

Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review.

Disfunzioni sessuali da psicofarmaci: revisione critica della letteratura.

Author^{1 2}:

Antonio La Torre

U.O. di Psichiatria, Ospedale di Rovereto, Rovereto (Tn), Italy.

Abstract.

Metodologia della Ricerca.

1.0: Disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi.

1.1: Epidemiologia. Problemi di metodologia della ricerca.

1.2 Meccanismi d'azione degli antidepressivi sulla funzionalità sessuale

1.3 Antidepressivi e disfunzioni sessuali.

1.4 Trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi.

1.5 Disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi: conclusioni.

2.0 Disfunzioni sessuali indotte da antipsicotici.

2.1 Epidemiologia

2.2 Meccanismi d'azione dei neurolettici sulla funzionalità sessuale.

2.3 Neurolettici e disfunzioni sessuali.

2.4 Trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da antipsicotici.

2.5 Disfunzioni sessuali indotte da neurolettici: conclusioni.

3.0 Disfunzioni sessuali indotte da stabilizzatori dell'umore e da benzodiazepine

3.1 Stabilizzatori dell'umore e disfunzioni sessuali.

3.2 Benzodiazepine e disfunzioni sessuali.

Abstract

Sexual Dysfunction is a potential side effect of psychotropic drugs: this article is a critical review of the literature.

Many studies have been published, but only some used a validated sexual function rating scale and most lacked either a baseline or a placebo control or both. Moreover, investigations of sexual dysfunction associated with psychotropic drugs have further methodological flaws.

Certainly, there is consistent evidence to suggest that a large number of psychiatric medications adversely affect one or more of the three phases of sexual response (desire, arousal and orgasm).

Among the antidepressants, those with strong serotonergic properties have the highest rate of sexual side effects. Among the antipsychotics, "prolactin-raising" are probably associated with more sexual dysfunction, even if further studies are needed to determine more thorough evidence: the reviewed papers show no clear consistency regarding potential advantages of one drug over another and information on this topic is largely based on studies providing a low level of evidence.

There is insufficient evidence to make conclusions about mood stabilizers and the anxiolytics.

¹ Conflict of Interest:

The author declared no conflict of interest.

² Corresponding Author: Antonio La Torre, U.O. di Psichiatria, Ospedale di Rovereto, Piazzale S. Maria 6, Rovereto (Tn), 38068, Italy. antonio.latorre@apss.tn.it

Clinicians must be aware of drug-induced sexual dysfunction, since its presence can have important consequences for clinical management and compliance.

Metodologia della ricerca.

La ricerca è stata effettuata consultando le risorse cartacee ed elettroniche del catalogo virtuale della biblioteca dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento (<http://atoz.ebsco.com/Titles/2793>). Il catalogo della biblioteca dell'APSS comprende numerose banche dati, tra cui in particolare Ebsco (DYNAMED, MEDLINE Full Text, CINAHL Plus Full Text), The Cochrane Library, Micromedex healthcare series, BMJ Clinical Evidence. L'indice completo delle risorse disponibili è visionabile on-line al seguente indirizzo <http://atoz.ebsco.com/Titles/2793>, cui si può accedere anche dal sito dell'APSS (<http://www.apss.tn.it>) e cliccando successivamente sulla voce "Biblioteca Medica".

La ricerca è stata effettuata digitando le parole chiave: "antidepressant drugs", "antipsychotic drugs", "psychotropic drugs", "sexual dysfunctions", "sexual side effects", "treatment-emergent sexual dysfunction". Lo studio è stato poi approfondito attraverso la ricerca e l'analisi della bibliografia di tutti gli articoli recensiti.

1.0: Disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi.

1.1: Epidemiologia. Problemi di metodologia della ricerca.

Negli ultimi anni è particolarmente cresciuto l'interesse nei confronti delle disfunzioni sessuali indotte da trattamenti psicofarmacologici. Numerosi studi documentano infatti le relazioni esistenti tra antidepressivi e funzionalità sessuale; consistenti sono inoltre le ricerche che indicano i possibili rimedi (21, 23, 27, 41, 50, 54, 59, 60, 76, 83, 114, 115, 120, 122, 136, 137, 138, 139, 153, 167, 184, 195, 203, 204, 210, 228, 242, 252, 259, 263, 275, 276, 292, 297, 298, 310, 321, 327, 334, 341, 342, 347, 355, 356)³.

Nel caso delle terapie con farmaci antidepressivi (soprattutto SSRI), in letteratura vengono riportate percentuali di prevalenza che oscillano tra percentuali molto basse (inferiori al 10%) fino a percentuali superiori all'80% (23, 259). Alla base di tali discrepanze vi sono numerose e complesse motivazioni (23, 228) inerenti la metodologia della ricerca utilizzata nei singoli studi, tra le quali si segnalano in particolare le seguenti.

1. Un primo problema riguarda la definizione di disfunzione sessuale: le ricerche sull'argomento non hanno sempre dato una definizione standardizzata, con la conseguenza che i criteri diagnostici risultano vaghi e pertanto i dati epidemiologici sono estremamente variabili nei diversi studi. Inoltre le definizioni delle disfunzioni rilevate non sono sempre chiare né precise (ad esempio: "eiaculazione anormale", "alterazioni della libido").

Le classificazioni delle disfunzioni sessuali proposte nell'ICD-X e nel DSM-IV-TR (che trovano il maggior consenso in ambito internazionale) sono in realtà raramente utilizzate nelle diverse ricerche. Analoghe considerazioni valgono anche per altre classificazioni proposte (29, 235).⁴ E' doveroso precisare che anche le definizioni del DSM-IV-TR sono state oggetto di critica (24, 25), per cui sono stati già proposti per il DSM-V nuovi criteri diagnostici per le disfunzioni sessuali (11).

2. Malgrado una vasta letteratura sull'argomento, in realtà solo poche ricerche hanno investigato intenzionalmente le disfunzioni sessuali indotte da farmaci antidepressivi: non sono infatti numerosi gli studi che avevano come obiettivo ("end point") primario e/o secondario la rilevazione delle disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi. Numerose segnalazioni di effetti indesiderati provengono inoltre da fonti di informazioni diverse

³ Secondo Serretti e coll. (282) non deve sorprendere che la maggior parte degli studi relativi alle disfunzioni sessuali da psicofarmaci riguardi proprio gli antidepressivi, considerato che negli USA il disturbo depressivo maggiore è il più comune tra i disturbi mentali (161).

⁴ Per un approfondimento delle problematiche epidemiologiche e metodologiche degli studi che hanno indagato le disfunzioni sessuali nella popolazione generale, si veda Dunn e coll. (94).

Per la prevalenza delle disfunzioni sessuali nella popolazione generale degli USA, si rimanda a Laumann e coll. (186).

(studi clinici controllati, indagini post-marketing, case report, ecc.) che utilizzano metodologie di raccolta dati non sempre standardizzate e non uniformi (228). La rilevazione, ad esempio, della disfunzione sessuale è stata spesso lasciata alle spontanee segnalazioni dei pazienti anziché essere indagata attraverso domande dirette e/o strumenti specifici di indagine quali scale di valutazione e/o specifici questionari. Gli studi di Montejo e coll. (217, 226) hanno documentato che l'incidenza di disfunzione sessuale (in pazienti depressi) valutata sulla base delle comunicazioni spontanee dei pazienti è risultata del 14%, ma è poi aumentata fino al 58% quando gli stessi pazienti sono stati sottoposti a domande dirette (l'aumento è stato quindi del 44%): ad analoghe conclusioni giungono anche Bonierbale e coll. (39).

Altri consistenti limiti metodologici impongono una grande cautela nell'interpretazione dei risultati: tali considerazioni valgono tanto per gli studi comparativi (cioè che hanno confrontato due o più agenti attivi) quanto per gli studi non comparativi, condotti su popolazioni miste di pazienti che hanno assunto antidepressivi per una depressione o per svariati disturbi d'ansia (228). Riguardo in particolare gli studi non comparativi, Montgomery e coll. (228) hanno affermato nel 2002 come sia "impossibile eseguire confronti affidabili tra questi studi. Essi includono pazienti con vari gradi di depressione, con o senza disturbi d'ansia. Non ci sono due studi che abbiano utilizzato lo stesso metodo di valutazione della disfunzione sessuale, con una variabilità che ha spaziato da descrizioni spontanee di problemi specifici, all'uso di questionari specifici (ma non validati)". Tali affermazioni sono in gran parte valide anche oggi, considerato che in epoca recente solo pochi studi hanno utilizzato specifiche e validate rating scales per le disfunzioni sessuali.

3. La "sensibilità" (*sensitivity*) psicometrica delle diverse scale di valutazione (come, ad esempio, ASEX, CSFQ, DSFI, PRSexDQ, RSI, Sex FX, UKU, ecc.)⁵ è differente: una recente analisi della sensibilità di tali scale ha messo in luce che i valori delle disfunzioni sessuali sembravano variare nei diversi studi in funzione del differente metodo di misurazione utilizzato. Alcune scale di valutazione (ad es., CSFQ) sembrano avere una maggiore "sensibilità" rispetto ad altre. Sembra inoltre che il semplice interrogare i pazienti attraverso domande dirette anziché utilizzare specifici questionari riduca la possibilità di diagnosticare correttamente le disfunzioni sessuali farmaco-indotte. Analoghe considerazioni sembrano applicabili anche alle ricerche riguardanti le disfunzioni sessuali da neurolettici (279, 280, 281, 282).

A ciò si deve aggiungere che sono relativamente rari gli studi condotti con la metodica del "doppio cieco" che hanno utilizzato specifici questionari di valutazione come quelli sopramenzionati. Sono stati, infatti, pubblicati numerosi studi, ma solo alcuni hanno impiegato una scala validata di valutazione della disfunzione sessuale e, nella maggioranza dei lavori, è mancato un controllo rispetto alle condizioni basali e/o rispetto a un gruppo placebo.

4. Negli studi in cui non è stata utilizzata una specifica scala di valutazione della funzionalità sessuale, non risultano sempre chiari i criteri con i quali vengono rilevate le disfunzioni sessuali né i criteri con cui tali disfunzioni vengano attribuite ad una specifica fase (piuttosto che ad un'altra) del ciclo della risposta sessuale.
5. Alcuni ricercatori hanno utilizzato il termine "libido", che purtroppo non consente di stabilire quale specifica fase del ciclo della risposta sessuale sia colpita da una disfunzione sessuale. Il termine "libido" è infatti generico e non discrimina tra le singole fasi del ciclo della

⁵ ASEX (Arizona Sexual Experience Scale, 205, 240, 344), CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire, 55, 56), DSFI (Derogatis Sexual Function Inventory, 80), PRSexDQ (Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire, 220, 224), RSI (Rush Sexual Inventory, 336), Sex FX (Sex Effect Scale, 156), UKU (Udvalg for Kliniske undersøgelser, 190).

Esistono diverse varianti di queste scale di valutazione: ad esempio l'ASFQ (Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire, 173), il già citato CSFQ, e il MGH-SFQ (Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire, 351) sono alcune varianti del SFQ (Sexual Functioning Questionnaire, 287)

- risposta sessuale (228). In questa review L'autore ha cercato di evitare l'impiego del termine "libido", che tuttavia è stato conservato nei casi in cui era stato utilizzato nelle pubblicazioni originali.
6. La vita sessuale dei pazienti non è stata esplorata sistematicamente nelle diverse ricerche. Una recente revisione della letteratura condotta su 79 trials clinici ha evidenziato inoltre che gli studi pubblicati dal 2000 in poi riportano disfunzioni sessuali farmaco-indotte in una percentuale maggiore (48,6 %) rispetto agli studi pubblicati precedentemente all'anno 2000 (nei quali la percentuale scende al 18%) (122).
 7. Un ulteriore problema è da ricondurre alla difficoltà di separare ed individuare gli effetti farmaco-indotti dalle conseguenze dei disturbi psichiatrici, che possono di per sé influire pesantemente sulle relazioni e sulla funzione sessuale (337): risulta in particolare estremamente importante valutare se e in che misura la disfunzione sessuale rappresenti l'espressione del disturbo psichiatrico sottostante. Molti studi, purtroppo, non forniscono dati circa la funzionalità sessuale precedente l'inizio del trattamento farmacologico. Per comprendere le relazioni esistenti tra disfunzioni sessuali e assunzioni farmacologiche, sarà invece necessario raccogliere notizie circa il funzionamento sessuale di base (in particolare, prima dell'insorgenza di un eventuale disturbo di natura psichiatrica) e circa il funzionamento sessuale esistente prima e dopo l'inizio di qualsiasi trattamento farmacologico. Non bisogna infatti trascurare che le disfunzioni sessuali siano comuni anche nella popolazione generale (14).
 8. Fattori culturali e sociali, quali le aspettative delle persone sulle proprie prestazioni sessuali e la loro disponibilità a discutere di tali argomenti con un operatore sanitario, possono variare grandemente nelle diverse culture (20). Molti termini usati per definire una disfunzione sessuale sono soggettivi e dipendono dall'idea di ciò che ognuno considera "normale". I fattori culturali, pertanto, influenzano le segnalazioni sull'incidenza della disfunzione sessuale; inoltre possono anche variare nel tempo nella stessa popolazione (228).
 9. Anche in epoca recente, alcune evidenze dimostrano che i medici tendono a sottostimare la prevalenza delle disfunzioni sessuali nei pazienti depressi (48, 61).

1.2 Meccanismi d'azione degli antidepressivi sulla funzionalità sessuale.

In linea generale, le disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi sono da riferirsi essenzialmente ad un'azione inibitoria sulla sessualità. Problemi sessuali possono riguardare una o più delle fasi del ciclo della risposta sessuale (52, 279, 280). In particolare, la disfunzione maggiormente segnalata in letteratura riguarda l'eiaculazione ritardata; altre frequenti disfunzioni sono l'orgasmo ritardato e/o assente, l'inibizione e/o l'assenza del desiderio, l'inibizione e/o l'assenza dell'eccitamento sessuale (disfunzione erettile e insufficiente lubrificazione vaginale) (23, 41, 228, 258, 259).

Più raramente sono riportati effetti facilitanti sulla sessualità, che vengono in genere messi in relazione con un miglioramento del quadro depressivo.

Il meccanismo d'azione degli antidepressivi nell'indurre disfunzioni sessuali risulta un argomento per il quale le conoscenze risultano tuttora limitate e lontane da conclusioni definitive (153, 228). Sono infatti notevolmente differenti e complesse le azioni farmacodinamiche dei diversi antidepressivi; è inoltre molto probabile che più sistemi recettoriali siano coinvolti nell'insorgenza delle disfunzioni sessuali (288, 289, 290).

In modo estremamente schematico, le evidenze della letteratura indicano che l'azione inibente sulla sessualità si esplica soprattutto grazie all'attivazione di un particolare sottotipo recettoriale serotoninergico: i recettori 5HT₂ (60, 153, 226, 259).

I principali meccanismi d'azione in grado di determinare un'azione inibente sulla sessualità sono inoltre da imputare anche ad un'azione anticolinergica, al blocco dei recettori α -1 noradrenergici,

ad un'azione antidopaminergica; un altro meccanismo coinvolto è da ricondurre all'aumento della prolattina (60, 68, 114, 115, 116, 153, 226, 259, 288, 289, 290). E' stata anche ipotizzata un'attività inibitoria sull'ossido-nitrico sintetasi (156, 259, 288).

Alcune recenti evidenze sembrano inoltre suggerire che fattori genetici siano coinvolti nell'insorgenza di disfunzioni sessuali e che possano esistere predittori genetici di disfunzione sessuale farmaco-indotta dipendenti dal polimorfismo del recettore della serotonina 5HT2A (31, 35, 36, 247, 338, 339): sarebbero infatti coinvolti specifici polimorfismi dei geni che codificano per il glutammato, così come variazioni della funzionalità metabolica dovuta a varianti dell'enzima CYP2D6.

1.3 Antidepressivi e disfunzioni sessuali.

Tutti gli antidepressivi possono essere responsabili di disfunzioni sessuali.

Una recente meta-analisi (che ha aggregato i dati degli studi che investigavano la disfunzione sessuale correlata al trattamento antidepressivo attraverso domande dirette o specifici questionari) ha mostrato un'incidenza assoluta di disfunzione sessuale indotta da tali farmaci che variava, in ordine crescente, dal 4% per la moclobemide e l'agomelatina al 7% per l'amineptina⁶, 8% per il nefazodone, 10% per il bupropione, 24% per la mirtazapina, 26% per la fluvoxamina, 37% per l'escitalopram, 42% per la duloxetina e per la fenelzina, 44% per l'imipramina, 70% per la fluoxetina, 71% per la paroxetina, 79% per il citalopram e 80% per la venlafaxina e la sertralina, anche se ha sottolineato il fatto che alcuni di tali dati, come quelli legati alla più bassa disfunzione sessuale legata ad alcuni SSRI come la fluvoxamina e l'escitalopram rispetto ad altri, potrebbero essere dovuti all'utilizzo di scale che sono meno sensibili rispetto ad altre nel valutare l'incidenza di disfunzione sessuale (279).

Esistono dunque profili di effetti collaterali differenti tra i vari antidepressivi.

- a) I primi studi riguardanti gli effetti degli psicofarmaci sulla sessualità riguardano principalmente gli antidepressivi triciclici (131, 133, 148). Tra di essi, la clomipramina principalmente, ma anche l'amitriptilina e l'imipramina, sono le molecole che causano la maggiore percentuale di disfunzioni sessuali (riduzione dello stimolo e della lubrificazione, inibizione dell'eiaculazione e dell'orgasmo) (41). In alcuni studi sulla clomipramina sono stati riscontrati tassi di disfunzioni sessuali (soprattutto anorgasmia, 216) tra il 41% e il 96% (84, 216). Al contrario, la desipramina e la nortriptilina sembrano indurre la minore percentuale di disfunzione sessuale tra i triciclici.

La clomipramina è stata inoltre utilizzata con successo nel trattamento dei pazienti con eiaculazione precoce (6, 7, 8, 113, 165, 184, 265, 278, 293). In uno studio si è rivelata più efficace della paroxetina nel ritardare i tempi di eiaculazione (316).

- b) Tutti gli antidepressivi **SSRI** (Inibitore Selettivo del Reuptake della Serotonina: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) ritardano l'eiaculazione, riducono il desiderio sessuale, inibiscono o rendono difficoltoso il raggiungimento dell'orgasmo, inducono difficoltà nel raggiungere e /o mantenere l'erezione. Le prime segnalazioni di disfunzioni sessuali indotte da SSRI riguardano soprattutto la fluoxetina (145, 244, 335, 348).

Uomini e donne che assumono SSRI hanno tassi di disfunzione sessuale rispettivamente del 60% e del 57% misurati con il Rush Sexual Inventory (336). Altre ricerche documentano comunque percentuali differenti. Montejo e coll. (221), ad es., indicano le seguenti frequenze di disfunzioni indotte da SSRI: citalopram 72,7% (48/66 pazienti), paroxetina 70,7% (147/208 pazienti), sertralina 62,9% (100/159 pazienti), fluvoxamina 62,3% (48/77 pazienti), fluoxetina 57,7% (161/279 pazienti). Gregorian e coll. (120) indicano invece percentuali di

⁶ Questo farmaco è stato ritirato dal commercio in Italia.

disfunzioni sessuali più basse e comprese tra il 30 e il 60 %, mentre Clayton e coll. (57) indicano percentuali ancora più basse e che oscillano tra il 36 e il 43% tra i diversi SSRI: questi stessi autori sostengono che le differenze tra gli SSRI non sono comunque clinicamente significative per ciò che concerne il profilo degli effetti collaterali sessuali. A tale proposito, è bene ricordare che gli studi comparativi tra gli SSRI non hanno, in generale, identificato alcuna differenza statisticamente significativa tra i vari farmaci appartenenti a questa classe (57, 99, 228, 321, 326): tale dato sembra essere confermato anche dalle più recenti reviews e meta-analisi (159, 274, 279, 280, 282). Malgrado tali forti evidenze, uno studio del 2005 (15) retrospettivo (condotto su soli 47 pazienti) sembra suggerire un miglioramento (ancora più evidente dopo la riduzione del dosaggio) delle disfunzioni sessuali dopo lo switch da alcuni SSRI (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina) e da un SNRI (venlafaxina) verso escitalopram. Lo studio in doppio cieco di Reimherr e coll. (256) ha messo in luce (negli uomini soltanto) una più elevata percentuale di disfunzioni sessuali rispetto al gruppo in trattamento con il triciclico amitriptilina.

Tra gli SSRI, la paroxetina, seguita dal citalopram e dalla sertralina, sembra quella maggiormente responsabile nell'indurre un ritardo nell'eiaculazione: in generale, tutti gli SSRI sono stati proposti, a causa di questo effetto collaterale, nella terapia dell'eiaculazione precoce⁷ (13, 18, 34, 101, 110, 112, 125, 126, 146, 147, 164, 166, 183, 188, 192, 206, 207, 208, 231, 262, 267, 268, 271, 309, 311, 312, 313, 314, 315, 317, 329, 331).

- c) Gli antidepressivi definiti **NARI** (Inibitore selettivo del Reuptake della Noradrenalina: reboxetina): per questo tipo di antidepressivo è riportato una bassa percentuale di disfunzione sessuale (58, 182, 229, 297). La documentazione clinica esistente in letteratura è tuttavia insufficiente per trarre conclusioni definitive.
- d) Tra gli antidepressivi con doppia azione (sia sulla Serotonina che sulla Noradrenalina) distinguiamo tra:
- 1) **SNRI** (Inibitore Selettivo del Reuptake della Serotonina e Noradrenalina):
- Venlafaxina: questo farmaco inibisce l'orgasmo e l'eiaculazione nel 12% dei soggetti di sesso maschile in misura quindi minore rispetto agli SSRI convenzionali, ma più del nefazodone, del trazodone, del bupropione o della mirtazapina (41). Kennedy e coll. (155) giungono a conclusioni simili, affermando che la venlafaxina indurrebbe disfunzioni sessuali con percentuali inferiori rispetto agli SSRI, ma superiori alla moclobemide, collocandosi quindi in una posizione intermedia tra queste due categorie di antidepressivi: le conclusioni di tale studio devono essere interpretate con attenzione, poiché le differenze statisticamente significative riguardano alcune disfunzioni sessuali rilevate nelle donne, ma non negli uomini.
Montejo e coll. (221) riportano invece una prevalenza di effetti collaterali elevata: 67,3% (37/55 pazienti), prevalenza che aumenta fino all'80% in una recente meta-analisi (279). Tale percentuale si riduce invece al 30% nella ricerca di Clayton e coll. (57). Venlafaxina è stata proposta nel trattamento dell'eiaculazione precoce (163).
 - Duloxetina: questo farmaco sembra superiore al placebo nel ritardare l'eiaculazione (333): conclusioni simili sono riportate anche nella review di Hirschfeld e coll. (140), anche se le differenze (misurate tramite ASEX) tra

⁷ E' stata recentemente commercializzata in Italia la dapoxetina, un nuovo SSRI la cui indicazione è esclusivamente il trattamento dell'eiaculazione precoce (254, 283).

placebo e duloxetina non sono significative. Uno studio (53) di confronto con l'escitalopram ha evidenziato un'incidenza di disfunzioni sessuali, dopo 8 settimane di trattamento, pari al 33% per i pazienti in trattamento con duloxetina e del 48,7% per quelli in trattamento con escitalopram; dopo 12 settimane di trattamento, tuttavia, non risultarono differenze significative tra i due gruppi di pazienti. Delgado e coll. hanno documentato minori percentuali di disfunzioni sessuali della duloxetina rispetto alla paroxetina (78). Anche nello studio di Nelson e coll. (236) le disfunzioni sessuali da duloxetina sono risultate (46,4%) significativamente più basse rispetto al gruppo di pazienti trattati con paroxetina (61,4%). Lo studio di Cutler e coll. (74) sembra suggerire che la duloxetina abbia una migliore tollerabilità sotto il profilo sessuale rispetto al neurolettico quetiapina.

2) **NaSSA** (Antidepressivo Noradrenergico e Serotoninergico Specifico):

- Mirtazapina: la maggior parte delle ricerche indicano che la possibilità di prevalenza di disfunzioni sessuali è bassa (30, 40, 120, 180, 273). Labbate (180) scrive che mirtazapina è nota per la minore possibilità di indurre disfunzioni sessuali rispetto agli SSRI, tuttavia questa sua proprietà non è stata testata specificatamente in trias clinici randomizzati con placebo, ma solo con studi non randomizzati. Nello studio di Montejo e coll. (221) viene riportata una percentuale di disfunzioni sessuali pari al 24,4% (12/49 pazienti). Qualche debole evidenza sembra suggerire che il passaggio da SSRI a mirtazapina possa migliorare il funzionamento sessuale: tale dato va interpretato con cautela, alla luce del piccolo campione (19 pazienti) dello studio in aperto di Geleberg e coll. (107). Analoghe considerazioni riguardano lo studio di Versiani e coll. (305), in cui il profilo di tollerabilità di mirtazapina sulla sfera sessuale risulta migliore rispetto a fluoxetina. Anche lo studio (in doppio cieco) di Wade e coll. (308) indica un migliore profilo di tollerabilità sessuale di mirtazapina rispetto a paroxetina.

e) Antidepressivi **NDRI** (Inibitore del Reuptake di noradrenalina e dopamina), che hanno un'attività sia dopaminergica che noradrenergica:

- Bupropione: gli studi sull'efficacia clinica stimano che la disfunzione sessuale secondaria al trattamento si manifesti in meno del 3% dei casi (41), mentre Modell e coll. (215) indicano una percentuale pari al 14%. Esistono segnalazioni dalle quali risulta che il bupropione ha un effetto positivo sul funzionamento sessuale (89, 105), aumentando il desiderio (272, 277) e determinando un miglioramento delle disfunzioni psicosessuali (71). L'aggiunta del bupropione nel corso di trattamenti con SSRI sembra migliorare gli effetti collaterali di tipo sessuale (117, 238, 269, 270, 300). Dhillon e coll. (86, 87) hanno messo in luce per il bupropione un miglior profilo di tollerabilità sulla sessualità rispetto agli SSRI sertralina, fluoxetina, escitalopram e rispetto al SNRI venlafaxina: ad analoghe conclusioni sono giunti anche altri ricercatori che hanno confrontato bupropione con paroxetina (46), escitalopram (51), fluoxetina (62, 318), sertralina (72), venlafaxina (299).

f) Antidepressivi con attività di inibizione reversibile delle monoaminoossidasi (**RIMA**):

- Moclobemide. (In Italia, questo farmaco è stato introdotto con il nome di aurorix, è stato successivamente ritirato dal commercio nel 2002). La moclobemide è associata ad una bassa prevalenza di disfunzione sessuale (21, 155, 228, 304, 346). Philipp et al. (250) hanno sostenuto che questo farmaco ha un

effetto sessualmente favorevole, aumentando il desiderio sessuale nel 18% dei pazienti. In uno studio aperto (condotto però su soli 5 pazienti) lo switch da fluoxetina a moclobemide determinò la risoluzione delle disfunzioni sessuali (353).

- g) Antidepressivi con attività di inibizione irreversibile delle monoaminoossidasi (IMAO) :
- Fenelzina e Isocarbossazide: entrambi non sono in commercio in Italia. E' stato segnalato un caso di priapismo in correlazione alla fenelzina (330).
 - Tranilcipromina. In Italia questo farmaco è in commercio esclusivamente in associazione con il neurolettico trifluoperazina: tale associazione comporta ovviamente variazioni del profilo degli effetti collaterali, oltre che clinici. Le disfunzioni sessuali associate agli IMAO comprendono inibizione del desiderio, difficoltà nell'erezione; è stata riportata un'incidenza tra il 20 e il 40% di ritardo dell'orgasmo e inibizione dell'eiaculazione (41).
- h) Altri antidepressivi: ad attività serotoninergica mista (Nefazodone e Trittico).
- 1) Nefazodone. In Italia, questo farmaco è stato introdotto con il nome di reseril, è stato successivamente ritirato dal commercio nel 2003. La prevalenza di effetti collaterali sessuali è bassa (8%) nello studio di Montejo e coll. (221). In uno studio comparativo in doppio cieco, il nefazodone era associato a una disfunzione sessuale significativamente minore rispetto alla sertralina (98). Conclusioni simili sembrano anche quelle condotte da Ferguson e coll. (100). Uno studio ha concluso che il nefazodone non è in grado di ritardare l'orgasmo e l'eiaculazione, a differenza di paroxetina e di sertralina (314).
- 2) Trittico: sembra aumentare desiderio e prolungare il tempo dell'orgasmo (106, 295); sono stati inoltre documentati casi di priapismo (319), che rappresenta un'emergenza medica. In generale, sia il nefazodone che il tritico sono associati a incidenze molto basse di disfunzione sessuale (41).
- i) Altro antidepressivo: ad attività agonista melatoninergica (MT1 e MT2) e, in misura minore, antagonista dei recettori 5-HT_{2c} della serotonina (Agomelatina). L'agomelatina sembra essere associata a percentuali di effetti collaterali sessuali molto basse (154, 264). Nello studio (controllato con placebo) di Kennedy e coll. (158) condotto su pazienti con disturbo depressivo maggiore, si è registrata una minore tendenza dell'agomelatina a causare disfunzioni sessuali rispetto alla venlafaxina, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Nello studio di Montejo e coll. (223), i volontari che hanno assunto agomelatina hanno mostrato disfunzioni sessuali in percentuali minori rispetto a coloro che hanno assunto paroxetina.

In letteratura sono segnalati raramente altri effetti sulla funzionalità sessuale, che si riportano qui di seguito:

- Tra gli antidepressivi triciclici, l'amoxapina (non in commercio in Italia) è stata associata a eiaculazione dolorosa (179) e retrograda (239). Orgasmi spontanei ed eiaculazione dolorosa sono stati segnalati con la clomipramina (259).
- Tra gli **SSRI**, uno studio con sertralina e paroxetina ha evidenziato una differenza tra uomini e donne circa gli effetti collaterali di tipo sessuale: mentre negli uomini si è verificato un netto peggioramento del funzionamento sessuale, nelle donne sono stati riscontrati miglioramenti della performance sessuale, grazie ad un aumento del desiderio e

dell'eccitamento (251). Sono stati anche descritti casi isolati di aumento del desiderio sessuale (284), orgasmi spontanei e orgasmi durante l'esercizio fisico con la fluoxetina (32, 259). Il priapismo è stato segnalato anche col citalopram, mentre aumento del desiderio con anorgasmia sono stati segnalati con sertralina (259).

- Tra gli **SNRI** (Venlafaxina): esistono segnalazioni di aumento della libido, orgasmo ed erezioni spontanee (9, 79, 211).
- Tra i **NaSSA** (Mirtazapina): uno studio pilota in aperto su pazienti depressi ha riportato un aumento del funzionamento sessuale, soprattutto nelle donne (40).
- Altri antidepressivi (Nefazodone): è stata riportata una segnalazione di un caso di eiaculazione spontanea e priapismo (212).

1.4 Trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi.

Sono diversi i suggerimenti proposti per la gestione delle disfunzioni sessuali da antidepressivi.

E' bene precisare che l'aggiunta o il passaggio ad altri farmaci comporta ulteriori costi, effetti collaterali (in alcuni casi anche rilevanti) e/o l'inconveniente di somministrazioni aggiuntive, con la conseguenza che la compliance può risultarne ridotta e/o compromessa. Le strategie qui di seguito esposte, andranno pertanto attentamente valutate caso per caso, privilegiando piuttosto gli interventi non farmacologici. In ogni caso, le evidenze a sostegno di tali strategie sono scarse, in considerazione dei pochi studi condotti con la metodica del doppio cieco (26, 97, 263, 266, 297, 298). Inoltre, i risultati degli studi giungono talvolta a conclusioni opposte, come nello studio di Michelson e coll. (213), in cui non è stata dimostrata l'efficacia del buspirone né dell'amantadina nel trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da fluoxetina. Analoghe conclusioni sono quelle di Wheatley (324), che non ha riscontrato significative differenze tra ginkgo biloba e placebo.

Le strategie di intervento suggerite per il trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi sono dunque le seguenti:

1. Attendere la diminuzione spontanea degli effetti collaterali nel tempo
2. Ridurre la dose del farmaco
3. Programmare la riduzione o la sospensione temporanea per due giorni della settimana (cosiddetta "vacanza terapeutica": "drug holiday"). Questo suggerimento non è applicabile alla fluoxetina, a causa della sua più lunga emivita.
4. Passaggio ad un farmaco antidepressivo diverso con minori effetti collaterali sessuali, quali ad esempio bupropione, mirtazapina, o nefazodone.
5. l'aggiunta di una terapia sintomatica, tra cui altri antidepressivi (bupropione o nefazodone o mirtazapina), agonista serotoninergico parziale ed anche antagonista alfa-noradrenergico (buspirone⁸), antagonista della serotonina (ciproptadina), antagonista alfa-adrenergico (yohimbina), agonisti dopaminergici (amantadina, lisuride, bromocriptina), agonisti dopaminergici psicostimolanti (destroamfetamina e metilfenidato), potenziatori colinergici (neostigmina, betanecolo), inibitori delle fosfodiesterasi (sildenafil, tadalafil, vardenafil), fitoterapici (ginkgo biloba). Tra questi rimedi, i soli che hanno dimostrato efficacia in studi controllati randomizzati sono stati l'aggiunta di altri antidepressivi con migliore profilo degli effetti collaterali sulla sfera sessuale (come il bupropione o il nefazodone) e l'aggiunta degli inibitori delle fosfodiesterasi per la disfunzione erettile (266).

1.5 Disfunzioni sessuali indotte da antidepressivi: conclusioni.

La letteratura esistente conferma che la disfunzione sessuale è un possibile evento avverso associato all'assunzione di tutti gli antidepressivi.

Tuttavia, alcune evidenze mostrano che antidepressivi quali agomelatina, bupropione, mirtazapina, moclobemide e nefazodone non sembrano differire (per quel che riguarda la possibilità di indurre disfunzioni sessuali) in maniera statisticamente significativa rispetto al

⁸In Italia questo farmaco, noto col nome di Buspar, è stato recentemente ritirato dal commercio.

placebo, anche se solo per il bupropione sono disponibili dati consistentemente replicati (279, 280, 282).

2.0 Disfunzioni sessuali indotte da antipsicotici.

2.1 Epidemiologia

Numerose evidenze indicano che le disfunzioni sessuali sono comuni tra i pazienti che assumono antipsicotici: la ricerca ha tuttavia trascurato questo aspetto fino a pochi anni fa (33, 65, 176, 180), riservando agli effetti collaterali di tipo sessuale un'attenzione modesta (116, 357).

Le ragioni di tale scarsa considerazione sono molteplici. Soprattutto in passato, la ricerca si è focalizzata prevalentemente sull'effetto della malattia di base sulla sessualità del paziente, descrivendo disturbi e comportamenti sessuali correlati alla psicosi (4, 5, 249). In secondo luogo, senza dubbio è da considerare che i pazienti con schizofrenia raramente riportano spontaneamente disfunzioni sessuali (81). Inoltre, analogamente a quello che avviene con i pazienti che assumono antidepressivi, i pazienti con schizofrenia riportano con più probabilità gli effetti collaterali solo quando vengono direttamente interpellati sull'argomento. Malgrado ciò, gli psichiatri ancora oggi frequentemente non affrontano il tema della sessualità dei loro pazienti (16, 64, 135, 151, 232, 249), sono a disagio (193) se non addirittura restii a discutere tale argomento (151, 176), con la conseguenza che le disfunzioni sessuali sono di fatto sottostimate (73, 90, 92, 102, 232, 237).

Gli effetti collaterali di tipo sessuale rappresentano tuttavia un importante motivo di inadeguata compliance, con il rischio di assunzione scorretta e/o di abbandono della terapia farmacologica: questi effetti rappresentano infatti uno tra i più importanti fattori di scarsa adesione al trattamento (19, 91, 92, 116, 127, 152, 162, 181, 260, 287, 340).

Il peso delle disfunzioni sessuali è rilevante non solo per la compliance nei confronti dei farmaci: il funzionamento sessuale è strettamente collegato anche al concetto di qualità della vita. Le disfunzioni sessuali correlate all'uso degli antipsicotici rappresentano infatti una dimensione in grado di condizionare negativamente la qualità della vita, assumendo quindi il significato di misura di "outcome" (esito) del trattamento (241).

I dati sulla prevalenza di disfunzioni sessuali in pazienti schizofrenici indicano percentuali variabili e tendenzialmente elevate.

Nel lavoro di Baggaley (19), pazienti schizofrenici hanno riportato disturbi del funzionamento sessuale in percentuali che oscillano tra il 30 e il 80 % delle donne e tra il 45 e l'80% degli uomini. Altre ricerche hanno documentato percentuali decisamente superiori: si vedano in proposito gli studi di Macdonald e coll. (196) (82% degli uomini e il 96% delle donne) e di Fan e coll. (96) (dal 65% al 94% per entrambi i sessi, a seconda delle differenti scale di valutazione usate). Altri studi hanno riportato percentuali inferiori: circa il 58% degli uomini e il 33 % delle donne nello studio di Ghadirian e coll. (109), il 59,3% degli uomini e il 49,1% delle donne nello studio di Fujii e coll. (104) mentre solo il 10% (per entrambi i sessi) nella ricerca di Knegtering e coll (170).

Le differenze nei tassi di prevalenza sono da mettere in relazione a diversi fattori, ma soprattutto alle differenti metodologie di indagine: studi che hanno raccolto le segnalazioni spontanee di pazienti riportano basse percentuali di disfunzioni sessuali, mentre studi che hanno utilizzato interviste strutturate o questionari riportano alte percentuali di disfunzioni sessuali (176, 281, 282).

A tale proposito occorre inoltre notare che alcuni ricercatori (43, 90, 95, 132, 230, 301) hanno considerato come disfunzioni sessuali anche disturbi iatrogeni endocrini (amenorrea, galattorrea e ginecomastia) che in realtà non rientrano tra le classificazioni internazionali (ICD-X, DSM-IV-TR) delle disfunzioni sessuali, determinando in questo modo il rischio di un'alterazione dei dati sulla prevalenza. Questi ricercatori (43, 90, 132, 301), inoltre, hanno aprioristicamente considerato tra le disfunzioni sessuali oggetto di ricerca solo la "diminuzione della libido" e l'"impotenza/disfunzione sessuale", senza indagare altre aree del funzionamento sessuale.

2.2 Meccanismi d'azione dei neurolettici sulla funzionalità sessuale.

I farmaci antipsicotici possono essere distinti in neurolettici di prima generazione (o tradizionali) e di seconda generazione (o atipici).

I neurolettici esercitano numerose e differenti azioni sui recettori delle cellule del sistema nervoso centrale (SNC); possono inoltre determinare disturbi endocrini attraverso l'incremento della prolattina.

In modo estremamente schematico, sono ipotizzati differenti meccanismi responsabili dell'azione dei neurolettici sulla sfera sessuale (19, 64, 123, 124, 169, 172, 176, 232, 322):

- 1) azione antagonista dopaminergica
- 2) aumento della prolattina (conseguente all'azione antagonista dopaminergica)
- 3) blocco dei recettori alfa-adrenergici (azione antiadrenergica)
- 4) blocco dei recettori dell'acetilcolina (azione anticolinergica)
- 5) blocco della serotonina
- 6) azione antagonista istaminergica.

L'iperprolattinemia è dovuta al blocco dei recettori dopaminergici D2 localizzati in sede tuberoinfundibolare nel sistema nervoso centrale (118, 197, 343, 352, 353, 356). La dopamina (DA) esercita infatti un antagonismo tonico sulla produzione di prolattina (uno degli ormoni maggiormente implicati nella risposta sessuale). L'uso dei neurolettici determina quindi un calo della dopamina e un conseguente aumento della prolattina: questo aumento può provocare un'inibizione sessuale.

Le disfunzioni sessuali sono maggiormente prevalenti nei pazienti con iperprolattinemia; è stata inoltre documentata una correlazione tra iperprolattinemia indotta da antipsicotici e percentuali di disfunzioni sessuali (19, 64, 65, 66, 92, 116, 124, 141, 176, 191, 218, 257, 286, 343). Tale correlazione, tuttavia, non è stata confermata in alcuni studi (95, 142, 168, 323, 349, 350) né è sembrata certa (175, 323). Sono stati inoltre segnalati casi di disfunzioni sessuali con livelli di prolattina normali (144, 303).

Non è chiaro se le disfunzioni sessuali siano correlate ad un effetto diretto e/o indiretto dell'iperprolattinemia. L'aumento della prolattina, infatti, inibisce il rilascio del GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone), ormone di origine ipotalamica che induce il rilascio di gonadotropine (ormoni follicolo-stimolante FSH e luteinizzante LH) dall'ipofisi anteriore. Il risultato finale dell'aumento della prolattina può consistere dunque in una riduzione dei livelli di ormoni gonadici (per es. diminuzione dei livelli di estrogeni nelle donne e di testosterone negli uomini) (88, 124, 249).

Durante trattamenti cronici con antipsicotici tradizionali, le donne hanno riportato aumenti di prolattina significativamente più elevati rispetto agli uomini (325). L'aumento dei livelli di prolattina, inoltre, è più frequente tra le donne (176, 201). Smith e coll. (285), ad esempio, hanno rilevato che dopo due anni di assunzione di antipsicotici, il 75% delle donne e il 34% degli uomini hanno elevati livelli di prolattina.

L'aumento della prolattina è molto comune nei pazienti trattati con gli psicotici di prima generazione, ma anche con il risperidone e amisulpiride (12, 67, 176, 218, 232).

Gli antipsicotici di prima generazione come fenotiazine (per esempio clorpromazina, tioridazina, perfenazina), butirrofenoni (di cui il più noto è l'aloiperidolo) e benzamidi (ad esempio amisulpiride) sembrano mostrare infatti un profilo di effetti collaterali sessuali peggiore rispetto agli antipsicotici di seconda generazione (aripripazolo, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidone), tranne appunto il risperidone e l'amisulpiride, che presentano un rischio di indurre iperprolattinemia simile agli antipsicotici di prima generazione. Sulla base di tali osservazioni, alcuni autori distinguono tra neurolettici in grado di elevare i livelli di prolattina (cosiddetti "prolactin-raising") e antipsicotici che invece hanno scarsi e/o transitori effetti sui livelli di prolattina ("prolactin-sparing") (49, 88, 218, 307).

Da evidenziare che l'iperprolattinemia non sempre si accompagna a manifestazioni sintomatiche (come ad esempio amenorrea o ginecomastia) (325).

Al di là degli effetti farmacologici diretti (come, ad esempio, l'azione antagonista sui recettori dopaminergici) e dei disturbi endocrini, altri effetti collaterali quali sedazione (legata essenzialmente all'azione antistaminergica), disturbi extrapiramidali e aumento di peso possono indirettamente ridurre il desiderio sessuale (22).

La valutazione degli effetti degli antipsicotici sulla funzione sessuale in pazienti schizofrenici è complessa anche perché gli effetti farmacologici indesiderati si sovrappongono agli effetti indotti dalla malattia stessa (73): in uno studio di confronto tra gruppi di pazienti in trattamento farmacologico con altri che non assumevano antipsicotici e individui non schizofrenici, è stata riscontrata un'elevata frequenza di disfunzioni sessuali in entrambi i gruppi di pazienti (3).

2.3 Neurolettici e disfunzioni sessuali.

Gli effetti collaterali degli antipsicotici sulla funzionalità sessuale possono riguardare tutte le fasi del ciclo della risposta sessuale, provocando in generale un effetto inibitorio.

Tali effetti comprendono riduzione dell'interesse sessuale (libido), problemi di erezione, di orgasmo, di soddisfazione sessuale, disturbi dell'eiaculazione (eiaculazione ritardata o inibita, eiaculazione retrograda, eiaculazione spontanea in assenza di stimolazione sessuale, riduzione del volume eiaculatorio) (22, 64, 88).

In generale, i primi dati esistenti in letteratura hanno messo in luce che:

- tutti i neurolettici sono stati associati ad una riduzione della libido (242).
- Quasi tutti i neurolettici sono stati associati a disturbi dell'erezione. Quelli più frequentemente citati in letteratura sono: clorpromazina, pimozone, tioridazina⁹, tiotixene e sulpiride (242).
- La tioridazina è stato probabilmente tra i primi neurolettici ad essere segnalato per la sua capacità di indurre eiaculazione ritardata (177).
- Esistono molti "case report" relativi ad anorgasmia indotta da neurolettici: tra questi, quello più frequentemente citato è la tioridazina (242), seguito dalla trifluoperazina (77).
- Il priapismo è un effetto collaterale possibile con tutti gli antipsicotici (63), ma in particolare con le fenotiazine (clorpromazina, flufenazina e tioridazina), anche se casi isolati sono stati segnalati più recentemente anche per clozapina, flupentixolo (242), risperidone (73) e ziprasidone (149, 255).

A tutt'oggi sono stati condotti soprattutto studi "naturalistici" e di confronto tra vari agenti tipici ed atipici, mentre risultano poco numerosi gli studi clinici controllati e randomizzati mirati espressamente sugli effetti collaterali sessuali indotti da neurolettici (180).

L'interpretazione dei dati che si riferiscono alla valutazione del funzionamento sessuale è comunque complessa perché gli strumenti e i metodi utilizzati sono molteplici e differenti, rendendo difficilmente confrontabili le conclusioni dei diversi studi.

Tutte le conclusioni cui giungono i vari ricercatori e che verranno esposte qui di seguito non sono definitive, sono di difficile interpretazione e comunque necessitano di ulteriori studi per poter essere confermate (199, 200, 354).

In questa sede verranno passate in rassegna dapprima alcune tra le principali conclusioni degli studi esistenti in letteratura; più oltre saranno sintetizzati i dati più salienti riguardanti i singoli farmaci.

Serretti e coll. (281), in una recente meta-analisi (che ha aggregato i dati degli studi che investigavano la disfunzione sessuale correlata al trattamento con antipsicotici), hanno evidenziato che quetiapina, ziprasidone, perfenazina¹⁰ e aripripazolo erano associati con relativamente più

⁹ Questo farmaco è stato recentemente ritirato dal commercio in Italia a causa della sua cardiotoxicità.

¹⁰ La perfenazina appartiene alla categoria delle fenotiazine, per le quali la letteratura riporta invece alte percentuali di disfunzioni sessuali: è probabile che la bassa percentuale di disfunzione sessuale rilevata nello studio di Lieberman e

basse percentuali di disfunzioni sessuali (16-27%), mentre olanzapina, risperidone, aloperidolo, clozapina e tioridazina erano associati con più alte percentuali di disfunzioni sessuali (40-60%).

Nello studio (randomizzato e in doppio cieco) di Kelly e coll. (150) (effettuato su un campione di soli 27 pazienti) sono stati confrontati gli effetti collaterali di flufenazina, quetiapina e risperidone. Con tutti e tre i farmaci i pazienti sperimentarono elevate percentuali di disfunzioni sessuali (78% con flufenazina; 50% con quetiapina; 42% con risperidone). Solo nei pazienti trattati con quetiapina si registrò qualche miglioramento nel corso del trial, in particolare nell'area "dell'eccitazione/erezione". Gli autori hanno concluso che la quetiapina ha un migliore profilo di effetti collaterali rispetto agli altri due farmaci.

Nello studio ("in aperto", di confronto tra antipsicotico tipico, risperidone e olanzapina) di Knegtering e coll. (171), 46 pazienti che assumevano un antipsicotico tipico, smisero l'assunzione di tale iniziale antipsicotico per passare ad assumere risperidone e olanzapina. Quest'ultimo farmaco sembra essersi dimostrato meno capace di indurre disfunzioni sessuali.

In una ricerca condotta su 199 pazienti e realizzata dall'insieme di dati provenienti da uno studio "in aperto" e da uno studio "controllato", Knegtering e coll. (176) hanno concluso che antipsicotici tradizionali e risperidone (cosiddetti "prolactin-raising") sono associati con più alte frequenze di disfunzioni sessuali ("diminuzione di libido", "disturbi dell'orgasmo") rispetto ad antipsicotici "prolactin-sparing" (clozapina, olanzapina, quetiapina e sertindolo¹¹).

Nello studio ("naturalistico") condotto in Spagna da Bobes e coll. (38) su 636 pazienti furono rilevate percentuali di disfunzioni sessuali più basse con la quetiapina (18%) rispetto all'olanzapina (35%), all'aloiperidolo (38%), e risperidone (43%).

Lo studio "naturalistico" di Uçok e coll. (302) condotto su 827 pazienti stabilizzati ha evidenziato che oltre il 50 % dei pazienti hanno sperimentato una disfunzione sessuale. I pazienti che assumono più farmaci contemporaneamente sperimentano più severi effetti collaterali rispetto a quelli che assumono un singolo antipsicotico di seconda generazione.

Nello studio di Nakonezny e coll. (234) (condotto su un campione di 22 uomini) lo switch da risperidone a quetiapina non determinò alcun beneficio nel funzionamento sessuale valutato attraverso un questionario di 5 items.

Byerly e coll. (45) rilevarono punteggi medi (nella scala di valutazione ASEX del funzionamento sessuale) indicativi di disfunzioni sessuali meno severe con la quetiapina rispetto all'olanzapina ed al risperidone: le differenze rilevate non risultarono tuttavia clinicamente significative. Anche Nagaraj e coll. (233) non hanno rilevato differenze statisticamente significative nelle disfunzioni sessuali indotte da risperidone, olanzapina e quetiapina: in questo studio, la sessualità è stata indagata attraverso la scala di valutazione SFQ (Sexual Functioning Questionnaire), con il riscontro di "peggioramento sessuale globale" del 96% per risperidone, 90% per olanzapina e 88% per quetiapina. Un altro studio di Byerly e coll. (345) non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel funzionamento sessuale (valutato tramite ASEX) dopo switch da risperidone a quetiapina.

coll (189) (e citato nella meta-analisi del 2010 di Serretti e coll., 281) sia da attribuire in realtà ad un "bias" metodologico: il funzionamento sessuale è stato valutato infatti attraverso domande dirette e non sono state utilizzate specifiche scale di valutazione. La metodologia della ricerca di Lieberman e coll. è specificata in un altro studio, e cioè: Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvory JP, Nieri JM, Haak DC: "Assessing clinical outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial", Schizophr Bull, 29, 1, 33-43, 2003.

¹¹ Questo farmaco non è in commercio in Italia.

Dossenbach e coll. (91) hanno realizzato uno studio naturalistico su 3838 pazienti. I problemi sessuali sono risultati comuni per tutti gli antipsicotici, con percentuali differenti: aloperidolo (71%), risperidone (68%), quetiapina (60 %), olanzapina 56%.

Nello studio, a cura di Strous e coll. (294), naturalistico ed “osservazionale” di soli 12 settimane di confronto tra risperidone, olanzapina e clozapina, si registrò soltanto negli uomini un peggioramento della performance sessuale indifferentemente per tutti e tre i farmaci.

Nello studio di Bitter e coll. (37) è stato rilevato con olanzapina un lieve miglioramento (rispetto al risperidone) nel funzionamento sessuale limitatamente alla “libido”.

La funzionalità sessuale (misurata attraverso il DISF-SR: Derogatis Interview for Sexual Function) di 42 schizofrenici risultò migliorata nello studio di Mahmoud e coll. (198) dopo lo “switch” da antipsicotici tipici verso atipici (amisulpiride, olanzapina, quetiapina e risperidone), malgrado tra tali atipici vi fossero due molecole (amisulpiride e risperidone) note per l’elevata capacità di indurre disfunzioni sessuali.

Montejo e coll. (222) hanno condotto uno studio naturalistico, trasversale (“cross-sectional”) su un campione di 243 pazienti affetti da vari tipi di psicosi, riscontrando (attraverso la PRSexDQ-SalSex) disfunzioni sessuali nel 46% dei casi: tra questi pazienti, mostrarono un significativo rischio di disfunzioni sessuali quelli in trattamento con risperidone e con antipsicotici tipici.

Aloperidolo

Questo farmaco innalza i livelli di prolattina sierica quando usato a dosaggi terapeutici (73, 176).

La percentuale di disfunzioni sessuali riportata tra pazienti che hanno assunto aloperidolo per 12 mesi è superiore al 70% (90). La riduzione della libido è il più comune effetto collaterale riportato (68%), mentre tra il 40 e il 50 % degli uomini riportano disfunzione erettile (90, 241).

Aripiprazolo

Le evidenze che risultano da studi controllati in doppio cieco mettono in luce che aripiprazolo non è associato con elevati livelli di prolattina; nei pazienti con elevati livelli di prolattina in condizioni basali, aripiprazolo tenderebbe a normalizzare i livelli di prolattina (19, 47, 49, 187, 202, 253). Uno studio “in aperto” ha messo in luce che aripiprazolo ha causato una percentuale più bassa di incremento di prolattina rispetto a olanzapina, quetiapina e risperidone (160). Montejo e coll. (219) hanno osservato (in uno studio aperto della durata di 3 mesi condotto su 42 pazienti) un miglioramento (rilevato tramite la PRSexDQ-SalSex) delle disfunzioni sessuali dopo la somministrazione di aripiprazolo. A conclusioni simili giungono anche Mir e coll. (214), che in uno studio aperto condotto su 27 pazienti hanno rilevato (tramite il SFQ: Sexual Functioning Questionnaire) un miglioramento del funzionamento sessuale dopo switch o aggiunta di aripiprazolo.

Clozapina

I dati esistenti in letteratura sono piuttosto contraddittori (19).

Nello studio di Hummer e coll. (142) non furono riscontrate significative differenze tra clozapina ed aloperidolo relativamente agli effetti collaterali sessuali.

In realtà, altri studi hanno dimostrato che la clozapina ha, rispetto all’aloperidolo, una bassa incidenza di effetti collaterali sessuali (1, 151, 332). La clozapina tende inoltre ad avere scarsi effetti sui livelli di prolattina rispetto al risperidone ed alla flufenazina (42).

Tuttavia le disfunzioni sessuali (verosimilmente correlate agli effetti anticolinergici e antiadrenergici, quali problemi di erezione ed eiaculatori) sono più frequenti rispetto agli altri antipsicotici atipici (1, 73, 82, 151).

Olanzapina

Olanzapina causa un transitorio aumento della prolattina, che ritorna verso la normalità dopo poche settimane nella maggior parte (ma non in tutti) dei pazienti (73, 151).

La funzione sessuale subisce un minor grado di peggioramento rispetto ai pazienti trattati con antipsicotici tipici, risperidone e amisulpiride (69, 132, 301): l'olanzapina può determinare una più bassa incidenza di disfunzioni sessuali (diminuzione della libido, disfunzione erettile e problemi eiaculatori) (37, 45) rispetto al risperidone (171, 176). Disfunzioni sessuali (diminuzione della libido e impotenza) si verificano tuttavia in più del 50% dei pazienti che assumono olanzapina (90).

Nello studio naturalistico di Brugnoli e coll.(43), olanzapina sembra mostrare un migliore profilo degli effetti collaterali sessuali rispetto non solo a risperidone, ma anche a quetiapina, clozapina, antipsicotico tipico orale e depot. Purtroppo non è molto chiaro in che modo gli autori abbiano valutato e misurato le disfunzioni sessuali (“diminuzione della libido” e “impotenza/disfunzione sessuale”).

Van Bruggen e coll. (303) non hanno rilevato differenze rispetto alla soddisfazione sessuale tra olanzapina e risperidone in giovani pazienti al loro primo episodio psicotico.

Quetiapina

La quetiapina non sarebbe associata all'aumento della prolattina (73).

I dati esistenti in letteratura indicano che la prevalenza di disfunzioni sessuali indotte da quetiapina oscilla tra il 50 e il 60 %, quindi simile o più bassa di quella da risperidone (150, 174, 246) e simile a quella da olanzapina (90).

La severità della disfunzione sessuale sembra essere minore tra i pazienti che assumono quetiapina rispetto a quelli che assumono risperidone, aloperidolo o olanzapina (44, 45, 150), anche se tali differenze non sono statisticamente significative.

La quetiapina è comunque frequentemente associata a disfunzioni sessuali, soprattutto diminuzione della libido (17, 227), sebbene con un grado di severità minore rispetto a risperidone, aloperidolo e olanzapina. E' stato tuttavia segnalato un caso di aumento della libido (209).

Nella ricerca di Bandelow e coll. (28), pazienti affetti da disturbo d'ansia generalizzato trattati con quetiapina a rilascio prolungato riportarono percentuali (0,9% al dosaggio di 50 mg./die e 1,8% al dosaggio di 150 mg./die) inferiori rispetto alla paroxetina (7,4%) ed al placebo (2,3%).

Paliperidone

I dati esistenti in letteratura sembrano indicare che gli effetti collaterali di questo farmaco sulla sfera sessuale siano simili a quelli del risperidone. Il paliperidone è infatti il metabolita attivo del risperidone.

Risperidone

Questo antipsicotico atipico tende ad innalzare i livelli di prolattina: secondo alcuni autori potrebbe trattarsi di un effetto dose-dipendente (75, 168, 176, 307), mentre Konarzewska e coll. (350) sostengono che il dosaggio del neurolettico non è correlato con il livello di prolattina. Nello studio di Konarzewska e coll. (350), il livello di prolattina risultò inoltre marcatamente più alto nei pazienti in trattamento con risperidone rispetto a quelli in trattamento con olanzapina.

Pazienti che assumono risperidone possono sperimentare disfunzioni sessuali nel 60-70% dei casi, con percentuali analoghe a quelle dell'aloiperidolo (90, 168).

Conclusioni simili sono riportate anche nello studio di Wirshing e coll. (328), in cui il risperidone è stato confrontato con clozapina, aloperidolo e flufenazina. Nello studio aperto di Liu-Seifert e coll. (191) la prevalenza di disfunzioni sessuali nei pazienti trattati con risperidone non differiva con

quella del gruppo in trattamento con antipsicotici tipici (59% delle femmine e 60% dei maschi).

Tra le disfunzioni sessuali comunemente riportate vi sono riduzione della libido, disfunzione erettile, difficoltà eiaculatorie, peggioramento dell'orgasmo, irregolarità mestruali e diminuzione della lubrificazione vaginale (38, 90, 150, 151, 176, 248).

Contrariamente alle conclusioni di cui sopra, Eberhard e coll. (95) hanno affermato che gli elevati livelli di prolattina indotti dal risperidone tendono a ridursi nel corso degli anni e che le disfunzioni sessuali rilevate non sono dovute all'incremento di prolattina: tuttavia non sono molto chiare le evidenze da cui si evincono tali conclusioni.

Ziprasidone

Questo farmaco è stato commercializzato in Italia nel corso del 2009, mentre è presente da diversi anni in altri paesi.

Alcuni studi hanno evidenziato una minore incidenza di iperprolattinemia di ziprasidone rispetto ad aloperidolo e risperidone (149, 255). Non sono state evidenziate differenze significative tra ziprasidone ed olanzapina per quel che riguarda gli effetti collaterali sessuali (121).

Istikoglou e coll. (144), in uno studio "aperto" (senza gruppo di controllo) hanno riscontrato (tramite MGH-SFQ, Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire) disfunzioni sessuali nel 17,5% dei pazienti in trattamento con ziprasidone (7 su 40 pazienti).

Nello studio di Rossi e coll. (261), la sostituzione di farmaci antipsicotici di prima o di seconda generazione con ziprasidone ha evidenziato un miglioramento della funzionalità sessuale, attraverso la riduzione del punteggio medio della scala UKU-S, sia negli uomini che nelle donne.

Montejo e coll. (225) in uno studio (naturalistico, non comparativo e non randomizzato) condotto su 59 pazienti, concludono che lo switch a ziprasidone sembra migliorare il funzionamento sessuale.

Sono stati segnalati casi di priapismo.

2.4 Trattamento delle disfunzioni sessuali indotte da antipsicotici.

Le strategie indicate come rimedi nel caso di disfunzioni sessuali provocate da antipsicotici sono le seguenti:

1. valutazione clinica approfondita, in modo da escludere patologie in comorbidità (fisiche e psichiatriche), uso di sostanze o disfunzioni sessuali causate da altri farmaci. Tale valutazione deve prevedere un controllo della prolattina sierica nei pazienti con effetti indesiderati indicativi di iperprolattinemia (65, 201).
2. Modificazione dei fattori di rischio (ridurre l'uso di altri farmaci responsabili di disfunzioni sessuali, smettere di fumare, eliminare uso di alcol o di droghe, mantenere nella norma i valori glicemici in pazienti diabetici, trattare l'ipertensione e l'ipercolesterolemia).
3. In fase di iniziale trattamento, attendere la (possibile) attenuazione degli effetti indesiderati (142).
4. riduzione del dosaggio del farmaco responsabile.
5. sostituzione con altro antipsicotico con un miglior profilo di tollerabilità (lo switch dovrebbe essere per un antipsicotico "prolactin-sparing") (218).
6. aggiunta di una terapia sintomatica, utilizzando farmaci dopaminergici (bromocriptina, amantadina, o cabergolina) o con azione sulla funzionalità sessuale (come inibitori delle fosfodiesterasi o yohimbina) (33, 64, 88, 93, 116, 119, 232).

Non vi sono tuttavia forti evidenze a sostegno dell'efficacia dell'aggiunta di terapie sintomatiche (33, 64, 70).

2.5 Disfunzioni sessuali indotte da neurolettici: conclusioni.

Tutti gli antipsicotici possono provocare disfunzioni sessuali, la cui prevalenza è estremamente difficile da determinarsi.

Le conclusioni cui giungono i vari ricercatori non sono definitive, risultano di difficile interpretazione e comunque necessitano di ulteriori studi per poter essere confermate.

Alcune evidenze sembrano comunque indicare che gli antipsicotici di seconda generazione (tranne alcune eccezioni, come ad esempio il risperidone) hanno un profilo degli effetti indesiderati sessuali migliore rispetto ai neurolettici tradizionali.

3.0 Disfunzioni sessuali indotte da stabilizzatori dell'umore e da benzodiazepine

3.1 Stabilizzatori dell'umore e disfunzioni sessuali.

Sono segnalati in letteratura casi di riduzione del desiderio sessuale e di disfunzione erettile nel corso di trattamento con litio (2, 108, 242).

Tali disturbi sono riportati anche con antiepilettici utilizzati come stabilizzatori dell'umore (carbamazepina, valproato e oxcarbazepina) (128, 129, 130, 185). Si ipotizza infatti che tali farmaci possano indurre disfunzioni sessuali attraverso una riduzione dei livelli ematici di testosterone libero: i risultati dello studio di Herzog e coll. (134) sembrano confermare tale dato (in particolare per la carbamazepina) già emerso da indagini precedenti. Il testosterone circolante è legato in alta percentuale ad una specifica proteina di trasporto (SHBG: Sex Hormone Binding Globuline), la cui sintesi è aumentata da farmaci induttori del metabolismo epatico come la carbamazepina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di SHBG determina una diminuzione della quota libera di testosterone, contribuendo in parte alla condizione di ipogonadismo (245). La lamotrigina, al contrario, non sembra determinare alcuna alterazione dei livelli di SHBG, verosimilmente in virtù della sua (pressoché) assente attività di induzione degli enzimi epatici: l'attività sessuale nel gruppo di pazienti trattati con lamotrigina è risultata infatti paragonabile a quella dei controlli (85, 111, 134).

Sono descritti casi di disordini endocrini (verosimilmente correlati alla presenza di cisti ovariche nella donna e di ridotto volume dei testicoli nell'uomo), soprattutto tra coloro che assumevano valproato (85, 143).

Tali dati vanno interpretati con cautela, sia per il numero esiguo di soggetti esaminati, sia perché altre variabili fisiologiche e psicopatologiche (come, ad esempio, le condizioni del tono dell'umore) possono giocare un ruolo rilevante (296).

3.2 Benzodiazepine e disfunzioni sessuali.

Le segnalazioni di disfunzioni sessuali indotte da benzodiazepine si riferiscono per lo più a descrizioni aneddotiche riferite a casi singoli. L'assunzione di benzodiazepine è stata messa in relazione con un ritardo nel raggiungimento dell'orgasmo e con la disfunzione erettile (103, 194).

Nello studio di Ghadirian e coll. (108) l'associazione di benzodiazepine e litio determinò una percentuale significativamente più alta di disfunzioni sessuali in confronto alla somministrazione del litio soltanto o all'associazione di litio e altri farmaci (neurolettici o antidepressivi triciclici).

Le evidenze circa il ruolo delle benzodiazepine nell'indurre disfunzioni sessuali sono in realtà insufficienti per trarre conclusioni definitive (242).

Bibliografia:

1. Aizenberg D, Modai I, Landa A, Gil-Ad I, Weizman A:
Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapina.
J Clin Psychiatry, 62, 7, 541-544, 2001
2. Aizenberg D, Sigler M, Zemishlany Z, Weizman A:

- Lithium and male sexual function in affective patients.
Clin. Neuropharmacol., 19, 515–519, 1996
3. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A:
Sexual dysfunction in male schizophrenic patients.
J Clin Psychiatry, 56, (4), 137-41, 1995
 4. Akhtar S, Thompson JA Jr:
Schizophrenia and sexuality: a review and a report of twelve unusual cases, part I.
J Clin Psychiatry, 41, 4, 134–142, 1980
 5. Akhtar S, Thompson JA Jr:
Schizophrenia and sexuality: a review and a report of twelve unusual cases, part II.
J Clin Psychiatry, 41, 5, 166–174, 1980
 6. Althof SE:
Pharmacological treatment of rapid ejaculation.
Psychiatr Clin North Am, 18, 1, 85-94, 1995
 7. Althof SE, Levine SB, Corty EW, Risen CB, Stern EB, Kurit DM:
A double-blind crossover trial of clomipramine for rapid ejaculation in 15 couples.
J Clin Psychiatry, 56, 9, 402-407, 1995
 8. Althof SE, Resnick K, Levine S, Seftel AD, Stern E, Rosenblatt E, Risen C:
Early experience with clomipramine for rapid ejaculation.
J Urol, 153, 4, 474A, 1995
 9. Altindag A:
A case series of increased libido and spontaneous orgasm associated with
venlafaxine treatment.
Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 32, (3), 895-6, 2008
 10. American Psychiatric Association:
DSM-IV-TR.
Masson, 2002
 11. American Psychiatric Association:
DSM 5 Development.
Available on line: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>
 12. American Psychiatric Association :
Practise guidelines for the treatment of patients with schizophrenia.
Second edition. April 2004
http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_6.aspx
 13. Andriani E, Contini L:
Impiego del citalopram nell'eiaculazione precoce
Giorn. Italiano di Andrologia, 4, 1, 36-39, 1997
 14. Angst J:
Sexual problems in healthy and depressed persons.

Int. Clin. Psychopharmacol., 13, (suppl. 6), S1–S4, 1998

15. Ashton AK, Mahmood A, Iqbal F:
Improvements in SSRI/SNRI-induced sexual dysfunction by switching to escitalopram
J Sex Marital Ther, 31, 257-262, 2005
16. Assalian P, Fraser R, Tempier R, Cohen D:
Sexuality and quality of life of patients with schizophrenia.
Int J Psychiatr Clin Pract., 4, 29-33, 2000
17. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E:
A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions.
Int J Imp Res., 17, 201-203, 2005
18. Atmaca M, Kuolglu M, Tezcan E, Semercioz A:
The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study.
Int J Impot Res, 14, (6), 502-505, 2002
19. Baggaley M :
Sexual dysfunction in schizophrenia : focus on recent evidence.
Hum Psychopharmacol., 23, 201-209, 2008
20. Baldwin DS:
Depression and sexual dysfunction.
Br Med Bull., 57, 81-99, 2001
21. Baldwin DS
Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs
Expert Opin Drug Saf., 3 (5), 457-70, 2004
22. Baldwin D, Mayers A:
Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drug.
Advances in Psychiatric Treatment, 9, 202-210, 2003
23. Balon R:
SSRI-Associated Sexual Dysfunction
Am J Psychiatry , 163, 1504-1509, 2006
24. Balon R:
The DSM Criteria of Sexual Dysfunction: Need for a Change.
J Sex Marital Ther, 34, 186-197, 2008
DOI: 10.1080/00926230701866067
25. Balon R, Segraves RT, Clayton A:
Issues for DSM-V: sexual dysfunction, disorder, or variation along normal distribution: toward rethinking DSM criteria of sexual dysfunctions.
Am J Psychiatry, 164, 2, 198-200, 2007
26. Balon R, Segraves RT:

- Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants.
J Sex Marital Ther, 34, (4), 353-65, 2008
27. Balon R, Yeragani VK, Pohl R, Rasmesh C:
Sexual dysfunction during antidepressant treatment.
J Clin Psychiatry, 54, 209-212, 1993
28. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggers I, Liu S, :
Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study.
Int J Neuropsychopharm (CINP), 13, 3, 305–320, 2009
29. Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J, Goldstein I, Graziottin A:
Report of The International Consensus Development Conference On Female Sexual Dysfunction: Definitions and Classifications.
J Urol., 163, 888-893, 2000
30. Behnke K, Sogaard J, Martin S, Bäuml J, Ravindran AV, Ågren H, Vester-Blokland ED:
Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study.
J Clin Psychopharmacol., 23, 4, 358-364, 2003
31. Ben Zion IZ, Tessler R, Cohen L, Lerer E, Raz Y, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Nemanov L, Zohar AH, Belmaker RH, Benjamin J, Ebstein RP:
Polymorphisms in the dopamine D4 receptor gene (DRD4) contribute to individual differences in human sexual behavior: desire, arousal and sexual function.
Molecular Psychiatry, 11, 782–786, 2006
32. Benazzi F:
Involuntary sperm emission with fluoxetine.
Can J Psychiatry, 40, 7, 431, 1995
33. Berner MM, Hagen M, Kriston L:
Management of sexual dysfunction due to antipsychotics drug therapy.
The Cochrane Library, Issue 3 , 17 Mar 2010.
DOI: 10.1002/14651858.CD003546.pub2
34. Biri H, Isen K, Sinik Z, Onaran M, Kupeli B, Bozkirli I:
Sertraline in the treatment of premature ejaculation : a double-blind placebo controlled study.
Int Urol Nephrol, 30, 5, 611-615, 1998
35. Bishop JR, Ellingrod VL, Akroush M, Moline J:
The association of serotonin transporter genotypes and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-associated sexual side effects: possible relationship to oral contraceptives.
Hum. Psychopharmacol Clin Exp., 24: 207–215, 2009

36. Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, Schultz SK, Clayton AH:
Serotonin 2A-1438 G/A and G-Protein Beta 3 subunit C825T polymorphisms in patients with depression and SSRI-associated sexual side effects.
Neuropsychopharmacology, 31, 2281-2288, 2006
37. Bitter I, Basson BR, Dossenbach MR:
Antipsychotic treatment and sexual functioning in first-time neuroleptic-treated schizophrenic patients.
Int Clin Psychopharmacol., 20, 19-21, 2005
38. Bobes J, Garcia-Portilla MP, Rejas J Hernandez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Porras A:
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., 29, (2), 125-147, 2003
39. Bonierbale M, Lançon C, Tignol J.:
The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France.
Curr. Med. Res. Opin. 19, 114–124, 2003
40. Boyarsky BK, Haque W, Rouleau MR, Hirschfeld RM:
Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine.
Depress Anxiety, 9, (4), 175-9, 1999
41. Boyarsky BK, Hirschfeld RM:
The management of medication-induced sexual dysfunction
Essential Psychopharmacology, 3, (2), 39-58, 2000
42. Breier A.F., Malhotra AK, Su T-P, Pinals DA, Elman I, Adler CM, Lafargue RT, Clifton A, Pickar D:
Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response.
Am J Psychiatry, 156, 294-298, 1999
43. Brugnoli R, Novick D, Belger M, Brown J, Germani S, Donda P, Rossi A, Pancheri P:
Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: Italian results of the pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study after 12 months.
Giorn Ital Psicopat., 12, 283-292, 2006
44. Byerly MJ, Lescouflair E, Weber MT, Bugno RM, Fisher R, Carmody T, Varghese F, Rush J:
An open-label trial of quetiapine for antipsychotic-induced sexual dysfunction.
J Sex Marital Ther., 30, 325-332, 2004
45. Byerly MJ, Nakonezny PA, Bettcher BM, Carmody T, Fisher R, Rush AJ:
Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine.

Schizophr Res., 86, (1-3), 244-250, 2006

46. Calandra C, Terranova F, Loiacono P, Caudullo V, Russo RG, Luca M, Cafiso M:
Bupropione nel trattamento del disturbo depressivo maggiore: confronto con paroxetina
Giorn. Ital Psicopat., 16, 128-133, 2010
47. Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenitoon GG:
Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents: a multicenter randomized study.
Psychopharmacol., 166, 391-399, 2003
48. Chen KC, Yang YK, Lee IH, Yeh TL, Lu RB, Chen PS:
Sexual dysfunction and physicians' perception in medicated patients with major depression in Taiwan.
Depress Anxiety, 25, (9), E56-62, 2008
49. Chrzanowski WK, Marcus RN, Torbeyns A, Nylas M, McQuade RD:
Effectiveness of long-term aripiprazole therapy in patients with acutely relapsing or chronic, stable schizophrenia: a 52-week, open-label comparison with olanzapine.
Psychopharmacol., 189, 259-266, 2006
50. Clayton AH:
Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction: A Potentially Avoidable Therapeutic Challenge.
Primary Psychiatry, 10, (1), 55-61, 2003
51. Clayton AH, Croft HA, Horrigan JP, Wightman DS, Krishen A, Richard NE, Modell JG:
Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies.
J Clin Psychiatry, 67, (5), 736-746, 2006
52. Clayton A, Keller A, McGarvey EL:
Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs.
J Affect Disord, 91, 27-32, 2006
53. Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wolreich M:
Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder.
J Sex Med, 4, (1), 917-29, 2007
54. Clayton AH, McGarvey EL, Abouesh AI, Pinkerton RC
Substitution of an SSRI with bupropion sustained release following SSRI-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 62, (3), 185-90, 2001
55. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ:
The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity.
Psychopharmacol. Bull. 33, 731-745, 1997

56. Clayton AH, Owens JE, McGarvey EL :
Assessment of paroxetine-induced sexual dysfunction using the Changes in Sexual Functioning Questionnaire.
Psychopharmacol Bull,31, 397–413, 1995
57. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, Bass KI, Donahue RM, Jamerson BD, Metz A. :
Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants.
J Clin Psychiatry , 63, 357–366, 2002
58. Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Schwartz GE:
Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder.
Int Clin Psychopharmacol., 18, (3), 151-6, 2003
59. Clayton AH, Warnock JK, Kornstein SG, Pinkerton R, Sheldon-Keller A, McGarvey EL :
A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry , 65, (1), 62-7, 2004
60. Cociglio G :
Depressione e sessualità
Hippocrates Edizioni Medico-Scientifiche, Milano, 2001
61. Cohen S, Kühn K-U, Bender S, Erfurth A, Gastpar M., Murafi A, Rothermundt M, Signerski J, Sträter B, Teusch L, Weig W, Welling A, Westheide J, Huber TJ:
Sexual impairment in psychiatric inpatients: focus on depression.
Pharmacopsychiatry, 40, 2, 58-63, 2007
62. Coleman C, King B, Bolden-Watson C, Bolden- Watson C, Book M J, Segraves RT, Richard N, Ascher J, Batey S, Jamerson B, Metz A:
A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine.
Clin Therapeutics, 23, 7, 1040-1058 , 2001
63. Compton MT, Miller AH:
Priapism associated with conventional and atypical antipsychotic medications: a review.
J Clin Psychiatry, 62, (5), 362-366, 2001
64. Compton MT, Miller AH:
Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics.
Psychopharmacol Bull., 35, 3, 89-108, 2001
65. Compton MT, Miller AH:
Antipsychotic-induced hyperprolactinemia and sexual dysfunction.
Psychopharmacol Bull., 36, 1, 143-164 , 2002
66. Conley RR, Kelly DL:

Second-generation antipsychotics for schizophrenia: a review of clinical pharmacology and medication-associated side effects.
Isr J Psychiatry Relat Sci., 42, 1, 51-60, 2005

67. Conley RR, Mahmoud R:
A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder.
Am J Psych, 158, 765–774, 2001
68. Corona G, Ricca V, Bandini E, Mannucci E, Lotti F, Boddi V, Rastrelli G, Sforza A, Faravelli C, Forti G, Maggi M:
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction.
J Sex Med, 6, 5, 1259-69, 2009
69. Costa AM, de Lima MS, Faria M, Filho SR, de Oliveira IR, de Jesus Mari J:
A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia.
J Psychopharmacol, 21, 165–170, 2007
70. Costa AM, Lima MS, Mari Jde J:
A systematic review on clinical management of antipsychotic-induced sexual dysfunction in schizophrenia
Sao Paulo Med J, 124, (5) 291-7, 2006
71. Crenshaw TL, Goldberg JP, Stern WC:
Pharmacologic modification of psychosexual dysfunction.
J Sex Marital Ther., 13, 239-252, 1987
72. Croft H, Settle E, Houser T, Batey SR, Donahue RMJ, Ascher JA:
A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline.
Clinical Therapeutics, 21, 4, 643-658, 1999
73. Cutler AJ:
Sexual dysfunction and antipsychotics treatment.
Psychoneuroendocrinology, 28, suppl. 1, 69-82, 2003
74. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Astrom M, Brecher M:
Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study.
J Clin Psychiatry, 70, 4, 526–539, 2009
75. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A :
The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia.
Clin Ther, 22, 9, 1085-96, 2000
76. Davidson JRT:
Sexual dysfunction and antidepressant.
Depression, 2, 233-240, 1995

77. Degen K:
Sexual dysfunction in women using major tranquilizers
Psychosomatics, 23, 9, 959-961, 1982
78. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PH, McNamara RK, Wang F, Watkin JG, Detke MJ:
Sexual Functioning Assessed in 4 Double-Blind Placebo- and Paroxetine-Controlled Trials of Duloxetine for Major Depressive Disorder
J Clin Psychiatry, 66, 686-692, 2005
79. Delmonte D, Smeraldi:
Terapia a lungo termine della depressione unipolare: antidepressivi e disfunzioni sessuali.
Psichiatri Oggi, anno XIII, n.2/3, 11-12, giugno 2011
80. Derogatis LR, Mellisaratos N:
The DSFI: A Multidimensional Measure of Sexual Functioning.
J Sex Marital Ther, 5, 244-281, 1979
81. Dervaux A, El Omari F:
Sexual dysfunction in schizophrenics patients, the role of antipsychotics.
Presse Med, 34, (7), 529-32, 2005
82. Deschenes S, Courtois F, Lafond J:
Potential side effects of clozapine on the sexual function of schizophrenic man.
J Sex Educ Ther., 26, 4, 334-339, 2001
83. Devane CL:
Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors.
Human Psychopharmacology, 10, (suppl.3), 185-193, 1995
84. DeVeough-Geiss J, Landau P, Katz R :
Preliminary results from a multi-center trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder.
Psychopharm Bull, 25, 36-40, 1989
85. Devinsky O:
Neurologist-induced sexual dysfunction: Enzyme-inducing antiepileptic drugs
Neurology, 65, (7), 980 – 981, 2005.
86. Dhillon S, Yang LP, Curran MP.
Spotlight on bupropion in major depressive disorder.
CNS Drugs.;22:613-617, 2
87. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP:
Bupropion. A Review of its use in the management of major depressive disorder.
Drugs, 68, 5, 653-689, 2008
88. Dickson RA, Glazer WM:
Neuroleptic-induced hyperprolactinemia.
Schizophr Res., 35, S75-S86, 1999

89. Dobkin RD, Menza M, Marin H, Allen LA, Rousso R, Leiblum SR:
Bupropion improves sexual functioning in depressed minority women: an open-label switch study.
J Clin Psychopharmacol, 26, 1, 21-6, 2006
90. Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S, Anders M, Khalil A, Araszkievicz A, Shakhnovich T, Akram A, Pecenak J, McBride M, Treuer T:
Effects of atypical and typical antipsychotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (IC-SOHO) study.
Eur Psychiatry, 21, 4, 251-258, 2006
91. Dossenbach M, Erol A, el Mahfoud Kessaci M, Shaheen MO, Sunbol MM, Boland J, Hodge A, O'Halloran RA, Bitter I:
Effectiveness of antipsychotic treatments for schizophrenia: interim 6-month analysis from a prospective observational study (IC-SOHO) comparing olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol.
IC-SOHO Study Group.
J Clin Psych, 65, 3, 312–321, 2004
92. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, Molnár B, Peciukaitiene D, Krupka-Matuszczyk I, Tatu M, Bondar V, Pecenak J, Gorjanc T, McBride M:
Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation.
Int. J Neuropsychopharmacol., 8, 195-201, 2005
93. Duncan D, Taylor D:
Treatment of psychotropic-induced hyperprolactinaemia.
Psychiatric Bull, 19, 755-757, 1995
94. Dunn K, Jordan K, Croft PR:
Systematic review of sexual problems : epidemiology and methodology.
J Sex Marital Ther, 28, 399-422, 2002
95. Eberhard J, Lindström E, Holstad M, Levander S:
Prolactin level durin 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorders,
Acta Psychiatr Scand., 115, 268-276, 2007
96. Fan X, Henderson DC, Chiang E, Briggs LBN, Freudenrich O, Evins AE, Cather C, Goff DC:
Sexual functioning, psychopatology and quality of life in patients with schizophrenia.
Schizophr Res, 94, 119-127, 2007
97. Fava M, Rankin M:
Sexual functioning and SSRIs.
J Clin Psychiatry, 63, (suppl. 5), 13-16, 2002
98. Feiger A., Kiev A, Shrivastava RK, Wisselink PG, Wilcox CS:

Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction.
J Clin Psychiatry, 57, (Suppl. 2), 53-62, 1996

99. Ferguson JM:
The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review.
J Clin Psychiatry, 62, (suppl. 3), 22-34, 2001
100. Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM, Hartford JT, Borian F, Ieni J, McQuade RD, Jody D:
Reemergence of sexual dysfunction in patients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline.
J Clin Psychiatry, 62, (1), 24-9, 2001
101. Forster P, King J:
Fluoxetine for premature ejaculation.
Am J Psychiatry, 151, 10, 1523, 1994
102. Fortier P, Mottard JP, Trudel G, Even S:
Study of sexuality-related characteristics in young adults with schizophrenia treated with novel neuroleptics and in a comparison group of young adults.
Schizophr Bull, 29, 3, 559-572, 2003
103. Fossey MD, Hamner MB:
Clonazepam-related sexual dysfunction in male veterans with PTSD.
Anxiety, 1, 233-236, 1994
104. Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sato Y, Nakagami T, Saito M, Kaneko S :
Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics.
Progress in Neuropsychopharm Biol Psychiatry, 34, 2, 288-293, 2010
105. Gardner EA, Johnston JA:
Bupropion: an antidepressant without sexual pathophysiological action.
J Clin Psychopharmacol., 5, (1), 24-9, 1985
106. Gartrell N :
Increased libido in women receiving trazodone.
Am J Psychiatry, 143, 781-782, 1986
107. Gelenberg AJ, McGahuey C, Laukes C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, Delgado P:
Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 61, 5, 356-69, 2000
108. Ghadirian AM, Annable L, Bélanger MC:
Lithium, benzodiazepines, and sexual function in bipolar patients.
Am. J. Psychiatry, 149, 6, 801-805, 1992
109. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L:
Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients.

- J Nerv Ment Dis, 170, 453-467, 1982
110. Giammusso B, Morgia G, Spampinato A, Motta M:
La paroxetina nel trattamento della eiaculazione precoce
Arch Ital Urol Androl, 69, 1, 11-13, 1997
 111. Gil-Nagel A, López-Muñoz F, Serratos JM, Moncada I, García-García P, Alamo C:
Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy.
Seizure, 15, 142–149, 2006
 112. Giorgi PM :
Trattamento dell'eiaculazione precoce primitiva con inibitori selettivi dei re-uptake della serotonina (SSRIs).
Riv Sessuol, 24, 3, 256-259, 2000
 113. Girgis SM, El-Haggag S, El-Hermouzy S:
A double-blind trial of clomipramine in premature ejaculation.
Andrologia, 14, 4, 364-368, 1982
 114. Gitlin MJ:
Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches.
J. Clin Psychiatry, 56, (9), 406-13, 1994
 115. Gitlin MJ:
Effects of depression and antidepressants on sexual functioning.
Bull Menninger Clin., 59, (2), 232-48, 1995
 116. Gitlin M.:
Sexual dysfunction with psychotropic drugs.
Expert Opin Pharmacother., 4, (12), 2259-69, 2003
 117. Gitlin MJ, , Suri R, Altshuler L, Zuckerbrow-Miller J, Fairbanks L:
Bupropion-Sustained Release as a Treatment for SSRI-Induced Sexual Side Effects.
Journal of Sex & Marital Therapy, 28:131–138, 2002
 118. Goodnick PJ, Rodriguez L, Santana O:
Antipsychotics: impact on prolactin levels.
Exp Opin Pharm, 3, 1381–1391, 2002
 119. Gopalakrishnan R, Jacob KS, Kuruvilla A, Vasantharaj B, Jacob KJ:
Sildenafil in the treatment of antipsychotic-induced erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose, two-way crossover trial.
Am J Psychiatry, 163, 494-499, 2006
 120. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM:
Antidepressant-induced sexual dysfunction
Ann Pharmacother, 36, (10), 1557-89, 2002
 121. Grootens KP, Van Veelen NM, Peuskens J, Sabbe BG, Thys E, Buitelaar JK, Verkes

- RJ, Kahn RS:
Ziprasidone versus olanzapine in recent-onset schizophrenia and schizoaffective disorder: results of an 8-week double-blind randomized controlled trial.
Schizophr Bull., 37, 2, 352-361, 2011
doi: 10.1093/schbul/sbp037 First published online: June 19, 2009
122. Haberfellner EM:
Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials
Pharmacopsychiatry, 40, (5), 173-82, 2007
123. Haddad PM, Sharma SG:
Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications.
CNS Drugs, 21, 911–936, 2007
124. Haddad PM, Wieck A:
Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanisms, clinical features and management.
Drugs, 64, (20), 2291-2314, 2004
125. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KTHK, Koos Slob A:
Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls.
J Urol, 156, 4, 1310-1315, 1996
126. Haensel SM, Klem TM, Hop WC, Slob AK:
Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study.
J Clin Psychopharmacol, 18, 1, 72-77, 1998
127. Hamer S, Haddad PM:
Adverse effects of antipsychotics as outcome measures.
Br J Psychiatry, 191, suppl. 50, s64-s70, 2007
128. Harden CL:
Sexuality in men and women with epilepsy.
CNS Spectr. 11, 13–18, 2006
129. Harden CL:
Sexuality in women with epilepsy.
Epilepsy Behav, 7, suppl.2, S2-6, 2005
130. Harden CL:
Sexual dysfunction in women with epilepsy.
Seizure, 17, 2, 131-5, 2008
131. Harrison WM, Rabkin JG, Ehrhardt AA, Stewart JW, McGrath PJ, Ross D, Quitkin FM:
Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study.
J Clin Psychopharmacol, 6, 144–9, 1986
132. Haro JM, Salvador-Carulla L:

- The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study. Implications for the treatment of schizophrenia
CNS Drugs, 20, 4, 293-301, 2006
133. Hekimian LJ, Freidhoff AJ, Deever E:
A comparison of the onset of action and therapeutic efficacy of amoxapine and amitriptyline.
J Clin Psychiatry, 39, 633-7, 1978
134. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA:
Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy
Neurology, 65, 1016-1020, 2005
135. Higgins A, Barker P, Begley CM:
Neuroleptic medication and sexuality: the forgotten aspect of education and care.
J Psychiatr Ment Health Nurs., 12, 439-446, 2005
136. Higgins A, Nash M, Lynch AM:
Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment.
Drug Healthc Patient Saf, 2, 141-150, 2010
DOI: 10.2147/DHPS.S7634
137. Hindmarch I:
The behavioural toxicity of antidepressants: effects on cognition and sexual function.
Int Clin Psychopharmacol., 13, (suppl. 6), 65-8, 1998
138. Hirschfeld RMA:
Sexual dysfunction in depression: disease or drug-related ?
Depression and anxiety, 7, 1, 21-23, 1998
139. Hirschfeld RM:
Management of sexual side effects of antidepressant therapy.
J Clin Psychiatry, 60, (suppl. 14), 27-30, 1999
140. Hirschfeld RM, Vornik LA.:
Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine.
J Clin Psychiatry, 65,(suppl. 4), 46-52, 2004
141. Hummer M, Huber J:
Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia-
Curr Med Res Opin., 20, (2), 189-97, 2004
142. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Oberbauer H, Fleischhacker WW:
Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia.
Am J Psychiatry, 156, 631-633, 1999
143. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen, KS, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, Tuomivaara L:
Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health.

- Neurology, 62, 247-253, 2004
144. Istikoglou C, Vlissides D, Michelidakis K, Michelidakis O:
Quality of life: sexual dysfunction in young people with schizophrenia treated with ziprasidone.
Eur Neuropsychopharm, 19, S511, 2009
 145. Jacobsen FM:
Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine.
J Clin Psychiatry, 53,119–22, 1992
 146. Kaplan PM:
The use of serotonergic uptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation.
J Sex Marital Ther, 20, 321- 324, 1994
 147. Kara H, Aydin S, Agargun MY, Odabas O, Yilmz Y:
The efficacy of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled study.
J Urol, 156, 1631-1632, 1996
 148. Karp JF, Frank E, Ritenour A, McEachran A, Kupfer DJ:
Imipramine and sexual dysfunction during the long term treatment of recurrent depression.
Neuropsychopharmacology, 11, 21-7, 1994
 149. Kaufman KR, Stern L, Mohebati A, Olsavsky A, Hwang J:
Ziprasidone-induced priapism requiring surgical treatment.
Eur Psychiatry, 21, 1 , 48-50, 2006
 150. Kelly DL, Conley RR:
A randomized double-blind 12-week study of quietapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia.
Psychoneuroendocrinology, 31, 340-346, 2006
 151. Kelly DL, Conley RR:
Sexuality and schizophrenia: a review.
Schizophr Bull, 30, 4, 767-779, 2004
 152. Kelly DL, Conley RR:
Evaluating sexual function in patients with treatment-resistant schizophrenia.
Schizophr Res, 63, 195-196, 2003
 153. Keltner NL, McAfee KM, Taylor CL:
Mechanisms and treatments of SSRI-Induced Sexual Dysfunction
Perspect Psychiatr Care, 38, 3, 111-116, 2002
 154. Kennedy SH:
Favorable sexual profile of agomelatine in depressed patients
Eur Neuropsychopharmacol, 16, suppl. 4, S 319, 2006
 155. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchiochi JR, Bagby RM:

- Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine.
J Clin Psychiatry, 61, (4), 276-81, 2000
156. Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S:
Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder.
Can J Psychiatry, 51, (4), 234-242, 2006
157. Kennedy SH, Guilleminault C:
Antidepressant efficacy of agomelatine 25-50 mg versus venlafaxine 75 -150 mg:
two randomized, double blind studies.
Eur Neuropsychopharmacol, 16, suppl. 4, S 319-320, 2006
158. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J:
A Double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR.
J. Clin. Psychopharmacol., 28, 3, 329–333, 2008
159. Kennedy SH, Rizvi S:
Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants.
J. Clin. Psychopharmacol. 29, 157–164, 2009
160. Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, Hanssens L, L'Italien G, McQuade RD, Beuzen J-N:
A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study.
Eur Psychiatry, 22, 433-443, 2007
161. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS:
The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R).
JAMA 289, 3095–3105, 2003
162. Khawaja MY:
Sexual dysfunction in male patients taking antipsychotics.
J Ayub Med Coll Abbottabad, 17, 3, 73-75, 2005
163. Kilic S, Ergin H, Baydinc YC :
Venlafaxine extended release for the treatment of patients with premature ejaculation: a pilot, single-blind, placebo-controlled, fixed-dose crossover study on short-term administration of an antidepressant drug.
International J Andrology, 28, 47-52, 2005
164. Kim SW, Paick JS:
Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation.
Urology, 54, 3, 544-547, 1999

165. Kim SC, Seo KK:
Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study.
J Urology, 159, 425-427, 1998
166. Kindler S, Dolberg OT, Cohen H, Hirschmann S, Kotler M:
The treatment of comorbid premature ejaculation and panic disorder with fluoxetine.
Clinical Neuropharmacology, 20, 5, 466-471, 1997
167. Kinzl JF:
Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction.
Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, 23, 2, 134-8, 2009
168. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M :
Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone.
J Clin Psychopharmacol, 19, 1, 57-61, 1999
169. Knegtering H:
Antipsychotic treatment and sexual functioning, the role of prolactin.
Ph.D. Thesis, 2003.
University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry.
<http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>
170. Knegtering H, Blijd C, Boks MPM :
Sexual dysfunction and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine.
Schizophr. Res, 36, (1-3), 355-356, 1999
171. Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D:
A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning.
J Sex Mar Ther., 32, 315-326, 2006
172. Knegtering H, Bruggeman, R:
What are the effects of antipsychotics on sexual functioning ?
Primary Psychiatry, 14, 2, 51-56, 2007
173. Knegtering H., Castelein S:
Antipsychotics and sexual functioning questionnaire (ASFQ).
In: Knegtering, H. (Ed.): Antipsychotic Treatment and Sexual Functioning, the Role of Prolactin.
University Medical Center Groningen, The Netherlands, Department of Psychiatry, 2003
<http://irs.ub.rug.nl/ppn/254939104>
174. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kliter H, van den Bosch RJ:
A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning.

- J Clin Psychopharmacol, 24, 1, 56-61, 2004
175. Knegtering H, Van den Bosch R, Castelein S, Bruggeman R, Sytema S, Van Os J: Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? Psychoneuroendocrinology, 33, 711–717, 2008
176. Knegtering H, Van den Moolen AEGM, Castelein S, Kluiter H, van den Bosch RJ : What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunction and endocrine functioning ? Psychoneuroendocrinology, 28, suppl.2, 109-123, 2003
177. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Soldinger S: Thioridazine and sexual dysfunction Am J Psichiatria, 133, 1, 82-85, 1976
178. Krishna K, Avasthi A, Grover S: Prevalence and psychological impact of antidepressant-associated sexual dysfunction: a study from north India. J Clin Psychopharmacol, 31, (4), 457-62, 2011
179. Kulik FA, Wilbu R.: Case report of painful ejaculation as a side effect of amoxapine. Am J Psychiatry, 139, 234-235, 1982
180. Labbate LA: Psychotropics and sexual dysfunction: the evidence and treatments. Adv Psychosom Med, 29, 107-30, 2008
181. Lambert M, Conus P, Eide P, Mass R, Karow A, Moritz S, Golks D, Naber D: Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. Eur Psychiatry, 19, 7, 415-422, 2004
182. Langworth S, Bodlund O, Agren S: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram. J Clin Psychopharmacol, 26, 121-127, 2006
183. La Torre A.: Il trattamento psicofarmacologico dell’iaculazione precoce: analisi della letteratura. Riv Sessuologia, 23, 4, 379-401, 1999
184. La Torre A: Impotenze sessuali indotte da psicofarmaci. pag. 381-399, in: Rifelli G, Rifelli G: “Impotenza maschile, femminile, di coppia”. Scione Editore, Roma, 2010
185. La Torre A, D’Antonio P: Impotenze organiche di natura neurologica. Pag. 353-379, in: Rifelli G, Rifelli G: “Impotenza maschile, femminile, di coppia”. Scione Editore, Roma, 2010

186. Laumann EO, Paik A, Rosen RC:
Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors.
JAMA, 281, 537–544, 1999
187. Lee BH, Kim YK, Park SH :
Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic
hyperprolactinemia: a pilot study.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 30, 4, 714-717, 2006
188. Lee HS, Song DH, Kim CH, Choi HK:
An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation.
J Clin Psychopharmacol, 16, 5, 379-382, 1996
189. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO,
Keefe RSE, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK:
Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia.
N Engl J Med, 353, 12, 1209–1223, 2005
190. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K:
The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for
psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated
patients.
Acta Psychiatr Scand, suppl. 334, 76, 1-100, 1987
191. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Tennant CJ, Sniadecki J, Volavka J:
Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional
antipsychotics or risperidone
Neuropsychiatric Disease and Treatment, 5, 47–54, 2009
192. Ludovico GM, Corvasce A, Pagliarulo G, Cirillo-Marucco E, Marano A, Pagliarulo
A:
Paroxetine in the treatment of premature ejaculation.
Br J Urology, 77, 881-882, 1996
193. Lukoff D, Gioia-Hasick D, Sullivan G, Golden JS, Nuechterlein KH:
Sex education and rehabilitation with schizophrenic male outpatients.
Schizophr Bull, 12, 669–677, 1986
194. Lydiard RB, Howell EF, Laraia MT, Ballenger JC:
Sexual side effects of alprazolam.
Am. J. Psychiatry, 144, 254–255, 1987
195. MacHale S, Phanjoo AL:
SSRIs to treat sexual dysfunction.
Br J Psychiatry, 164, 6, 854, 1994
196. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T, Sharkey V, Farrington S, Wall S, McCreadie
RG:
Nithsdale schizophrenia surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study.
Br J Psychiatry, 182, 50-56, 2003

197. Maguire GA:
Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences.
J Clin Psych, 63, (Suppl 4), 56–62, 2002
198. Mahmoud A, Hayhurst KP, Drake RJ, Lewis SW:
Second Generation Antipsychotics Improve Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Randomised Controlled Trial.
Schizophrenia Research and Treatment
Volume 2011, Article ID 596898, 6 pages
doi:10.1155/2011/596898
199. Malik P:
Sexual dysfunction in schizophrenia.
Curr Opin Psychiatry, 20, (2), 138-42, 2007
200. Malik P:
Sexual dysfunction in schizophrenia.
Focus, 6, 2, 234-238, 2008
201. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, Kane JM, Lieberman JA, Schooler NR, Covell N, Stroup S, Weissman AM, Wirshing DA, Hall CS, Pogach L, Pi-Sunyer X, Bigger JT, Friedman A, Yevich SJ, Davis B, Shon S:
Physical health monitoring of patients with schizophrenia.
Am J Psychiatry, 161, 8, 1334-1349, 2004
202. Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, Saha A, Ali M, Iwamoto T:
Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials.
Schizophr Res, 61, (2-3), 123-136, 2003
203. Margolese HC, Assalian P.:
Sexual side effects of antidepressants: a review.
J Sex Marital Ther, 22, (3), 209-17, 1996
204. Mathew RJ, Weinman ML:
Sexual dysfunctions in depression.
Arch. Sex. Behav. 11, 323–328, 1982
205. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R:
The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity.
J. Sex Marital Ther. 26, 25–40, 2000
206. McMahon CG:
Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride.
Int J Impot Research, 10, 181-184, 1998
207. McMahon CG, Touma K:

- Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies
J Urol, 161, 6, 1826-1830, 1999
208. Mendels J, Camera A, Sikes C:
Sertraline treatment for premature ejaculation.
J Clin Psychopharmacol, 15, 3411-346, 1995
209. Menon A, Williams RH, Watson S:
Increased libido associated with quetiapine.
J Psychopharmacol, 20, 1, 125-7, 2006
210. Merino M-J, Gonzalez P, Muniz J, Bobes J:
Sexual dysfunction in depressed patients undergoing treatment with antidepressants.
Int J Psychiatr Clin Pract, 4, 311-7, 2000
211. Michael A, Owen A:
Venlafaxine-induced increased libido and spontaneous erections.
Br J Psychiatry, 170, 193, 1997
212. Micheal A, Ramana R:
Nefazodone-induced spontaneous ejaculation.
Br J Psychiatry, 169, (5), 672-673, 1996
213. Michelson D, Bancroft J, Targum S, Kim Y, Tepner R:
Female sexual dysfunction associated with antidepressant administration: a randomized, placebo-controlled study of pharmacologic intervention.
Am J Psychiatry, 157, 2, 239-243, 2000
214. Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, McAllister V, O'Keane V, Aitchison KJ:
Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study.
J Psychopharmacol, 22, 244-253, 2008
215. Modell JG, Katholi CR, Modell JD, DePalma RL:
Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline.
Clin Pharmacol Ther., 61, (4), 476-87, 1997
216. Monteiro WO, Norsirvani HF, Marks IM, Lelliot PT:
Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial.
Br J Psychiatry, 151, 107-112, 1987
217. Montejo AI, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Daniel E, de Dios A, de la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martín T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E:
Disfunción sexual secundaria a ISRS. Análisis comparativo en 308 pacientes (Sexual dysfunction secondary to SSRIs. A comparative analysis in 308 patients).
Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines, 24, 6, 311-321, 1996
218. Montejo AL:
Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia.
Eur Neuropsychopharmacol., 18, suppl 2, S 108-14, 2008

219. Montejo AL, Campos MC, Fombellida C, Franco M, Garcia Mellado J, Perez-Urnaiz A, Olivares JM, Ortega MA, Prieto N, Riesgo Y, Barber I:
Prospective, multicenter, open-label, observational study of sexual function in patients beginning aripiprazole treatment.
Eur Psychiatry, 23, S133–S134, 2008
220. Montejo AL, García M, Espada M, Rico-Villademoros F, Llorca G, Izquierdo JA:
Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire.
Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions.
Actas Esp. Psiquiatr., 28, 141–150, 2000
221. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F:
Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients.
Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction.
J Clin Psychiatry, 62, (suppl. 3),10–21, 2001
222. Montejo AL, Majadas S, Rico-Villademoros F, Llorca G, de la Gandara J, Franco M, Martín-Carrasco M, Aguera L, Prieto N:
Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics.
J Sex Med, 7, 3404–3413, 2010
223. Montejo AL, Prieto N, Terleira A, Matias J, Alonso S, Paniagua G, Naval S, Parra DG, Gabriel C, Mocaër E, Portolés A:
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 PRSEXDQ-SALSEX scale.
J. Psychopharmacol., 24, 1, 111-120, 2010
224. 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, 34, 227–239, 2008
225. Montejo AL, Rico-Villademoros F:
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.
Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction
J Clin Psychopharmacol, 28, 5, 568-70, 2008
226. Montejo-Gonzales AI, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, Carrasco JL, Ciudad J, Daniel E, de Dios A, de la Gandara J, Derecho J, Franco M, Gomez MJ, Macias JA, Martin T, Perez V, Sanchez JM, Sanchez S, Vicens E:
SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients.
J Sex Marital Ther, 23, 3, 176-194, 1997

227. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M, Majadas S :
A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapina on sexual functioning.
J Clin Psychopharmacol, 25, 6, 533-538, 2005
228. Montgomery S.A., Baldwin D.S., Riley A.:
Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction
J Affect Disord, 69, (1-3), 119-140, 2002
229. Mucci M:
Reboxetine: a review of antidepressant tolerability.
J Psychopharmacol, 11 (Suppl), S33-7, 1997
230. Mullen B, Brar JS, Vagnucci AH, Ganguli R:
Frequency of sexual dysfunction in patients with schizophrenia on haloperidol, clozapine, or risperidone.
Schizophr Res, 48, 155-158, 2001
231. Murat Basar M, Atan A, Yildiz M, Baykam M, Aydoganli L:
Comparison of sertraline to fluoxetine with regard to their efficacy and side effects in the treatment of premature ejaculation.
Arch Esp Urol, 52, 9, 1008-1011, 1999
232. Murthy S, Wylie K:
Sexual problems in patients on antipsychotic medication.
Sexual Relationship Ther., 22, 1 97-107, 2007
233. Nagaraj AK, Pai NB, Rao S:
A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine.
Indian J Psychiatry, 51, 265-271, 2009
234. Nakonezny PA, Byerly MJ, Rush AJ:
The relationship between serum prolactin level and sexual functioning among male outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind trial of risperidone vs. quetiapine.
J Sex Marital Ther., 33, 203-216, 2007
235. National Institutes of Health (NIH):
NIH Consensus Development Panel on Impotence.
JAMA, 270, (1), 83-90, 1993
236. Nelson JC, Pritchett YL, Martynov O, Mallinckrodt CH, Detke MJ:
The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials
Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 8, 212-219, 2006
237. Nnaji RN, Friedman T:
Sexual dysfunction and schizophrenia: psychiatrist' attitudes and training needs.

- Psychiatric Bull, 32, 208-210, 2008
238. Norden MJ:
Buspirone treatment of sexual dysfunction associated with selective serotonin reuptake inhibitors.
Depression, 12, 109-112, 1994
239. Noyes R, Garvey MJ, Cook BL, Samuelson L:
Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study.
J Clin Psychiatry, 50, 163-169, 1989
240. Nunes LVA, Dieckmann LHJ, Lacaz FS, Bressan R, Matsuo T, Mari JDJ:
The accuracy of the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) to identify sexual dysfunction in patients of the schizophrenia spectrum.
Revista de Psiquiatria Clínica, 36, 5, 182-9, 2009
<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol36/n5/pdfs/197.pdf>
241. Olfson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E :
Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia.
J Clin Psychiatry, 66, 3, 331-338, 2005
242. Orazio C, Bortolotti F, Monteleone P:
Gli psicofarmaci e la funzionalità sessuale nella pratica clinica.
<http://www.psychiatryonline.it/ital/riviste/quaderni/orazio.htm>
243. Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization):
ICD-10
Masson, 1996
244. Patterson WM:
Fluoxetine-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 54, 71, 1993
245. Penovich PE:
The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function.
Epilepsia, 41, (suppl. 2), S53–S61, 2000
246. Perez V, Canas F, Tafalla M:
A 12-month, open-label, comparative study of quetiapine and risperidone in the acute and long-term treatment of schizophrenia.
Int Clin Psychopharmacol, 23, 138–149, 2008
247. Perlis RH, Laje G, Smoller JW, Fava M, Rush AJ, McMahon FJ:
Genetic and Clinical Predictors of Sexual Dysfunction in Citalopram-Treated Depressed Patients
Neuropsychopharmacology, 34, 1819–1828, 2009
248. Peuskens J:

- Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicentre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry*, 166, 712–726, 1995
249. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M:
Sexual dysfunction: the unspoken side effect of antipsychotics
Eur Psychiatry, 13, (suppl 1), 23s-30s, 1998
250. Philipp M, Kohnen R, Benkert O:
A comparison study of moclobemide and doxepin in major depression with special reference to effects on sexual dysfunction.
Int Clin Psychopharmacol., 7, (3-4), 149-53, 1993
251. Piazza LA, Markowitz JC, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Miller NL, Adler D:
Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressants: a pilot study.
Am J Psychiatry, 154, 1757-1759, 1997
252. Pollack MH, Reiter S, Hammerness P:
Genitourinary and sexual adverse effects of psychotropic medication.
Int. J. Psychiatry Med., 22, 305–327, 1992
253. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR:
Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder.
Arch Gen Psychiatry, 60, 7, 681-690, 2003
254. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabisigh R, Miloslavsky M, Kell S:
Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials.
Lancet, 368 (9539), 929-937, 2006
255. Reeves RR, Kimble R:
Prolonged erections associated with ziprasidone treatment: a case report.
J Clin Psychiatry, 64, 1, 97-8, 2003
256. Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, Masco HL, Mendels J:
Antidepressant efficacy of sertraline: a doubleblind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression.
J Clin Psychiatry, **51 (Suppl B)**, 18–27, 1990
257. Rettenbacher MA, Hofer A, Ebenbichler C, Baumgartner S, Edlinger M, Engl J, Kaser S, Kemmler G, Malik P, Tschoner A, Fleischhacker WW:
Prolactin Levels and Sexual Adverse Effects in Patients With Schizophrenia During Antipsychotic Treatment.
J Clin Psychopharmacol., 30, 6, 711-715, 2010

258. Rosen RC:
Prevalence of Antidepressant-Associated Erectile Dysfunction
J Clin Psychiatry, 64, suppl 10, 5-10, 2003
259. Rosen RC, Lane RM, Menza M:
Effects of SSRIs on sexual function: a critical review.
J Clin Psychopharmacol., 19, (1), 67-85, 1999
260. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C:
A survey of sexual side effects among severely mentally ill patients taking psychotropic medications: impact on compliance.
J Sex Marital Ther., 29, (4), 289-296, 2003
261. Rossi A, Vita A, Tiradritti P, Romeo F:
Assessment of clinical and metabolic status, and subjective well-being, in schizophrenic patients switched from typical and atypical antipsychotics to ziprasidone.
Int Clin Psychopharmacol, 23, 4, 216-22, 2008
262. Rosso C., Furlan P. M.:
La terapia psicosessuologica e psicofarmacologica dell'eiaculazione precoce.
Riv Sessuol, 22, 3, 267-279, 1998
263. Rothschild AJ:
Sexual side effects of antidepressants.
J Clin Psychiatry, 61, (suppl 11), 28-36, 2000
264. Rouillon F :
Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients.
Int. Clin. Psychopharmacol, 21 (Suppl. 1), S31–35, 2006
265. Rowland DL, Tai WL, Brummett K, Slob AK:
Predicting responsiveness to the treatment of rapid ejaculation with 25 mg clomipramine as needed.
Int J Impot Res, 16, 354-357, 2004
266. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton KKE:
Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication.
The Cochrane Library, Issue 1, 21 Jan 2009.
DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub2.
267. Safarinejad MR:
Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study.
Clin Neuropharmacol, 29, (5), 243-52, 2006
268. Saferinejad MR:
Safety and efficacy of escitalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study.
J Clin Psychopharmacol., 27, 5, 444-450, 2006

269. Safarinejad MR:
The effects of the adjunctive bupropion on male sexual dysfunction induced by a selective serotonin reuptake inhibitor: a double-blind placebo-controlled and randomized study
B J U International, 11 febb. 2010
doi:10.1111/j.1464-410X.2009.09154.x
270. Safarinejad MR:
Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study
J Psychopharmacol, 25, 3, 370-378, 2011
271. Saferinejad MR, Hosseini SY:
Safety and efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study.
Int J Impot Res, 18, (2), 164-169, 2006
272. Safarinejad MR, Hosseini SY, Asgari MA, Dadkhah F, Taghva A:
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of bupropion for treating hypoactive sexual desire disorder in ovulating women
B J U International, 11 febb. 2010
doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09208.x
273. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Ibanez A, Diaz M, Vicente F, Pelegrin C, Vinas R, Arias F, Carrasco JL, Ferrando L:
Assessment of sexual functioning in depressed patients treated with mirtazapine: a naturalistic 6-month study.
Hum Psychopharmacol., 20, 6, 435-440, 2005
274. Schweitzer I, Maguire K, Ng C:
Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2009; 43:795-808
275. Segraves RT:
Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation.
Arch Gen Psychiatry, 46, 275-284, 1989
276. Segraves RT.
Antidepressant-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 59, (suppl. 4), 48-54, 1998
277. Segraves RT, Croft H, Kavoussi R, Ascher JA, Batey SR, Foster VJ, Bolden-Watson C, Metz A:
Bupropion sustained release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in non depressed women.
J of Sex and Marital Therapy, 27, 303-316, 2001
278. Segraves RT, Saran A, Segraves K, Maguire E:
Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study.
J Sex Marital Ther, 19, 3, 198-200, 1993

279. Serretti A, Chiesa A :
Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis.
J Clin Psychopharmacol, 29, 3, 259-66, 2009
280. Serretti A, Chiesa A :
Antidepressivi e disfunzione sessuale: epidemiologia, meccanismi e strategie di trattamento.
Giorn Ital Psicopatol, 16, 104- 113, 2010
281. Serretti A, Chiesa A :
A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics.
International Clinical Psychopharmacology, 26, 3, 130-140, 2011
DOI: 10.1097/YIC.0b013e328341e434
282. Serretti A, Chiesa A :
Sexual Side Effects of Pharmacological Treatment of Psychiatric Diseases.
Nature, 89, 1, 142- 147, 2011
283. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, Bull SA, Tesfaye F, Rothman M:
Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine.
B J U Int, 102, (7), 824-8, 2008
284. Smith DM, Levitte SS:
Association of fluoxetine and return of sexual potency in three elderly man.
J Clin Psychiatry, 54, 317-319, 1999
285. Smith S, Wheeler MJ, Murray R, O'Keane V:
The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.
J Clin Psychopharmacol, 22, 109-114, 2002
286. Smith SM:
The impact of hyperprolactinaemia on sexual function in patients with psychosis.
J Psychopharmacol, 22, (2 suppl.), 63-9, 2008
287. Smith SM, O'Keane V, Murray R:
Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication.
Br J Psychiatry, 181, 49-55, 2002
288. Stahl SM:
Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications (third edition).
Cambridge University Press, 2008
289. Sthal SM:
The psychopharmacology of sex, Part 1: Neurotransmitters and the 3 phases of the human sexual response.
J Clin Psychiatry, 62, 2, 80-81, 2001
290. Sthal SM:

- The psychopharmacology of sex, Part 2: Effects of drugs on the 3 phases of the human sexual response.
J Clin Psychiatry, 62, 3, 147-148, 2001
291. St. Lawrence JS, Madakasira S:
Evaluation and treatment of premature ejaculation: a critical review.
Comprehensive Psychiatry, 22, 1, 77- 97, 1992
292. Stimmel GL, Gutierrez MA:
Sexual dysfunction and psychotropic medications
CNS Spectr., 11, (8 Suppl 9), 24-30, 2006
293. Strassberg DS, De Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob K :
Clomipramine in the tratment of rapid (premature) ejaculation.
J Sex Marital Ther, 25, 89-101, 1999
294. Strous RD, Kupchik M, Roitman S, Schwartz S, Gonen N, Mester R, Weizman A, Spivak B:
Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study.
Hum Psychopharmacol, 21, 4, 235-243, 2006
295. Sullivan G :
Increased libido in three man treated with trazodone.
J Clin Psychiatry, 49, 202-203, 1988
- 296. Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, Duncan S:**
Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone?
Neurology. 70, 1346-1352, 2008
297. Taylor MJ
Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: a review
Curr Psychiatry Rep., 8, (6), 431-6, 2006
298. Taylor MJ, Rudkin L, Hawton K
Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials.
J Affect Disord, 88 , (3), 241-54, 2005
299. Thase ME, Clayton AH, Haight BR, Thompson AH, Modell JG, Johnston Ja:
A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR. Sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability
J Clin Psychopharmacol., 26, (5), 482-488, 2006
300. Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, VanMeter S, Harriett AE, Wang Y:
Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials.
J Clin Psychiatry, 66: 974-981, 2005

301. Treuer T, Anders M, Bitter I, Dobre G, Pecenak J, Dyachkova Y, Harrison G, O'Mahoney J:
Effectiveness and tolerability of schizophrenia treatment in central and eastern Europe: results after 1 year from a prospective, observational study (IC- SOHO).
Int J Psychiatr Clin Pract, 10, 2, 78-90, 2006
302. Uçok A, Incensu C, Aker T, Ercoç S:
Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication.
Eur Psychiatry, 22, 328-333, 2007
303. Van Bruggen M, Van Amelsvoort T, Wouters L, Dingemans P, de Haan L, Linszen D:
Sexual dysfunction and hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone.
Psychoneuroendocrinology, 34, 989-995, 2009
304. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM:
Antidepressant Side Effects in Depression Patients Treated in a Naturalistic Setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine.
Can J Psychiatry, 47, (2), 174-80, 2002
305. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJA, Schutte AJ:
Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients.
CNS Drugs, 19, 137-146, 2005
306. Villeneuve J, Demers M, Almeras N, Proulx I, Labelle A, Bourget D, Mottard J, Roy M, Bouchard R:
Advantages of quetiapine on sexual dysfunctions: a switch study.
Schizophr Bull, 31, 572, 2005
307. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Lieberman JA:
Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol.
J Clin Psychiatry, 65, 1, 57-61, 2004
308. Wade A, Crawford GM, Angus M, Wilson R, Hamilton L:
A randomised, double-blind, 24-week study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and paroxetine in depressed patients in primary care.
Int Clin Psychopharmacol., 18, 133-141, 2003
309. Waldinger MD:
Lifelong premature ejaculation: from authority-based to evidence-based medicine.
B J U Int, 93, 201-207, 2004
310. Waldinger MD, Olivier B :
Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations.
Int Clin Psychopharmacol., 13, (Suppl 6), S27-33, 1998

311. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH:
Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.
Am J Psychiatry, 151, 1377-1379, 1994
312. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH:
Ejaculation-retarding properties of paroxetine in patients with primary premature ejaculation: a double-blind, randomized, dose-response study.
Br J Urol, 79, 592-595, 1997
313. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Oliver B:
Effect of SSRI antidepressant on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline.
J Clin Psychopharmacol, 18, 4, 274-281, 1998
314. Waldinger MD, Zwindermann AH, Olivier B:
Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, fixed-dose study with paroxetine, sertraline and nefazodone.
J Clin Psychopharmacol, 21, (3), 293-297, 2001
315. Waldinger MD, Zwindermann AH, Olivier B:
Antidepressants and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with mirtazapine and paroxetine.
J Clin Psychopharmacol, 23, 467-70, 2003
316. Waldinger MD, Zwindermann AH, Olivier B:
On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment.
Eur. Urol, 46, (4), 510-6, 2004
317. Waldinger MD, Zwindermann AH, Schweitzer DH, Olivier B:
Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis.
Int J Impot Res, 16, (4), 369-381, 2004
318. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, Hughes AR, Johnston JA, Batey SR, Lineberry CG:
Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion.
J Clin Psychiatry, 54, (12), 459-65, 1993
319. Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA, Hollister LE:
Trazodone and priapism.
J Clin Psychiatry, 48, 244-245, 1987
320. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H:
Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study.
CNS Spectr, 14, 299-313, 2009
321. Werneke U, Northey S, Bhugra D:

- Antidepressant and sexual dysfunction
Acta Psychiatr Scandinav, 114, 6, 384-397, 2006
322. Westheide J, Cohen S, Bender S, Cooper-Mahkorn D, Erfurth A, Gastpar M, Huber TJ, Maier W, Murafi A, Rothermund M, Signerski J, Sträter B, Teusch L, Weig W, Welling A, Kühn K-U:
Sexual dysfunction in psychiatric inpatients the role of antipsychotic medication.
Pharmacopsychiatry, 40, 4, 140–145, 2007
323. Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C, Bliesener N, Cooper-Mahkorn D, Creutz C, Hornung W-P, Klingmüller D, Lemke MR, Maier W, Schubert M, Sträter B, Kühn K-U:
Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone.
J Sex Med., 5, 12, 2816-26, 2008
324. Wheatley D:
Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba in sexual dysfunction due to antidepressant drugs.
Hum Psychopharmacol, 19, 545-548, 2004
325. Wieck A, Haddad M:
Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review.
Br J Psychiatry, 182, 199-204, 2003
326. Williams VSL, Baldwin DS, Hogue SL, Fehnel SE, Hollis KA, Edin HM:
Estimating the prevalence and impact of antidepressant-induced sexual dysfunction in 2 european countries: a cross-sectional patient survey.
J Clin Psychiatry, 67, 204-210, 2006
327. Williams VSL, Edin HM, Hogue SL, Fehnel SE, Baldwin DS:
Prevalence and impact of antidepressant-associated sexual dysfunction in three European countries: replication in a cross-sectional patient survey
J Psychopharmacol, 24, (4), 489-496, 2010
328. Wirshing DA, Pierre JM, Marder SR, Saunders CS, Wirshing WC:
Sexual side effects of novel antipsychotic medications.
Schizophr Res, 56, 25-30, 2002
329. Wise TN:
Sertraline as a treatment for premature ejaculation.
J Clin Psychiatry, 55, 417, 1994
330. Yeragani VK, Gershon S:
Priapism related to phenazine therapy.
N Eng J Med., 317, (2), 117-118, 1987
331. Yilmaz U, Tatlisin A, Turan H, Arman F, Ekmekcioglu O:
The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation

J Urol, 161, 1, 107-111, 1999

332. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, Paton C, Dunn G, Page E, Barnes TRE:
Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration.
Int Clin Psychopharmacol, 22, 238–243, 2007
333. Zahariou A, Papaioannou P, Karagiannis G:
The efficacy of duloxetine in the treatment of premature ejaculation
International Urology and Nephrology, 39, 115-118, 2007
334. Zajecka J:
Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 62, suppl. 3, 35-43, 2001
335. Zajecka J, Fawcett J, Schaff, M, Jeffriess H, Guy C:
The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction.
J Clin Psychiatry, 52, 66–8, 1991
336. Zajecka J, Mitchell S, Fawcett J :
Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory.
Psychopharmacol Bull., 33, 755-760, 1997
337. Zemishlany Z, Weizman A:
The impact of mental illness on sexual dysfunction.
Balon R (ed): Sexual Dysfunction. The Brain-Body Connection.
Adv Psychosom Med., 29, 89-106, 2008
338. Zourková A, Cesková E, Hadasová E, Ravcuková B:
Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity.
J Sex Marital Ther, 33, 4, 343-55, 2007
339. Zourková A, Hadasová E:
Relationship between CYP 2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment.
J Sex Marital Ther., 28, 5, 451-61, 2002
340. Apantaku-Olajide T, Gibbons P, Higgins A:
Drug-induced sexual dysfunction and mental health patients' attitude to psychotropic medications
Sexual & Relationship Therapy, 26, 2, 145-55, 2011
341. Assalian P, Margolese HC:
Treatment of Antidepressant-Induced Sexual Side Effects.
J Sex Marital Ther, 22, 3, 218-224, 1996
342. Balon R:
The Effects of Antidepressants on Human Sexuality: Diagnosis and Management.
Update 2004

Primary Psichiatria,
available on line at: http://www.primarypsychiatry.com/asp/article_pf.aspx?articleid=684

343. Bhuvanewar CG, Baldessarini RJ, Harsh VL, Alpert JE:
Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs.
CNS Drugs, 23, 12, 1003-1021, 2009
344. Byerly MJ, Nakonezny PA, Fisher R, Magouirk B, Rush AJ:
An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder.
Schizophr Res, 31, 81, 2-3, 311-6, 2006
- 345.** Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ:
Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double-blind pilot trial.
Psychiatry Research, 159, 1-2, 115–120, 2008
346. Chebili S, Abaoub A, Mezouane B, Le Goff JF:
Antidepressants and sexual stimulation: the correlation.
Encephale, 24, 3, 180-4, 1998
- 347.** Cohen S, Kühn KU, Sträter B, Scherbaum N, Weig W:
Adverse side-effect on sexual function caused by psychotropic drugs and psychotropic substances.
Nervenarzt, 81, 1129-1139, 2010
- 348.** Herman JB, Brotman AW, Pollack MH, Falk WE, Biederman J, Rosenbaum JF:
Fluoxetine-induced sexual dysfunction.
J Clin Psychiatry, 51, 25-27, 1990
349. Howes OD, Wheeler MJ, Pilowsky LS, Landau S, Murray RM, Smith S:
Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder.
J Clin Psychiatry, 68, 3, 361-7, 2007
350. Konarzewska B, Wolczyński S, Szulc A, Galińska B, Poplawska R, Waszkiewicz N:
Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia.
Psychoneuroendocrinology, 34, 1, 129-39, 2009
351. Labbate LA, Lare SB:
Sexual dysfunction in male psychiatric outpatients: validity of the Massachusetts General Hospital Sexual Functioning Questionnaire.
Psychoter Psychosom, 70, 221-225, 2001
352. Madhusoodanan S, Parida S, Jimenez C:
Hyperprolactinemia associated with psychotropics. A review.
Hum Psychopharmacol Clin Exp, 25, 281-297, 2010

353. Ramasubbu R:
Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression.
J Psychiatry Neurosci, 24, 1, 45-50, 1999
354. Rico-Villademoros F, Calandre EP:
Antipsychotic-induced sexual dysfunction and the strength of the evidence.
J Clin Psychiatry, 66, 8, 1075-1075, 2005
355. Segraves T:
Antidepressant-induced orgasm disorder.
J Sex Marital Ther, 21, 3, 192-201, 1995
356. Soreca I, Fagiolini A:
Psicofarmaci e disfunzioni sessuali: meccanismi, prevalenza e gestione clinica.
Riv. Sperim di Freniatria, CXXX, 1, 103-122, 2006
357. Tardieu S, Micallef J, Bonierbale M, Frauger E, Lançon C, Blin O:
Sexual behaviour in schizophrenic patients: the impact of antipsychotics
Encephale, 32, (5 Pt 1), 697-704, 2006