

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210824

Seksuelle bivirkninger ved SSRI

Cecilie Lybeck Hutter¹ & Annamaria Giraldi^{1, 2}

1) Sexologisk Klinik, Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2022;184:V11210824

HOVEDBUDSKABER

- SSRI-præparater har en høj hyppighed af seksuelle bivirkninger.
- Forud for ordination bør behandleren aktivt tematisere og informere patienten grundigt om muligheden for seksuelle bivirkninger for bl.a. at mindske risikoen for lav adhærens til behandlingen.
- Ved seksuelle bivirkninger til gene for patienten kan medicinjusteringer, præparatskift og tillægsbehandling med bupropion eller fosfodiesterase-5-hæmmer forsøges.

Over 240.000 danskere er årligt i behandling med SSRI [1]. Behandlingen hjælper mange, men medfører også adskillige bivirkninger. Seksuelle bivirkninger er hyppige, men ofte oversete og undervurderede bivirkninger ved behandlingen med SSRI med stor konsekvens for både den enkeltes livskvalitet og adhærens til behandlingen. I det følgende præsenteres en oversigt over den aktuelle viden om SSRI's påvirkning af seksualiteten.

Det seksuelle respons inddeles traditionelt i tre faser: seksuel lyst, seksuel ophidselse (erektion/lubrikation) og orgasme. En seksuel dysfunktion er en seksuel udfordring, som er til gene for patienten. Dysfunktionen kan komme til udtryk som påvirkning af alle tre faser af det seksuelle respons i form af nedsat lyst, erektil dysfunktion, nedsat vaginal lubrikation og hæmmet orgasme. Dertil kommer seksuelle smerter, som kan være associeret til nedsat lubrikation [2]. Seksuelle bivirkninger defineres som utilsigtede medikamentelle påvirkninger af seksualfunktionen. Der vil ikke altid være tale om seksuel dysfunktion, men varierende grader af både ændring af seksualfunktion og den enkeltes oplevede gener herved. Ligeledes kan der være tale om forværring af et eksisterende seksuelt problem. Andre bivirkninger som træthed, kvalme og vægtøgning kan desuden indirekte være seksuelt betydende.

Hyppigheden af potentielt udredningskrævende seksuelle problemer i baggrundsbefolkningen belyses i Projekt SEXUS, hvor ca. 21% af seksuelt aktive kvinder havde oplevet mindst et seksuelt problem inden for fire uger, mens ca. 27% af seksuelt aktive mænd havde oplevet rejsningsbesvær [3]. Lidelser som depression og angst, som typisk behandles med SSRI, øger i sig selv risikoen for seksuelle problemer. Patienter med ubehandlet depression har med en prævalens på 50% en dobbelt så høj risiko for seksuel dysfunktion som raske kontroller [4]. Oftest nedsættes den seksuelle lyst, men også ophidselses- og orgasmeproblemer er hyppige [5]. Angst og OCD er associeret med nedsat seksuel nydelse og tilfredshed [6].

Seksuelle problemer underrapporteres ofte, og omfanget og konsekvensen af problemerne undervurderes hermed. Tovejstabet, hvor både patient og behandler er tilbageholdende med at bringe emnet op, spiller fortsat en stor rolle for adresseringen af seksuelle bivirkninger og seksualitet generelt [7]. Flere studier tyder på, at kun 20-40% af patienterne med seksuelle bivirkninger ved antidepressiv medicin rapporterer spontant herom, mens

tallet stiger til 60-80%, når de bliver mere struktureret adspurgt [8, 9]. Der synes dog at være en tendens til øget spontan rapportering af bivirkningerne i nyere studier, og mænd er tilsyneladende mere tilbøjelige end kvinder til at bringe emnet op med deres behandler [8].

Konsekvenserne af seksuelle bivirkninger ved SSRI-behandling kan være store. Nogle studier tyder på, at seksuelle bivirkninger er en af de primære årsager til nedsat adhærens og autoseponering af antidepressiv behandling [10]. *Montejo et al* fandt i 2019, at 22% af patienter i antidepressiv behandling overvejede at afbryde behandlingen pga. intolerable seksuelle bivirkninger [8], men det er ikke entydigt, hvor ofte dette er tilfældet med SSRI-behandling [11]. Seksuelle bivirkninger påvirker desuden patienternes livskvalitet, og i nogle tilfælde ses der forværring af de depressive symptomer [11].

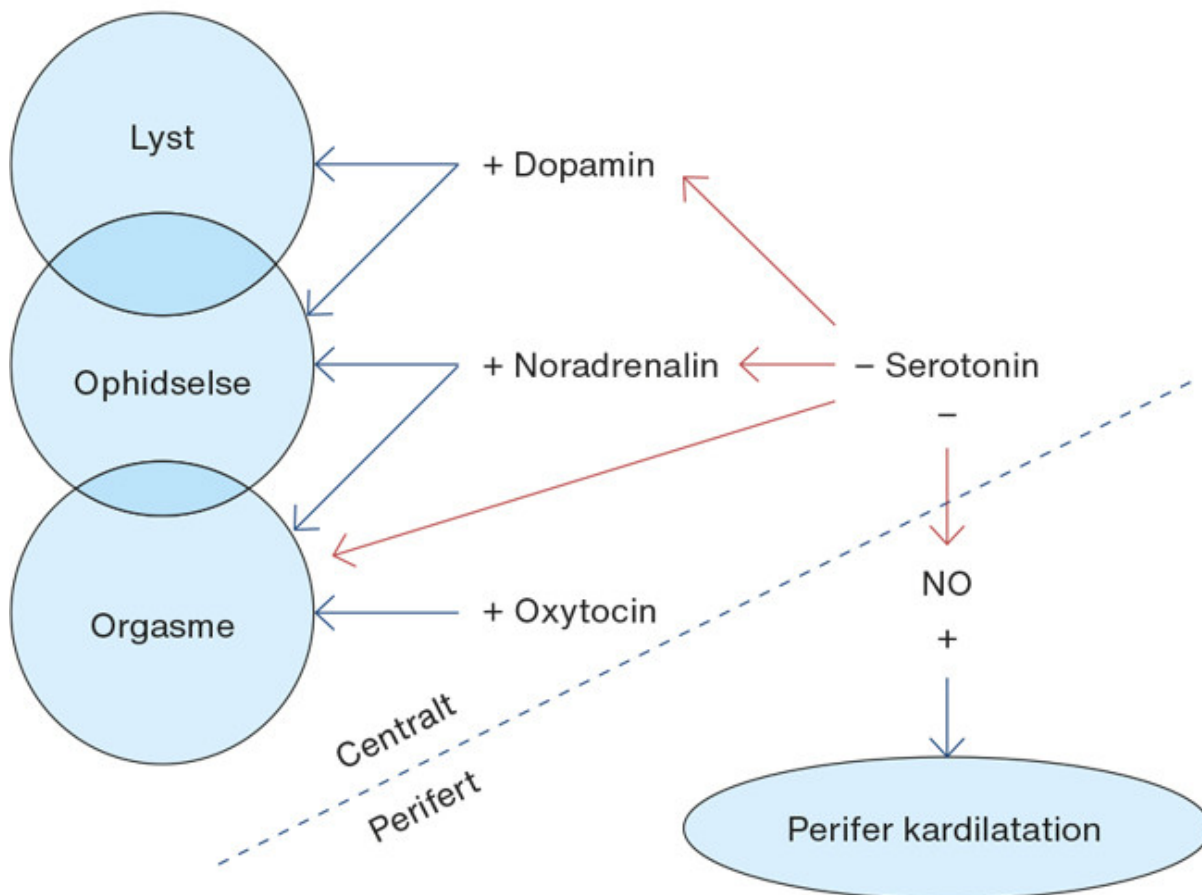
SEROTONINS PÅVIRKNING AF SEKSUALITET

Det seksuelle respons moduleres centralt af excitatoriske og inhibitoriske neurale systemer.

Excitatorisk fremmer dopamin lyst og subjektiv ophidselse, mens noradrenalin øger den seksuelle ophidselse og stimulerer orgasmen, som også fremmes af oxytocin. I det inhibitoriske system spiller serotonin en vigtig rolle ved at hæmme de dopaminerge og noradrenerge effekter på det seksuelle respons og direkte nedsætte evnen til orgasme bl.a. gennem hæmning af det spinale ejakulationscenter [12, 13]. Serotonins inhibitoriske aktivitet menes primært at være gennem aktivering af 5-HT₂-receptoren. Omvendt ses en excitatorisk effekt ved aktivering af 5-HT_{1A}-receptoren associeret til øget seksuel aktivitet og facilitering af udløsning [13, 14].

Patofysiologien for seksuelle bivirkninger ved SSRI er ikke fuldt klarlagt, men menes at bunde i en overaktivitet i det inhibitoriske system på baggrund af den øgede serotonerge aktivitet. Dertil kommer formentlig perifere effekter, f.eks. hæmmer citalopram og paroxetin begge nitrogenoxids kardilaterende effekt i det perifere kargebet, hvormed risikoen for erektil dysfunktion og nedsat lubrikation øges [15] (Figur 1).

FIGUR 1 Serotonins inhibitoriske effekt på det seksuelle respons.



OMFANG AF BIVIRKNINGER VED SSRI-BEHANDLING

SSRI er blandt de antidepressiva med flest seksuelle bivirkninger [8, 16]. Dette hænger sammen med den primært serotonerge effekt, som inhiberer seksualiteten. Estimering af omfanget af seksuelle bivirkninger varierer mellem de enkelte studier, hvilket gør det svært at tegne et entydigt billede af de enkelte præparaters seksuelle bivirkningsprofil. Generelt er hyppigheden af seksuelle bivirkninger ved SSRI og andre antidepressiva lavere i kontrollerede kliniske effektstudier end i real life-studier, hvor hyppigheden ofte overstiger de producentrapporterede seksuelle bivirkninger. Dette skyldes formentlig, at der ofte ikke spørges struktureret til seksuelle bivirkninger, og at der er en skarpt selekteret patientpopulation [17, 18]. Der er meget begrænsede data om seksuelle bivirkninger hos unge under 18 år [19]. For den voksne patientpopulation tegner det følgende billede sig.

Sertralin, citalopram og paroxetin påvirker i mange studier seksualiteten negativt hos over 70% af patienterne, mens de enkelte faser af det seksuelle respons påvirkes med en hyppighed på 50-70% ved brug af disse præparater [16]. *Reichenpfader et al* fandt eksempelvis en hyppighed for seksuel dysfunktion på 73% for citalopram, 71% for paroxetin og 63% for sertralin [18]. *Montejo et al* rapporterer i et større tværnsnitsstudie om en hyppighed på hhv. 88%, 84% og 80% for samme præparater [8]. Escitalopram og fluvoxamin giver seksuelle bivirkninger hos 10-50%. Fluvoxamin påvirker især lyst- og ophidselsesfasen med rejsnings- og

lubrikationsproblemer til følge, mens escitalopram primært hæmmer orgasmefunktionen [14, 16] (Tabel 1).

TABEL 1 Seksuelle bivirkninger ved SSRI inddelt efter faser i det seksuelle respons^a og til andre antidepressiva^a [11, 14-16].

	Nedsat lyst	Ophidselses- problem: rejsnings-/ lubrikations- besvær	Hæmmet orgasme	Nedsat seksuel tilfredshed, alle faser
<i>SSRI</i>				
Citalopram	++++	++++	+++(+)	+++++
Escitalopram	+(+)	+	++(+)	+++
Fluoxetin	+++	+++(+)	+++	++++
Fluvoxamin	++	++	+	++(+)
Paroxetin	++++	++++	++++	+++++
Sertralin	++++	+++(+)	+++(+)	+++++
<i>Andre antidepressiva</i>				
<i>SNRI:</i>				
Duloxetin	++	++	+	+++
Venlafaxin	++++	++++	+++(+)	+++++
<i>NaSSA:</i>				
Mirtazapin	+(+)	+(+)	+(+)	++
<i>TCA:</i>				
Amitriptylin	+++	+++	+++++	++++
Nortriptylin	++	++	++(+)	+++
Imipramin	++	++	++	+++
Clomipramin	+++	+++	+++++	++++
<i>Melatoninagonist:</i>				
Agomelatin	P	P	P	P
<i>Multimodal:</i>				
Vortioxetin	P(+)	P(+)	P(+)	P(+)
Bupropion ^b	P	P	P	P
<i>NARI:</i>				
Reboxetin	+(+)	++	+	++

NARI = noradrenalingenoptagelseshæmmer; NaSSA = hæmmere af adrenerge receptorer; SNRI = serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmer; SSRI = selektive serotoningenoptagelseshæmmer; TCA = tricykliske antidepressiva.

+ = under 10% bivirkninger; ++ = 10-30% bivirkninger; +++ = 30-50% bivirkninger; ++++ = 50-70% bivirkninger; +++++ = 70-100% bivirkninger; P ≈ placebo.

a) Baseret på bedste estimat ved standarddosering.

b) Registreret til rygestop i Danmark.

Herudover er der i kasuistikker beskrevet bivirkninger i form af nedsat genital følsomhed og ændret smerteoplevelse. Hos mænd ses i sjældne tilfælde priapisme, og for kvinder er der i forbindelse med påbegyndelse eller seponering af SSRI-behandling eksempler på symptomer på persistent genital arousal disorder (PGAD) [20], en generende tilstand med konstant genital ophidselsesfølelse og eventuelt ufrivillig orgasme uden seksuel lystfølelse.

Der er generelt en dosis-respons-sammenhæng mellem dosis af SSRI og sværhedsgraden af seksuelle bivirkninger, men der er stor interindividuel variation i tærskeldosis for udvikling af bivirkninger [21].

Risikoen for seksuelle bivirkninger synes at stige med alderen og sværhedsgraden af depression [8]. Ligeledes er visse genotyper af både 5-HT_{2A}-receptoren og serotoningenoptagelsestransporteren associeret med en øget risiko for seksuelle bivirkninger [22].

HÅNTERING AF SEKSUELLE BIVIRKNINGER

Inden påbegyndelse af behandling med SSRI informeres patienten om risikoen for seksuelle bivirkninger. I den forbindelse bør eventuelle præeksisterende seksuelle dysfunktioner og seksualfunktionens betydning for patienten klarlægges. Således dannes også et indtryk af grundlidelsens bidrag til det seksuelle problem.

Seksuelle bivirkninger indtræder typisk før den antidepressive effekt. For 10-20% svinder bivirkningerne spontant inden for de første måneder, men seks måneder efter behandlingsstart er yderligere spontan bedring usandsynlig [21].

Følgende ordinationsændringer kan forsøges, men bør aldrig være på bekostning af den primære behandlingseffekt (Tabel 2).

TABEL 2 Håndtering ved behandlingsstart og generelle strategier for seksuelle bivirkninger [20, 21].

Ved behandlingsstart

Grundig information om forventet virkning og mulige seksuelle bivirkninger

Generelle strategier

Afvent spontan bedring: maks. 3-6 mdr.

Dosisreduktion

Substitution til antidepressiva med potentielt færre seksuelle bivirkninger^a

Sexologisk rådgivning og psykoedukation

Behandling af eventuel komorbiditet og livsstilsændringer med fokus på KRAM-faktorer

a) Præparatskift bør altid ske under hensyntagen til den primære behandlingseffekt og under tæt opfølgning.

Dosisreduktion vil i mange tilfælde bedre de seksuelle bivirkninger, men muligheden begrænses af risikoen for nedsat behandlingseffekt.

Såkaldte drug holidays kan i nogle tilfælde afhjælpe problemer med hæmmet orgasme. Her pauseres eller halveres dosis af SSRI-behandlingen i 1-2 dage inden planlagt seksuel aktivitet. Det er dog ikke muligt med fluoxetin pga. lang halveringstid. Der vil være risiko for forværring af depressive symptomer og mulighed for, at der opstår seponeringssymptomer [4, 21].

Præparatskift til et antidepressivpræparat med en mere gunstig bivirkningsprofil er en mulighed, men bør altid ske under hensyn til behandlingseffekt af den grundlæggende lidelse (Tabel 1). I mange tilfælde vil substitution med et mindre serotonergt præparat have størst effekt på de seksuelle bivirkninger. Inden for SSRI-gruppen kan

skift til escitalopram ofte lindrer de seksuelle bivirkninger [23], medmindre hæmmet orgasme er det primære problem, hvor fluvoxamin kan være en mulighed [21]. Flere studier har vist lindring af SSRI-induceret seksuel dysfunktion og uændret terapeutisk respons på depression i remission af præparatskift fra citalopram, sertralin og paroxetin til både escitalopram og vortioxetin. Vortioxetin synes at have mest gunstig effekt på seksualfunktionen, men har til gengæld højere hyppighed af andre bivirkninger som kvalme [23, 24]. Agomelatin har ligeledes en gunstig profil i forhold til seksuelle bivirkninger og har i flere sammenlignede studier vist sig at give langt færre seksuelle bivirkninger end SSRI [21], men så vidt vides, foreligger der ikke overkrydsningsstudier med SSRI-præparater.

Tillægsbehandling med bupropion kan ofte bedre seksuelle bivirkninger ved SSRI, men er i Danmark kun godkendt til rygestopbehandling [25]. Fosfodiesterase (PDE)-5-hæmmere har en gunstig effekt på SSRI-induceret erektil dysfunktion hos mænd [26] og kan muligvis bedre orgasmefunktionen for kvinder i SSRI-behandling [27] (Tabel 3).

TABEL 3 Symptomspecifikke strategier for seksuelle bivirkninger [20, 21, 23-28].

Symptom	Præparatskift	Tillægsbehandling
Nedsat lyst	Skift til præparat med mere gunstig bivirkningsprofil, f.eks. vortioxetin el. agomelatin	Fysisk aktivitet før seksuel aktivitet Tillæg af bupropion, off-label
Erektil dysfunktion	Skift til præparat med mere gunstig bivirkningsprofil, f.eks. vortioxetin, agomelatin el. escitalopram hvis SSRI foretrækkes	Tillæg af PDE-5-hæmmer
Nedsat vaginal lubrikation	Skift til præparat med mere gunstig bivirkningsprofil, f.eks. vortioxetin, agomelatin el. escitalopram hvis SSRI foretrækkes	Vaginale lubrikationsmidler
Hæmmet orgasme	Skift til præparat med mere gunstig bivirkningsprofil, f.eks. vortioxetin, agomelatin el. fluvoxamin	Drug holidays ekskl. fluoxetin Kvinder: tillæg af PDE-5-hæmmer, off-label

PDE = fosfodiesterase; SSRI = selektiv serotoningenoptagelseshæmmer.

Nonfarmakologiske tiltag

Fysisk aktivitet umiddelbart før seksuel aktivitet er i et enkelt studie vist at øge seksuel lyst ved SSRI-behandling [28]. For kvinder med ophidselsesproblemer og smerter ved samleje kan lubrikationsmidler anvendes.

Information og rådgivning om bl.a. ændring af seksuelle vaner og fokus på intimitet og nærvær frem for præstation og samleje anbefales i alle tilfælde, og særligt når længerevarende seksuelle bivirkninger ikke kan undgås af hensyn til grundlidelsen (Tabel 2).

POST-SSRI-SYNDROM

Enkelte patienter oplever vedvarende seksuel dysfunktion efter seponering af SSRI-behandling. Incidensen af fænomenet er ukendt, men formentlig lav, og viden herom er baseret på kasuistikker. Nedsat genital sensibilitet er det centrale symptom og kan tilsyneladende opstå kort efter første SSRI-dosis. Herudover er de hyppigste symptomer nedsat seksuel lyst, erektil dysfunktion, nedsat lubrikation, begrænset eller manglende orgasmeoplevelse, præmatur ejakulation og nedsat sensibilitet af brystvorter. Symptomerne opstår under SSRI-

behandlingen og forværres i nogle tilfælde yderligere, når behandlingen seponeres [29]. Der kan være fluktuationer i sværhedsgraden af symptomerne, og en del af patienterne oplever spontan remission med tiden, men syndromet kan persistere i flere år [30]. Der er stor variation i præsentationen af syndromet og endnu ingen klare diagnostiske kriterier. Ætiologien til problemet er omdiskuteret. Teorier for den underliggende patofysiologi inkluderer bl.a. en epigenetisk nedregulering af 5-HT_{1A}-receptoren, serotonerg neurotoksicitet med aksonal skade, hormonelle ændringer i både det centrale og perifere nervesystem gennem interaktion med dopamin, testosteron og oxytocin og forstyrrelse af transiente receptorpotentiale kanaler med betydning for hudens sensibilitet [29].

Der er endnu ingen effektiv behandling af syndromet. Kognitiv adfærdsterapi og sexologisk rådgivning kan dog ofte bedre coping og lindre symptomerne [29].

I 2019 blev syndromet anerkendt af European Medicines Agency, som anbefaler, at alle patienter inden påbegyndelse af SSRI-behandling informeres om risikoen for behandlingsudløst persisterende seksuel dysfunktion [30].

KONKLUSION

SSRI-præparater har som gruppe et stort omfang af seksuelle bivirkninger gennem serotonerge mekanismer. De hyppigste bivirkninger er nedsat lyst, nedsat ophidselse, hæmmet orgasme og seksuelle smerter. Escitalopram har i gruppen af SSRI tilsyneladende den mest favorable bivirkningsprofil i forhold til seksuel lyst og ophidselse, mens orgasmefunktionen synes mindst udsat ved fluvoxaminbehandling. Ved håndtering af bivirkningerne er information, adressering og basal rådgivning om præparaternes påvirkning af seksualiteten vigtige, men ofte oversete faktorer.

Intolerable seksuelle bivirkninger øger risikoen for dårlig adhærens. Bivirkningerne kan imødegås med dosisreduktion, drug holidays eller præparatskift. Alternativt er der mulighed for tillægsbehandling med bupropion eller PDE-5-hæmmer.

Korrespondance *Cecilie Lybeck Hutters*. E-mail: ceciliehutters@gmail.com

Antaget 24. februar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 4. april 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V11210824

SUMMARY

Sexual side effects from treatment with SSRI

Cecilie Lybeck Hutters & Annamaria Giraldi

Ugeskr Læger 2022;184:V11210824

Treatment with SSRI have a high frequency of treatment of emergent sexual dysfunction. The mechanism is thought to be through serotonergic inhibition of the sexual response. More than 70% of patients treated with sertraline, citalopram or paroxetine experience sexual side effects, while escitalopram and fluvoxamine yield the lowest degree of sexual dysfunction within the group. This review suggests management strategies including

dose reduction, change of medication and add-on treatment. A small group of patients experience post-SSRI dysfunction, in which sexual dysfunction persists after treatment termination.

REFERENCER

1. Sundhedsdatastyrelsen. MEDSTAT.DK, 2021. <http://www.medstat.dk/> (15. okt 2021).
2. Lewis R, Fugl-Meyer KS, Corona G et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1598-1607.
3. Frisch M, Moseholm E, Andersson M et al. Sex i Danmark. Nøgletal Fra projekt SEXUS 2017-2018, 2019. https://files.projektsexus.dk/2019-10-26_SEXUS-rapport_2017-2018.pdf (15. okt 2021).
4. Montejo AL, Montejo L, Baldwin DS. The impact of severe mental disorders and psychotropic medications on sexual health and its implications for clinical management. *World Psychiatry.* 2018;17(1):3-11.
5. Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):157-164.
6. Vanwesenbeeck I, Ten Have M, de Graaf R. Associations between common mental disorders and sexual dissatisfaction in the general population. *Br J Psychiatry.* 2014;205(2):151-7.
7. Ribeiro S, Alarcão V, Simões R et al. General practitioners' procedures for sexual history taking and treating sexual dysfunction in primary care. *J Sex Med.* 2014;11(2):386-93.
8. Montejo A, Calama J, Rico-Villademoros F et al. A real-world study on antidepressant-associated sexual dysfunction in 2144 outpatients: The salsex i study. *Arch Sex Behav.* 2019;48(3):923-33.
9. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA et al. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 3:10-21.
10. Ashton AK, Jamerson BD, Weinstein WL et al. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005;66(2):96-106.
11. Baldwin DS, Manson C, Nowak M. Impact of antidepressant drugs on sexual function and satisfaction. *CNS Drugs.* 2015;29(11):905-913.
12. Serretti A, Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(1):142-7.
13. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *J Sex Med.* 2009;6(6):1506-33.
14. La Torre A, Giupponi G, Duffy D et al. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review – Part i: antidepressants. *Pharmacopsychiatry.* 2013;46(5):191-9.
15. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):259-66.
16. Lew-Starowicz M, Giraldi A. Impact of psychotropic medications on sexual functioning. I: Lew-Starowicz, M, Giraldi, A, Tillmann H, red. *Psychiatry and sexual medicine, a comprehensive guide for clinical practitioners.* Springer, 2021:353-372.
17. Gordijn R, Teichert M, Nicolai MPJ et al. Adverse drug reactions on sexual functioning: a systematic overview. *Drug Discov Today.* 2019;24(3):890-7.
18. Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan L et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf.* 2014;37(1):19-31.
19. Scharko AM. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction in adolescents: a review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(9):1071-9.
20. Higgins A, Nash M, Lynch AM. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf.* 2010;2(1):141-50.
21. Montejo A, Prieto N, de Alarcón R et al. Management strategies for antidepressant-related sexual dysfunction: a clinical Approach. *J Clin Med.* 2019;8(10):1640.
22. Oz MD, Baskak B, Uckun Z et al. Association between serotonin 2a receptor (htr2a), serotonin transporter (slc6a4) and brain-derived neurotrophic factor (bdnf) gene polymorphisms and citalopram/sertraline induced sexual dysfunction in mdd

- patients. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(3):443-50.
23. Jacobsen PL, Nomikos GG, Zhong W et al. Clinical implications of directly switching antidepressants in well-treated depressed patients with treatment-emergent sexual dysfunction: a comparison between vortioxetine and escitalopram. *CNS Spectr.* 2020;25(1):50-63.
 24. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2015;12(10):2036-48.
 25. Pereira VM, Arias-Carrión O, Machado S et al. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(6):1079-88.
 26. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ et al. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;289(1):56-64.
 27. Nurnberg HG, Hensley PL, Heiman JR et al. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(4):395-404.
 28. Lorenz TA, Meston CM. Exercise improves sexual function in women taking antidepressants: results from a randomized crossover trial. *Depress Anxiety.* 2014;31(3):188-95.
 29. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-ssri sexual dysfunction: a literature review. *Sex Med Rev.* 2018;6(1):29-34.
 30. Reisman Y. Post-ssri sexual dysfunction. *BMJ.* 2020;368:m754.