



โรคซึมเศร้า การใช้ยาแก้ซึมเศร้า และภาวะบกพร่องทางเพศ

สรยุทธ วาสิกนันนท์ พบ. *

บทคัดย่อ

ภาวะบกพร่องทางเพศ เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยทั้งในกลุ่มประชากรทั่วไป และในผู้ป่วยจิตเวช โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคซึมเศร้า กลไกของการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศเกี่ยวข้องกับระบบการทำงานของสารนำสื่อประสาทหลายระบบ ทั้งระบบ serotonergic, dopaminergic, norepinephrenergic, และ cholinergic ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของระบบสารนำสื่อประสาทเหล่านี้ อาจเกิดจากโรคของผู้ป่วย หรือเป็นผลจากการรักษาด้วยยากก็ได้ ยาแก้ซึมเศร้า โดยเฉพาะในกลุ่ม SSRI มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงนี้ได้สูง ภาวะบกพร่องทางเพศอาจทำให้เกิดผลกระทบต่อความร่วมมือในการรักษา รวมทั้งอาจมีผลกระทบต่อความภูมิใจในตนเองของผู้ป่วย ความสัมพันธ์ในครอบครัว และคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยอีกด้วย การสอบถามอาการตามแบบสอบถาม ASEX สามารถใช้ในทางคลินิกโดยใช้เวลาไม่มากและช่วยให้สามารถตรวจพบผลข้างเคียงนี้ได้ดี การป้องกันและดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้าอาจทำได้ตั้งแต่ การเลือกชนิดของยาแก้ซึมเศร้าที่เหมาะสมการปรับขนาดยา หรือการเปลี่ยนชนิดของยา การหยุดยาในบางวัน รวมทั้งการให้ยาช่วยลดอาการภาวะบกพร่องทางเพศควบคู่ไปกับยาแก้ซึมเศร้า ก็อาจช่วยบรรเทาปัญหาเหล่านี้ของผู้ป่วยลงได้

คำสำคัญ ภาวะบกพร่องทางเพศ, โรคซึมเศร้า, ยาแก้ซึมเศร้า, แบบสอบถาม ASEX

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2551; 53(2): 207-219

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หาดใหญ่ สงขลา 90110



Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction

*Sorayut Vasiknanonte M.D. **

Abstract

Sexual dysfunction is a condition that commonly occurs in both the general population and psychiatric patients, especially those who suffer depression. Several neurotransmitter systems, such as serotonergic, dopaminergic, norepinephreinergeric, and cholinergic systems are involved in the sexual function. Disturbances in the systems may be due to patient illness or adverse effects from antidepressant treatment. Those depressed patients who are treated with SSRIs have a high risk of developing sexual dysfunction. Sexual dysfunction may effect the treatment compliance, the patients' self-esteem, the family relationship, and their quality of life. The ASEX questionnaire is easy to use in clinical practice and can help detect sexual dysfunction problems effectively. Prevention and management of this problem includes using antidepressants which have a low risk for sexual problems, adjusting the dosage, using a drug holiday regimen, and additionally prescribing some medications that improve sexual function.

Keywords: Sexual dysfunction, Major depression, Antidepressant, ASEX questionnaire

J Psychiatr Assoc Thailand 2008; 53(2): 207-219

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90110, Thailand.

บทนำ

ภาวะบกพร่องทางเพศ (sexual dysfunction) เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยในกลุ่มประชากรทั่วไป โดยพบได้ถึงร้อยละ 31 ในประชากรเพศชาย และร้อยละ 43 ในประชากรหญิง¹ ซึ่งภาวะบกพร่องทางเพศนี้อาจเกิดขึ้นในขั้นตอนใดขั้นตอนหนึ่งของวงจรการตอบสนองทางเพศ (sexual response cycle)² เช่น ในขั้นตอนความต้องการ (desire) อาจมีความต้องการทางเพศลดลง ในขั้นตอนตื่นตัว (excitement) อาจมีการตอบสนองทางสรีรวิทยาต่อการตื่นตัวทางเพศลดลง ในขั้นตอน orgasm อาจไม่มีการถึงจุดสุดยอด หรือมีการหลั่ง (ejaculation) ช้า/เร็วผิดปกติในเพศชาย และในขั้นตอนสุดท้าย (resolution) อาจไม่รู้สึกผ่อนคลายหลัง orgasm หรือมีอาการปวดหัวหลังร่วมเพศ (postcoital headache) ภาวะบกพร่องทางเพศเหล่านี้เป็นความผิดปกติของกระบวนการทางจิตใจและ/หรือสรีรวิทยาของการทำงานทางเพศ (sexual functioning)³ ประมาณร้อยละ 20 ของประชากรทั่วไปในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่ามีความต้องการทางเพศต่ำผิดปกติ (hypoactive sexual desire disorder)² จากการสำรวจในประชากรทั่วไปเพศชายที่มีอายุระหว่าง 40-70 ปี ประมาณร้อยละ 52 พบว่ามีอาการอวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) ในระดับน้อยถึงปานกลาง และร้อยละ 10 ที่มีอาการรุนแรง (total absence of erection)⁴ โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศมีได้หลายสาเหตุ ทั้งสภาวะสุขภาพทั่วไปของแต่ละคน การมีโรคเบาหวาน โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคระบบทางเดินปัสสาวะ โรคทางจิตเวช หรือโรคเรื้อรังอื่นๆ รวมทั้งสภาวะทางสังคม⁵

ภาวะบกพร่องทางเพศกับโรคซึมเศร้า

การมีความสนใจในกิจกรรมที่เคยชอบลดลงอย่างมาก (diminished interest or pleasure in all, almost all activities) เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยข้อหนึ่งของโรคซึมเศร้า

(major depressive episode) ซึ่งรวมถึงอาการหมดความสนใจทางเพศ (loss of sexual interest) อีกทั้งการไม่มีอารมณ์เพศ (loss of libido) ก็เป็นอาการข้อหนึ่ง (ข้อ 14) ของภาวะซึมเศร้าที่วัดโดย Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)² ดังนั้นพบภาวะบกพร่องทางเพศจึงน่าจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ซึ่ง Casper RC และคณะ⁶ พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้า (Major depression disorder) และโรคอารมณ์แปรปรวนที่มีภาวะอารมณ์ซึมเศร้า (Bipolar disondepnsive episode) มีความสนใจทางเพศลดลงถึงร้อยละ 72 และ 77 ตามลำดับ Kennedy SH และคณะ⁷ พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร่าก่อนได้รับการรักษา ร้อยละ 40-50 มีความสนใจทางเพศลดลง ร้อยละ 15-20 จะมีความลำบากของการหลั่ง (ejaculatory) หรือ orgasm Araujo AB และคณะ⁸ พบว่าในผู้ป่วยชายที่เป็นโรคซึมเศร่าจะมีความเสี่ยงสูงถึง 1.82 เท่า สำหรับภาวะบกพร่องทางเพศ ชนิดอวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคซึมเศร่า และอัตราการเกิดอวัยวะเพศไม่แข็งตัวจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการซึมเศร่า

ยาแก้ซึมเศร้าและการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศ

นอกจากตัวโรคซึมเศร้าเองสัมพันธ์กับภาวะบกพร่องทางเพศ ยาแก้ซึมเศร้าหลายขนานที่ใช้รักษาในปัจจุบัน ก็อาจทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศเป็นผลข้างเคียงได้ ซึ่ง Montejo AL และคณะ⁹ ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะบกพร่องทางเพศมาก่อนและได้รับยาแก้ซึมเศร้าชนิดต่างๆ พบว่า โดยรวมผู้ป่วยร้อยละ 59.1 (ผู้ป่วยชาย ร้อยละ 62.4 และหญิงร้อยละ 56.9) เกิดภาวะบกพร่องทางเพศขึ้นหลังการรักษา ซึ่งอัตราการเกิดผลข้างเคียงจะแตกต่างกันตามชนิดของยา (ตารางที่ 1)

ในขณะที่การศึกษาของ Clayton AH และคณะ¹⁰ ที่พบอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจาก

ยาแก้ซึมเศร้าต่ำกว่า คือเพียงร้อยละ 7-30 ทั้งนี้ อาจเกิดจากการใช้ขนาดยาต่อวันต่ำกว่าโดยผู้ป่วยที่ได้รับ bupropion จะมีอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศต่ำที่สุดคือร้อยละ 7 (ตารางที่ 1) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ William VS และคณะ¹¹ ที่รายงานการสำรวจในปี ค.ศ. 2006 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้า

ในประเทศสหราชอาณาจักร และประเทศฝรั่งเศส โดยใช้แบบสำรวจ Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) พบอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศ ผู้ป่วยชายร้อยละ 34.2 และหญิงร้อยละ 32.5 เกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากการใช้ยาแก้ซึมเศร้า

ตารางที่ 1 อัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้า แยกตามชนิดของยา

ชื่อยา	Montejo AL และคณะ ⁹ ร้อยละ, (ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน)	Clayton AH และคณะ ¹⁰ ร้อยละ, (ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน)
Citalopram	72.7 (28.7 มก./วัน)	30 (24.9 มก./วัน)
Paroxetine	70.7 (23.4 มก./วัน)	27 (23.3 มก./วัน)
Venlafaxine	67.3 (159.5มก./วัน)	30 (114.9 มก./วัน)
Sertraline	62.9 (90.4 มก./วัน)	27 (81.4 มก./วัน)
Fluvoxamine	62.3 (115.7 มก./วัน)	
Fluoxetine	57.7 (24.5 มก./วัน)	24 (25.5 มก./วัน)
Mirtazapine	24.4 (37.7 มก./วัน)	
Nefazodone	8.0 (324.6 มก./วัน)	
Amineptine	6.9 (187.2 มก./วัน)	
Moclobemide	3.9 (265.6 มก./วัน)	
Bupropion		7 (273.7 มก./วัน)

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าในหลายสถาบัน (prospective, multicenter) ของ Montejo-Gonzalez AL และคณะ¹² พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SSRIs จะเกิดอาการไม่มีอารมณ์เพศ (loss of libido) ร้อยละ 40-58 เกิดการหลังหรือ orgasm ช้า (delayed ejaculation/orgasm) ร้อยละ 46-59 และไม่มี orgasm ร้อยละ 31-48 จากการทบทวนวรรณกรรมของ Gregorian RS และคณะ¹³ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) จะเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากการรักษาร้อยละ 30-60 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าชนิด mirtazapine ก็อาจเกิดผลข้างเคียงนี้ได้ในอัตราต่ำกว่า ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ

ยาแก้ซึมเศร้าชนิด bupropion หรือ nefazodone จะเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก (ต่ำกว่าร้อยละ 10) ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม SSRIs หรือ venlafaxine XR จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศ สูงเป็น 4-6 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา bupropion¹⁰ เช่นเดียวกับรายงานของ Bonierbale M และคณะ¹⁴ ที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้าชนิด tianeptine จะมีอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SSRIs หรือ TCAs (tricyclic antidepressants)

ยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ block reuptake ทั้ง serotonin และ norepinephrine อย่าง duloxetine นั้น

จากการศึกษาพบว่า แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน (double-blind, randomized controlled trial) โดย Delgado PL และคณะ¹⁵ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับการรักษาด้วย duloxetine เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ paroxetine และยาหลอก (placebo) พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศสูงกว่ายาหลอก แต่อัตราการเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยที่ได้ duloxetine จะต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้ paroxetine อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนยาแก้มิซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ block reuptake เฉพาะ norepinephrine อย่าง reboxetine ที่ Clayton AH และคณะ¹⁶ ที่ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้านเปรียบเทียบผลข้างเคียงภาวะบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยที่ได้ reboxetine เปรียบเทียบกับ fluoxetine และยาหลอก พบว่า ผลทางด้านเพศในผู้ป่วยที่ได้ reboxetine ไม่ต่างจากยาหลอก แต่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้ fluoxetine อย่างมีนัยสำคัญ

การเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากยากลุ่ม SSRIs พบว่าจะสัมพันธ์เฉพาะกับการมี orgasm ซ้ำลง และมีคุณภาพของ orgasm ลดลง^{17,18} Segraves RT และคณะ¹⁹ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับการรักษาด้วย sertraline เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ bupropion พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย sertraline ตั้งแต่ 50 มก./วัน สามารถพบภาวะบกพร่องทางเพศได้ตั้งแต่วันที่ 7 หลังได้รับยา เช่นเดียวกับ Dunn JA และคณะ²⁰ พบว่าผู้ที่ได้รับ paroxetine ในขนาด 20 มก./วัน จะสามารถพบภาวะบกพร่องทางเพศได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ ตั้งแต่วันที่ 8 หลังได้รับยา

ยาอื่นที่อาจมีการใช้ร่วมในการรักษา เช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่อาจได้รับยารักษาโรคจิตชนิด dopamine receptor antagonist ร่วมด้วย ก็อาจทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศเพิ่มขึ้นด้วย Smith SM และคณะ²¹ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตรุ่นแรก (conventional

antipsychotics) ร้อยละ 45 เกิดภาวะบกพร่องทางเพศ ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบเพียงร้อยละ 17 โดยภาวะบกพร่องทางเพศที่เกิดในเพศชายสามารถเกิดผลข้างเคียงได้แม้จะมีระดับฮอร์โมน prolactin ในซีรัมปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยหญิงภาวะบกพร่องทางเพศจะสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมน prolactin ในซีรัมที่สูง ส่วน Bobes J และคณะ²² ได้ศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิตรุ่นแรก เช่น haloperidol กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิตรุ่นสอง (atypical antipsychotics) เช่น risperidone, olanzapine, และ quetiapine พบอัตราการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยที่ได้รับยา risperidone, haloperidol, olanzapine ร้อยละ 43.2, 38.1, 35.3 ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา quetiapine จะพบผลข้างเคียงเพียงร้อยละ 18.2

สำหรับยากคลายกังวล (anxiolytics) ที่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอาจได้รับร่วมในการรักษา พบว่ามีผลต่อภาวะบกพร่องทางเพศได้น้อยและไม่มียาออกฤทธิ์เฉพาะ²³ แต่ Fossey MD และ Hamner MB²⁴ ได้ศึกษาในผู้ป่วย post-traumatic stress disorder เพศชาย 100 รายที่ได้รับยา benzodiazepines ในขนาดสูง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ clonazepam ในขนาด 3.4 +/- 1.6 มก./วัน ร้อยละ 42.9 เกิดภาวะบกพร่องทางเพศ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ diazepam (ขนาด 52.1 +/- 29.7 มก./วัน) alprazolam (ขนาด 5.2 +/- 2.8 มก./วัน) และ lorazepam (ขนาด 3.8 +/- 2.4 มก./วัน) ต่างไม่พบภาวะบกพร่องทางเพศ

กลไกที่ทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศ

กลไกที่ทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศอาจสัมพันธ์กับสารนำสื่อประสาททั้งระบบ serotonin, dopamine และ norepinephrine ในสัตว์ทดลองการกระตุ้น 5-HT_{1A} receptors จะทำให้สัตว์ตื่นตัวทางเพศและหลังได้ง่ายขึ้น ในขณะที่กระตุ้น 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} และ

5-HT₃ receptors จะยับยั้งการตื่นตัวทางเพศและการหลั่ง²⁵ ซึ่ง Brill M²⁶ ได้สรุปกลไกทางชีวเคมีของกลุ่มยาที่มีผลต่อภาวะบกพร่องทางเพศ (ตารางที่ 2) ผลที่ยับยั้งอารมณ์และพฤติกรรมทางเพศ อาจเกิดขึ้นจากการกระตุ้น 5-HT_{2A} และ 5-HT_{2C} post-synaptic receptors ซึ่งภาวะบกพร่องทางเพศจากยากลุ่ม SSRIs (โดยเฉพาะการหลั่งน้ำในผู้ชาย และการไม่มี orgasm ในผู้หญิง) อาจเกิดจากการที่ serotonin ถูกยับยั้งการดูดกลับเซลล์ประสาท ทำให้มีเหลือที่จะจับกับ post-synaptic receptors ได้มาก และเมื่อเสริมยาที่ออกฤทธิ์เป็น 5-HT₂ antagonist อย่าง cyproheptidine ก็อาจสามารถลดอาการข้างเคียงนี้ได้^{11, 26} การกระตุ้น 5-HT receptor ยังอาจยับยั้งการทำงานของ nitric oxide และลดความรู้สึกที่อวัยวะเพศ (genital sensation) ได้ด้วย²⁷

ส่วนระบบ dopamine ของคนเราจะมีผลต่อการเกิดแรงจูงใจ (motivation) ให้เกิดพฤติกรรมทางเพศ, การมีความต้องการทางเพศ (libido) การตื่นตัวทางเพศ (psychological arousal) และการแข็งตัวของอวัยวะเพศ (erection) ในขณะที่ระบบ norepinephrine จะกระตุ้นการตื่นตัวทางเพศ (sexual arousal) และเกิด vasocongestion^{28, 29} ซึ่งผลของระบบ dopamine และ norepinephrine ต่อการทำงานทางเพศ (sexual functioning)

สามารถใช้อธิบายในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีความต้องการทางเพศและการตื่นตัวทางเพศลดลง เนื่องจากการที่การทำงานของทั้ง 2 ระบบนี้ในสมองลดลง²⁸ อีกทั้งการเพิ่มการทำงานของระบบ serotonin (เช่น จากยากลุ่ม SSRIs) จะทำให้การทำงานของระบบ dopamine ลดลงอีกด้วย²⁹

ยารักษาอาการซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ block reuptake ทั้ง serotonin และ norepinephrine อย่าง duloxetine จึงเกิดภาวะบกพร่องทางเพศ น้อยกว่ายากลุ่ม SSRIs¹⁵ และยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ block reuptake เฉพาะ norepinephrine อย่าง roboxetine จึงไม่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าว¹⁶

ส่วนระบบ cholinergic พบว่าเส้นประสาทที่ใช้ระบบ cholinergic จะทำหน้าที่ช่วยเพิ่มกระแสเลือดเข้าสู่กล้ามเนื้อของอวัยวะเพศชาย (corpora cavernosa)²⁹ การปิดกั้น peripheral alpha adrenergic และ cholinergic receptors ในระบบอวัยวะเพศและทางเดินปัสสาวะ (genitourinary tract) จะทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศได้⁹ ดังนั้นยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ anticholinergic และ/หรือ ยับยั้ง alpha-1 adrenergic มาก อย่างยาในกลุ่ม TCAs ก็จะมีผลต่อภาวะบกพร่องทางเพศได้เช่นกัน^{2, 9}

ตารางที่ 2 กลไกทางชีวเคมีของกลุ่มยาที่มีผลต่อภาวะบกพร่องทางเพศ²⁶

กลุ่มยา	ผลข้างเคียงทางเพศ
Dopamine agonist	Enhance sexual functioning
Dopamine antagonist	Impair sexual functioning
SSRIs	Diminish sexual functioning
Serotonin (5-HT) antagonists	Improve sexual functioning
Alpha-2 receptor antagonists (เช่น yohimbine)	Aids in arousal an orgasm by increase norepinephrine
Nitric Oxide	Leads to engorgement of erectile tissue in men, increase blood flow to clitoris and vulva

การตรวจหาภาวะบกพร่องทางเพศ

ภาวะบกพร่องทางเพศที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจรู้สึกอายที่จะบอกถึงอาการของตน ในขณะที่แพทย์เองก็อาจรู้สึกลำบากใจที่จะถามถึงอาการทางเพศของผู้ป่วย ซึ่ง Montejo-Gonzalez AL และคณะ¹² ได้รายงานในปี ค.ศ. 1997 ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม SSRIs เพียงร้อยละ 14 ที่บอกแพทย์เองว่าเกิดภาวะบกพร่องทางเพศ ในขณะที่เมื่อถูกสอบถามอาการโดยตรงจากแพทย์ จะบอกว่าเกิดผลข้างเคียงถึงร้อยละ 58 เช่นเดียวกับรายงานของ Bonierbale M และคณะ¹⁴ ที่สำรวจในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในชุมชน ประเทศฝรั่งเศส พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 35 บอกแพทย์เองว่ามีภาวะบกพร่องทางเพศ แต่เมื่อแพทย์ถามอาการทางเพศตามแบบสอบถาม ASEX กลับพบภาวะบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยถึงร้อยละ 69

แบบสอบถาม Arizona Sexual Experience Scale หรือ ASEX พัฒนาขึ้นโดย McGahuey CA และคณะ³⁰ ซึ่งประกอบด้วยคำถาม 5 ด้านหลักที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมทางเพศในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา (ตารางที่ 3) ได้แก่ ความต้องการทางเพศ, การตื่นตัวของอารมณ์ทางเพศ การตื่นตัว/พร้อมของอวัยวะเพศ ความสามารถ

ถึง orgasm และความพึงพอใจต่อ orgasm โดยแต่ละข้อมีตัวเลือก 6 ระดับ (คะแนน 1 ถึง 6) ทั้งหมดมีค่าคะแนนได้ตั้งแต่ 5 ถึง 30 ผู้ที่มีค่าตั้งแต่ 19 คะแนนขึ้นไปจะจัดว่ามีภาวะบกพร่องทางเพศ ซึ่งแบบสอบถามนี้ได้รับการยอมรับและมีการใช้มากในงานวิจัย^{11, 14, 15, 31} สามารถสอบถามผู้ป่วยโดยใช้เวลาไม่มาก แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีผู้แปลแบบสอบถามนี้เป็นภาษาไทย

แบบสอบถามที่มีการใช้ตรวจหาภาวะบกพร่องทางเพศอีกชนิดหนึ่ง คือ Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) ซึ่งพัฒนาโดย Clayton AH และคณะ³² เป็นแบบสอบถามที่มีโครงสร้างคำถาม (structured interview/questionnaire) มีจำนวนคำถาม 36 ข้อ ใช้ตรวจหาการเปลี่ยนแปลงการทำงานทางเพศ จากโรคหรือจากผลข้างเคียงของยา โดยมีการใช้แบบสอบถามนี้ในหลายการศึกษา^{10, 20} แบบสอบถามนี้ได้ถูกแปลเป็นภาษาสเปน และได้ได้รับการทดสอบความเที่ยง (validity) โดย Bobes J และคณะ³³ แต่เนื่องจากจำนวนข้อคำถามในแบบสอบถามมีมาก ทำให้อาจต้องใช้เวลาตรวจมาก ซึ่งต่อมา Keller A และคณะ³⁴ ได้ปรับแบบสอบถามให้สั้นลงเหลือ 14 ข้อ และเรียกแบบสอบถามนี้ว่า CSFQ-14

ตารางที่ 3 แบบสอบถาม Arizona Sexual Experience Scale

1. How strong is your sex drive ?

1. extremely strong 2. very strong 3. somewhat strong 4. somewhat weak 5. very weak 6. no sex drive

2. How easily are you sexually aroused ?

1. extremely easily 2. very easily 3. somewhat easily 4. somewhat difficulty 5. very difficulty 6. never

3 a. (สำหรับผู้ชาย) Can you easily get and keep an erection ?

1. extremely easily 2. very easily 3. somewhat easily 4. somewhat difficulty 5. very difficulty 6. never

3b. (สำหรับผู้หญิง) How easily does your vagina become moist ?

1. extremely easily 2. very easily 3. somewhat easily 4. somewhat difficulty 5. very difficulty 6. never

4. How easily can you reach orgasm ?

1. extremely easily 2. very easily 3. somewhat easily 4. somewhat difficulty 5. very difficulty 6. never

5. Are your orgasms satisfying ?

1. extremely satisfying 2. very satisfying 3. somewhat satisfying 4. somewhat unsatisfying

5. extremely unsatisfying 6. never achieve orgasm

Total score =

นอกจากนี้ยังมีแบบสอบถาม Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRsexDQ) ซึ่งพัฒนาขึ้นโดย Montejo AL และคณะ⁹ เพื่อตรวจหาการเปลี่ยนแปลงการทำงานด้านเพศจากการใช้ยาทางจิตเวช เป็นแบบสอบถามที่มีโครงสร้างคำถาม ใช้การสัมภาษณ์ทางคลินิก (clinical interview) ประกอบด้วยคำถาม 7 ข้อ ในปัจจุบันยังไม่มีการใช้ในงานวิจัยมากนัก

ผลกระทบจากภาวะบกพร่องทางเพศ

ผลกระทบจากภาวะบกพร่องทางเพศต่อการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า จากการศึกษารายงานของ Montejo AL และคณะ⁹ พบว่า มีผู้ป่วยที่สามารถทนกับผลข้างเคียงนี้ได้ดี ร้อยละ 27.2 พอจะทนกับผลข้างเคียงได้ ร้อยละ 34.5 และที่ไม่สามารถยอมรับผลข้างเคียงได้ ร้อยละ 38.3 จากการศึกษารายงานของ Ferguson JM และคณะ³⁵ พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ได้รับการรักษาด้วย sertraline ร้อยละ 15.15 หยุดการรักษาโดยมีสาเหตุจากภาวะบกพร่องทางเพศ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ nefazodone เพียงร้อยละ 2.56 หยุดการรักษาด้วยสาเหตุเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากการรักษา ผู้ป่วยชายร้อยละ 41.7 และหญิงร้อยละ 15.4 ยอมรับว่าเคยหยุดยาระหว่างการรักษาเองบางช่วงเนื่องจากผลข้างเคียงนี้³⁶ ซึ่งจะเห็นว่าการเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจากยาน่าจะมีผลต่อความร่วมมือ (compliance) ในการรักษาของผู้ป่วย

จากการศึกษาของ William VSL และคณะ¹¹ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้า พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 61 มีภาวะบกพร่องทางเพศ (มีค่าคะแนน ASEX เท่ากับหรือมากกว่า 19) ผู้ป่วยร้อยละ 11.5-14.8 เมื่อถูกถามถึงความพึงพอใจทางเพศของตน ใน 3 เดือนที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 11.5-14.8 จะตอบว่า “ไม่มีความสุขเลย” และเมื่อผู้ป่วยถูกถามถึงความพึงพอใจของคู่ครอง (partner) ต่อพฤติกรรมทางเพศของผู้ป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 23.8-25.2 ตอบว่า

“ไม่พึงพอใจมาก” ถึง “ไม่พึงพอใจอย่างยิ่ง” ผู้ป่วยร้อยละ 18.7-24.5 ให้คำตอบว่าภาวะบกพร่องทางเพศมีผลต่อความสัมพันธ์กับคู่ครองในระดับพอสมควรถึงมาก ผู้ป่วยร้อยละ 16.6-19.5 ให้คำตอบว่าภาวะบกพร่องทางเพศมีผลต่อความภูมิใจในตนเอง (self-esteem) ในระดับพอสมควรถึงมาก และผู้ป่วยร้อยละ 18.4-21.9 ให้คำตอบว่าภาวะบกพร่องทางเพศมีผลต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมในระดับพอสมควรถึงมาก ดังนั้นการที่มีภาวะบกพร่องทางเพศจากการรักษา ก็น่าจะมีผลกระทบต่อความภูมิใจในใจตนเอง ความสัมพันธ์ในครอบครัว และคุณภาพชีวิตโดยรวมด้วย

การดูแลรักษาภาวะบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้า

ภาวะบกพร่องทางเพศในผู้ป่วยจากยาแก้ซึมเศร้า ในเวลา 6 เดือนผู้ป่วยสามารถหายได้เองเพียงร้อยละ 5.8 และผู้ป่วยร้อยละ 81.4 จะมีอาการคงที่ 12 แม้ในการศึกษาต่อมาโดย Montejo AL และคณะ⁹ จะพบว่า ในเวลา 6 เดือนผู้ป่วยสามารถหายได้เองเพิ่มเป็นร้อยละ 9.7 มีอาการดีขึ้นบ้าง, ร้อยละ 11.2 และยังมีอาการไม่ดีขึ้น ร้อยละ 79.1 ดังนั้นการรอให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นเองเมื่อเกิดภาวะบกพร่องทางเพศจึงไม่น่าจะเหมาะสมในทางปฏิบัติ^{9, 28} มีหลายวิธีที่อาจช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้น ซึ่งได้แก่

1. การปรับลดขนาดยา เนื่องจากภาวะบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้าสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ ดังนั้นเฉพาะผู้ป่วยที่อาการซึมเศร้าตอบสนองต่อยาได้ดีแล้ว อาจค่อยๆ ลดขนาดยาลงเพื่อลดอาการข้างเคียง แต่วิธีนี้ทั้งแพทย์และผู้ป่วยควรระวังฝ้าสังเกตอาการซึมเศร้ากำเริบด้วย²⁸

2. การหยุดยาบางวัน (drug holiday) ในกรณีที่มีอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยตอบสนองต่อยาได้ดีแล้ว อาจแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยา 1-2 วัน หรือ 1-2 มื้อ ก่อนช่วงที่คิดว่าจะมีกิจกรรมทางเพศ เช่น ในวันหยุด

สุดสัปดาห์ วิธีนี้อาจมีปัญหาสำหรับยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์ยาวมากเช่น fluoxetine ก็อาจไม่ลดอาการข้างเคียงลงได้ ส่วนยาแก้ซึมเศร้าที่ออกฤทธิ์สั้นอย่าง paroxetine ก็อาจเกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) เช่น วิงเวียน คลงเคลง ปวดศีรษะ วิดกกังวลได้ อีกทั้งการอนุญาตให้ผู้ป่วยหยุดยาบางวันก็อาจทำให้ผู้ป่วยหยุดยาเพื่อเลี่ยงภาวะบกพร่องทางเพศนานกว่าที่แนะนำจะทำให้เกิดการกำเริบของโรคซึมเศร้าได้^{26, 28}

3. การสับเปลี่ยนยา เนื่องจากยาแก้ซึมเศร้าแต่ละชนิดทำให้เกิดผลข้างเคียงในอัตราที่ต่างกัน ซึ่งถ้าผู้ป่วยใช้ยาที่มีอัตราการเกิดผลข้างเคียงสูง เช่นยาในกลุ่ม SSRIs ก็อาจลองเปลี่ยนเป็นยาที่ออกฤทธิ์ไม่เฉพาะต่อระบบ serotonin เช่น nefazodone, mirtazapine หรือ duloxetine ที่มีอัตราการเกิดผลข้าง

เคียงต่ำกว่า^{9,15} หรืออาจเปลี่ยนเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่างออกไป เช่น moclobemide ซึ่งเป็น reversible MAO inhibitor, tianeptine ที่ออกฤทธิ์เป็น serotonin reuptake accelerator, amineptine หรือ bupropion ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง dopamine reuptake อย่างอ่อน ซึ่งต่างก็จัดว่าเป็นยาที่ทำให้เกิดภาวะบกพร่องทางเพศน้อยมาก^{9,10,25} โดยเฉพาะ bupropion SR (sustained release) ซึ่งเป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่พบว่าในขนาดยา 150-400 มก./วัน มีประสิทธิภาพลดอาการซึมเศร้าได้เทียบเท่ากับ fluoxetine ในขนาด 20-60 มก./วัน ตั้งแต่ช่วง 2-8 สัปดาห์ แต่มีผลข้างเคียงภาวะบกพร่องทางเพศน้อยกว่า³⁷

4. การให้ยาช่วยลดอาการ มียาหลายขนานที่มีการใช้เป็นประจำเพื่อลดอาการภาวะบกพร่องทางเพศ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ยาที่ใช้ลดอาการบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้า²⁶

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดยาเริ่มต้น	ความเสี่ยง
Bupropion	increase dopaminergic tone	75 มก. 1-2 ชม ก่อนร่วมเพศ	hypertension, increase seizure risk
Methylphenidate	increase dopaminergic tone	5-10 มก. ใช้ ก่อนร่วมเพศ	overstimulation, potential abuse
Cyproheptadine	antagonist 5-HT receptors	4-12 มก. ใช้ ก่อนร่วมเพศ	sedation, dry mouth, may decrease antidepressant effect
Yohimbine	increase norepinephrine outflow	5.4-10.8 มก. ใช้ ก่อนร่วมเพศ	increase anxiety, hypertension, not studies in women
Sildenafil	increase nitric oxide	50 มก. ใช้ ก่อนร่วมเพศ	hypotension, other cardiovascular side effects
Bethanecol	increase cholinergic tone	25-50 มก. ใช้ ก่อนร่วมเพศ	diarrhea, autonomic side effects, many medical contraindications

Crenshaw TL และคณะ³⁸ ได้ศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้านเพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของ bupropion ในขนาด 225-450 มก./วัน กับยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในการรักษา ภาวะบกพร่องทางเพศ พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Clayton AH³⁹ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ bupropion SR ขนาด 150 มก. ให้กินเช้า-เย็น กับ ยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในการรักษาภาวะบกพร่อง ทางเพศที่เกิดจากผลข้างเคียงของยากลุ่ม SSRI พบว่าผู้ป่วยที่ได้ bupropion SR จะมีความต้องการ ทางเพศดีกว่า และมีความถี่ของกิจกรรมทางเพศ บ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม ที่ได้ยาหลอก แต่ของ DeBattista C และคณะ⁴⁰ เพื่อ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ bupropion SR ขนาด 150 มก. ให้กินตอนเช้ามือเดียว กับยาหลอกเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาภาวะบกพร่องทางเพศที่เกิดจาก ผลข้างเคียงของยากลุ่ม SSRI กลับพบว่า bupropion SR สามารถลดภาวะบกพร่องทางเพศโดยรวม (เมื่อวัด โดยแบบสอบถาม ASEX) ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก

Nurnberg HG และคณะ⁴¹ ได้ทำการศึกษา แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม และปกปิดสองด้าน เพื่อ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ sildenafil ในขนาด 50-100 มก. ให้กินก่อนมีกิจกรรมทางเพศเป็นเวลา 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก ในการรักษา ภาวะบกพร่องทางเพศที่เกิดจากผลข้างเคียงของยา กลุ่ม SSRI พบว่า sildenafil มีประสิทธิภาพช่วย การตื่นตัวทางเพศ การแข็งตัวของอวัยวะเพศ การหลั่ง และการเกิด orgasm ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับ methylphenidate มีเพียงรายงานผู้ป่วย ที่กินยานี้ว่าสามารถช่วยลดภาวะบกพร่องทางเพศที่ เกิดจากผลข้างเคียงของยากลุ่ม SSRI ได้⁴² เช่นเดียวกับ yohimbine ที่มีเพียงการศึกษาแบบเปิด (open trial) ที่พบว่า yohimbine สามารถลดภาวะบกพร่องทางเพศ

ในผู้ป่วยที่ใช้ fluoxetine⁴³ ส่วน cyproheptadine และ bethanecol แม้จะมีกรกล่าวถึงในการทบทวนวรรณกรรม ของยาที่ช่วยลดภาวะบกพร่องทางเพศ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน

สรุป

ภาวะบกพร่องทางเพศเป็นกลุ่มอาการที่ ประกอบด้วยความบกพร่องด้าน ความต้องการทางเพศ การตื่นตัวของอารมณ์ทางเพศ การตื่นตัวหรือความพร้อม ของอวัยวะเพศ รวมทั้ง ความสามารถถึง orgasm กลุ่ม อาการนี้พบได้บ่อยทั้งในกลุ่มประชากรทั่วไป และ ในผู้ป่วยจิตเวช โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคซึมเศร้า กลไกของ การเกิดภาวะบกพร่องทางเพศเกี่ยวข้องกับระบบ การทำงานของสารนำสื่อประสาทหลายระบบ ทั้งระบบ serotonergic, dopaminergic, norepinephrenic, และ cholinergic ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของระบบสารนำ สื่อประสาทเหล่านี้ อาจเกิดจากโรคของผู้ป่วย หรือ เป็นผลจากการรักษาด้วยยากก็ได้ ยาแก้ซึมเศร้า โดยเฉพาะในกลุ่ม SSRI ที่แม้จะได้รับการยอมรับ และมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคซึมเศร้า แต่ก็มี ความเสี่ยงที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้สูง ภาวะบกพร่อง ทางเพศเป็นกลุ่มอาการข้างเคียงที่ผู้ป่วยมักจะไม่แจ้ง ให้แพทย์ผู้รักษาทราบ โดยแพทย์เองก็อาจลำบากใจ ในการสอบถามอาการเหล่านี้จากผู้ป่วย ซึ่งการเกิด ผลข้างเคียงอาจทำให้เกิดผลกระทบต่อความร่วมมือ ในการรักษา รวมทั้งอาจมีผลกระทบต่อความภูมิใจ ในตนเองของผู้ป่วย ความสัมพันธ์ในครอบครัว และ คุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วยด้วย การสอบถามอาการ ตามแบบสอบถาม เช่น ASEX ซึ่งน่าจะใช้เวลาไม่มาก ในทางคลินิกและช่วยให้สามารถตรวจพบผลข้างเคียง ได้ดีกว่าที่จะรอให้ผู้ป่วยบอกเอง การป้องกันและดูแล รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องทางเพศจากยาแก้ซึมเศร้า อาจทำได้ตั้งแต่การเลือก ใช้ชนิดของยาแก้ซึมเศร้า การปรับขนาดยาหรือการเปลี่ยนชนิดของยา การหยุดยา

ในบางวัน รวมทั้งการให้ยาช่วยลดอาการภาวะบกพร่องทางเพศควบคู่ไปกับยาแก้ซึมเศร้า ก็อาจช่วยบรรเทาปัญหาเหล่านี้ของผู้ป่วยลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281:537-44.
2. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of psychiatry*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007; 314-696.
3. Montgomery SA, Baldwin DS, Riley A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 2002; 69:119-40.
4. Nurnberg HG. Erectile dysfunction and comorbid depression: prevalence, treatment strategies, and associated medical conditions. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 10):3-4.
5. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1:35-9.
6. Casper RC, Redmond DE Jr, Katz MM, Schaffer CB, Davis JM, Koslow SH. Somatic symptoms in primary affective disorder. Presence and relationship to the classification of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1098-104.
7. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord* 1999; 56:201-8.
8. Araujo AB, Durante R, Feldman HA, Goldstein I, McKinlay JB. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Psychosom Med* 1998; 60:458-65.
9. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. for the Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. 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. Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:357-66.
11. Williams VS, 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* 2006; 67:204-10.
12. Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, Ledesma A, Bousoño M, Calcedo A, et al. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23:176-94.
13. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1577-89.

14. Bonierbale M, Lançon C, Tignol J. The ELIXIR study: evaluation of sexual dysfunction in 4557 depressed patients in France. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:114-24.
15. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:686-92.
16. 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* 2003; 18:151-6.
17. Labbate LA, Grimes J, Hines A, Oleshansky MA, Arana GW. Sexual dysfunction induced by serotonin reuptake antidepressants. *J Sex Marital Ther*. 1998; 24:3-12.
18. Labbate LA, Grimes JB, Arana GW. Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1998; 43:904-7.
19. Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, Batey SR, Johnston JA, Donahue R, et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:122-8.
20. Dunn JA, Arakawa R, Geist JH, Clayton AH. Assessing the onset of antidepressant-induced sexual dysfunction using interactive voice response technology. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:525-32.
21. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2002; 181:49-55.
22. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, Hernandez G, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther* 2003; 29:125-47.
23. Gitlin MJ. Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:406-13.
24. Fossey MD, Hamner MB. Clonazepam-related sexual dysfunction in male veterans with PTSD. *Anxiety* 1994-1995; 1:233-6.
25. Labbate LA, Croft HA, Oleshansky MA. Antidepressant-related erectile dysfunction: management via avoidance, switching antidepressants, antidotes, and adaptation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 10):11-9.
26. Brill M. Antidepressants and sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 2005;31:257-62.
27. Clayton AH. Sexual function and dysfunction in women. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26:673-82.
28. Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(Suppl 6):33-7
29. Rosen RC, Marin H. Prevalence of Antidepressant-Associated Erectile Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 10):5-10.

30. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000; 26:25-40.
31. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:159-69.
32. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:731-45.
33. Bobes J, Gonzalez MP, Rico-Villandemoros F, Bascaran MT, Sarasa P, Clayton A. Validation of the Spanish version of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ). *J Sex Marital Ther* 2000; 26:119-31.
34. Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther* 2006; 32:43-52.
35. Ferguson JM, Shrivastava RK, Stahl SM, Hartford JT, Borian F, Ieni J, et al. Reemergence of sexual dysfunction in patients with major depressive disorder: double-blind comparison of nefazodone and sertraline. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:24-9.
36. 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* 2003; 29:289-96.
37. Coleman CC, King BR, Bolden-Watson C, Book MJ, Seagraves RT, Richard N. et al. A placebo-controlled comparison of the effects on sexual functioning of bupropion sustained release and fluoxetine. *Clin Ther* 2001; 23:1040-58.
38. Crenshaw TL, Goldberg JP, Stern WC. Pharmacologic modification of psychosexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1987; 13:239-52.
39. 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* 2004; 65:62-7.
40. DeBattista C, Solvason B, Poirier J, Kendrick E, Loraas E. A placebo-controlled, randomized, double-blind study of adjunctive bupropion sustained release in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:844-8.
41. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Jan 1; 289:56-64.
42. Bartlik BD, Kaplan P, Kaplan HS. Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin re-uptake inhibitors. *J Sex Marital Ther* 1995; 21:264-71.
43. Jacobsen FM. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:119-22.