E, Katz MM, et al. Somatic symptoms in primary affective disorders: presence and relationship to the classification of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1098-1104.
3. Ducrocq F. Depression and sexual disorders. *Encephale* 1999; 25: 515-516.
4. Eskelius L, von Knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 154-160.
5. Ferguson JM. The effect of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 22-34.
6. Gelenberg AJ, Laukes C, McGahuey C, et al. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 356-360.
7. Gitlin MJ. Psychotropic medication and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 406-413.
8. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's wort extract: efficacy for menopausal symptom of psychological origin. *Adv Ther* 1999; 16: 177-186.
9. Hallward A, Ellison JM. Antidepressants and sexual function. 2001 Harcourt Health Communication, London, 92 pp.
10. Harrison WM, Rabkin JG, Ebhardt AA, et al. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 144-149.
11. Kennedy SH, Ralevski E, Davis C, Neitzert C. The effect of moclobemide on sexual desire and function in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 177-181.
12. Koutouvidis A, Pratikakis M, Fotiadou A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 253-255.
13. Labbate LA, Brodrick PS, Nelson RP, et al. Effects of bupropion sustained-release on sexual functioning and nocturnal erections in healthy men. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 99-103.
14. Maršálek M. Tardive drug-induced extrapyramidal syndromes. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33 (Suppl 1): 14-33.
15. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, DePalma RL. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 476-487.
16. Modell JG, May RS, Katholi CR. Effect of bupropion-SR on orgasmic dysfunction in nondepressed subjects: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 231-240.
17. Monteiro WO, Noshirvani HF, Marks IM, et al. Anorgasmia from clomipramine in obsessive compulsive disorder: a controlled trial. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 107-112.
18. Montejó AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 10-21.
19. Montejó-González 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; 23: 176-194.
20. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl 4): 37-45.
21. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medication: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Dis* 2002; 69: 119-140.
22. Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1608-1613.
23. Nurnberg HG. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Practice* 2000; 10: 305-314.
24. Philipp M, Tiller JW, Baier D, et al. Comparison of moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on sexual function in depressed adults. The Australian and German Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 305-314.
25. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, et al. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo - and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl B): 18-27.
26. Rothschild AJ. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1514-1516.
27. Rothschild AJ. Sexual dysfunction associated with depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 3-4.
28. Švestka J. Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum* Linn.) - rostlinné antidepressivum. *Psychiatrie* 2002; 6: 109-120.
29. Tanum L. Reboxetine: tolerability and safety profile in patients with major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 402 (Suppl): 37-40.
30. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 274-281.
31. Zajecka J, Mitchel S, Fawcett J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33: 755-760.
32. Žourková A. Klinický význam CYP 2D6 v průběhu léčby novějšími antidepressivy. *CS Psychiatr* 2002; 98: 273-277.