

Marianne Sirén

# MASENNUSLÄÄKKEIDEN SEKSUAALISET HAITTAVAIKUTUKSET

Marianne Sirén  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta  
Psykiatria  
Syyslukukausi 2020

# TIIVISTELMÄ

Marianne Sirén: Masennuslääkkeiden seksuaaliset haittavaikutukset  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Ohjaaja: professori Merja Viikki  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen lisensiaatti  
Syyslukukausi 2020

---

Masennukseen sairautena liittyy seksuaalisia toimintahäiriöitä: masennuspotilaista 40–50 %:lla on raportoitu seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ja 15–20 %:lla ejakulaatio- ja orgasmivaikeuksia jo ennen lääkehoidon aloittamista. Masennuslääkkeisiin liittyy usein seksuaalisia haittavaikutuksia, jotka heikentävät potilaiden hoitoon sitoutumista ja voivat lisätä lääkehoidon aloittamiskynnystä. Seksuaalisia haittavaikutuksia ovat seksuaalisen halukkuuden väheneminen, kiihottumisvaikeudet sekä orgasmin ja siemensyöksyn vaikeutuminen. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan kaikkien masennuslääkkeiden aiheuttamia seksuaalisia haittoja. Kirjallisuushaut suoritettiin MEDLINE- ja PsycINFO-tietokannoista sekä Cochrane Librarystä. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan meta-analyysit ja satunnaistetut kaksoissokkotutkimukset vuosilta 1999–2020.

Arviot masennuslääkkeisiin liittyvien seksuaalihaittojen yleisyydestä vaihtelevat tutkimuksissa. Yleisyyteen vaikuttaa se, onko haittoja arvioitu strukturoidulla menetelmällä vai onko oletettu potilaiden kertovan niistä spontaanisti. Masennuslääkkeiden vaikutusmekanismien erojen vuoksi eri lääkkeillä ja lääkeaineryhmillä on erilainen todennäköisyys aiheuttaa seksuaalihaittoja. Yleisimpiä seksuaalihaittoja ovat seksuaalisen halukkuuden väheneminen ja orgasmivaikeudet. Erektiovaikeudet ovat haitoista harvinaisempia.

SSRI-lääkkeet aiheuttavat enemmän seksuaalisia haittoja kuin muut masennuslääkkeet. Eniten seksuaalihaittoja aiheuttavat SSRI-lääkkeistä paroksetiini, sertraliini, sitalopraami ja fluoksetiini. 70 %:lla paroksetiinin, 80 %:lla sertraliinin, 70–80 %:lla sitalopraamin ja 68–80 %:lla fluoksetiinin käyttäjistä ilmeni lääkehoitoon liittyviä seksuaalihaittoja tutkimuksesta riippuen. Essitalopraami saattaa aiheuttaa hieman vähemmän seksuaalihaittoja verrattuna paroksetiiniin, sertraliiniin, sitalopraamiin ja fluoksetiiniin. 40% essitalopraamia käyttäneistä raportoi lääkehoitoon liittyviä seksuaalihaittoja. SSRI-lääkkeistä vähiten seksuaalihaittoja aiheuttaa fluvoksamiini. 20 % fluvoksamiinin käyttäjistä raportoi seksuaalihaittoja. SNRI-lääkkeistä venlafaksiinilla on korkein riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Venlafaksiinin käyttäjistä 65–80 %:lla ilmeni lääkehoitoon liittyviä seksuaalihaittoja. Trisyklisistä lääkkeistä klomipramiini lisäsi orgasminsaamisvaikeuksia, joita esiintyi jopa 90 %:lla lääkkeen käyttäjistä. Vähiten seksuaalisia haittoja aiheuttivat mirtatsapiini, bupropioni, agomelatiini, moklobemidi ja reboksetiini, joiden aiheuttamien seksuaalihaittojen yleisyys ei eronnut lumelääkkeestä. Lumelääkkeen käyttäjistä 14 % raportoi seksuaalihaittoja. Nefatsodonilla, vilatsodonilla ja desvenlafaksiinilla ei myöskään todettu seksuaalisia haittoja lisäävää vaikutusta. Nämä lääkkeet eivät ole käytössä Suomessa. Vortioksetiini vaikutus seksuaalisiin toimintoihin on lumeentasoista annoksilla 5–10 mg/vrk.

Seksuaalisista haittavaikutuksista on tärkeää kysyä potilaalta, koska suurin osa potilaista ei spontaanisti kerro niistä. Masennukseen liittyvät seksuaaliset toimintahäiriöt voivat myös lievittyä lääkehoidon myötä, kun potilas toipuu masennuksesta. Osalla seksuaalihaitat voivat kuitenkin jatkua koko lääkehoidon ajan. Ennen masennuslääkkeen aloitusta tulisi selvittää, kärsiikö potilas seksuaalisista toimintahäiriöistä, jotta masennuslääkkeen valinnalla ei pahenneta oireita ja lisätä potilaan kärsimystä.

Avainsanat: seksuaaliset haittavaikutukset, masennus, depressio, masennuslääkkeet, SSRI

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet</b>	<b>1</b>
1.1.1 SSRI-lääkkeet	1
1.1.2 SNRI-lääkkeet	2
1.1.3 Trisykliset masennuslääkkeet	2
1.1.4 Muut masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet	3
1.1.5 Ei Suomessa käytössä olevat masennuslääkkeet	4
<b>1.2 Masennuslääkkeiden seksuaaliset hättavaikutukset</b>	<b>4</b>
1.2.1 Välittäjäainetasojen muutokset seksuaalisissa hättavaikutuksissa	4
<b>1.3 Masennuksen aiheuttamat seksuaalihatat</b>	<b>5</b>
<b>1.4 Seksuaalisten hättavaikutusten arvioinnissa käytettävät mittarit</b>	<b>6</b>
<b>1.5 Tutkimuksen tarkoitus</b>	<b>6</b>
<b>2 AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>7</b>
<b>3 TULOKSET</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Meta-analyysit</b>	<b>7</b>
3.1.1 Desvenlafaksiini	7
3.1.2 Kuinka suuret erot lääkeaineryhmien välillä on seksuaalihaittojen yleisyydessä?	9
3.1.3 Aiheuttaako bupropioni vähemmän seksuaalihaittoja kuin sitalopraami?	11
3.1.4 Bupropionin päihittää SSRI-lääkkeet vertailussa	14
<b>3.2 Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset</b>	<b>14</b>
3.2.1 Reboksetiini lisää miesten kiihottumisvaikeuksia	14
3.2.2 Onko klomipraamin ja fluoksetiinin aiheuttamien seksuaalihaittojen välillä eroa pakko-oireisilla potilailla?	17
3.2.3 Vilatsodonin ja paroksetiinin vaikutukset seksuaalisiin toimintoihin terveillä aikuisilla	18
<b>3.3 Vertailevat satunnaistetut tutkimukset</b>	<b>19</b>
3.3.1 Sitalopraami ja sertraaliini ovat tasavertaisia seksuaalihaittojen aiheuttajia	19
3.3.2 Onko mirtatsapiinin ja sertraliinin välillä eroa CSFQ-mittarilla?	20
3.3.3 Viivästynyt erektio lyhenee reboksetiinilla ja pidentyy sitapraamilla	21
3.3.4 Bupropioni vähentää seksuaalihaittoja, kun taas venlafaksiini lisää seksuaalihaittoja	21
3.3.5 Onko essitalopraamin ja paroksetiinin välillä eroa seksuaalihaittoissa?	22
3.3.6 Lisääkö bupropioni potilaiden tyytyväisyyttä seksuaalisiin toimintoihin?	23
3.3.7 Voivatko seksuaalisten hatat ohittaa pitkäaikaisseurannassa?	25
<b>3.4 Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset</b>	<b>26</b>
3.4.1 Voiko bupropioni parantaa terveiden miesten seksuaalitoimintoja?	26
3.4.2 Fluvoksamiini, sosiaalisten tilanteiden pelko ja seksuaalihaitat	27
3.4.3 Voiko bupropionilla hoitaa seksuaalihaittoja?	27
3.4.4 Paniikkihäiriön hoidossa käytetyn imipramiinin seksuaalihaitat	28
3.4.5 Vilatsodoni	29
<b>3.5 Muut tutkimukset</b>	<b>30</b>
3.5.1 Naimisissa olevien, masentuneiden intialaisten kokemat seksuaalihaitat	30
3.5.2 Onko vortiooksetiinilla vaikutusta seksuaalitoimintoihin?	31
<b>4 POHDINTA</b>	<b>32</b>
<b>4.1 Masennuksen aiheuttamat seksuaalihaitat</b>	<b>32</b>
<b>4.2 Lääkkeiden aiheuttamat seksuaalihaitat</b>	<b>33</b>
<b>4.3 Tutkimusasetelman merkitys</b>	<b>35</b>
4.3.1 Tutkimusasetelmien heikkoudet	35

4.3.2 Seksuaalihaitat jo ennen lääkkeen aloittamista	35
4.3.3 Seksuaalisen aktiivisuuden huomioiminen	36
4.3.4 Tiedonkeräysmenetelmien erot	36
4.3.5 Tutkimusten kesto ja otoskoon vaikutus	37
4.3.6 Keskeyttäneet tutkittavat	37
4.3.7 Seksuaalihaitat lumeryhmässä	38
<b>4.4 Masennuslääkehoito voi parantaa seksuaalista toimintakykyä masennusoireiden lieivityessä</b>	<b>38</b>
<b>4.5 Seksuaalisten haittojen ohittuminen ja pitkäaikaisvaikutukset</b>	<b>38</b>
<b>4.6 Masennuslääkkeiden aiheuttamien seksuaalisten haittojen hoito</b>	<b>39</b>
<b>4.7 Masennuslääkkeiden hyödyntäminen muiden seksuaalihäiriöitä aiheuttavien sairauksien hoidossa</b>	<b>39</b>
<b>4.8 Kirjallisuuskatsauksen vahvuudet ja heikkoudet</b>	<b>39</b>
<b>4.9 Tehokkaan masennuksen hoidon merkitys</b>	<b>40</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>41</b>

# 1 JOHDANTO

Suomalaisista joka viides kärsii mielenterveydenhäiriöstä. Mielenterveyspotilaat muodostavat suurimman sairasyhmän (43 %) kaikista työkyvyttömyyseläkkeen saajista. Vuonna 2017 naisista kahdeksan prosenttia ja miehistä kuusi prosenttia käytti masennuslääkettä Suomessa (1). Maailmanlaajuisesti depression esiintyvyys on 6,6 % vuodessa ja 16,2 % koko elinaikana. Naisilla masennusta esiintyy kaksi kertaa yleisemmin kuin miehillä. (2)

Masennus diagnosoidaan lääkärin haastattelussa ilmenneiden oireiden perusteella. Masennuksen ydinoireita ovat masentunut mieliala, mielihyvän/ kiinnostuksen menettäminen asioihin, jotka ovat aiemmin tuottaneet mielihyvää ja poikkeuksellinen väsymys. Lisäksi oireisiin kuuluu itseluottamuksen lasku, kohtuuttomat itsesyytökset, kuoleman ajatukset/ itsetuhoisuus, päätöksentekovaikeudet, psykomotorinen hidastuneisuus/ kiihtyneisyys, unihäiriöt sekä painonmuutokset. Diagnoosi edellyttää edellä mainituista oireista vähintään kahden ydinoireen ilmenemistä. Masennuksen vaikeusaste määritellään oireiden lukumäärän perusteella. Mikäli oireita on 4–5, potilaalla on lievä masennus. Mikäli oireita on 6–7, potilaalla on keskivaikea masennus ja kun oireita on 8–10, potilaalla on vaikea masennus. ICD-10 kriteerien mukaan masennusdiagnoosi edellyttää lisäksi, että oireet ovat kestäneet vähintään kaksi viikkoa.

Lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa hoitona voidaan käyttää masennuslääkkeitä ja vaikuttavaa psykoterapiaa yksinään tai yhtäaikaisesti. Vaikeassa ja psykoottisessa masennuksessa masennuslääkehoito on aina tarpeen. (3)

## 1.1 Masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet

### 1.1.1 SSRI-lääkkeet

Suomessa käytössä olevia selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) ovat essitalopraami, sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini (3). SSRI-lääkkeet estävät 5-HT-transportterin toimintaa ja 5-HT:n takaisinottoa presynaptiseen hermopäätteeseen. Serotoniiniselektiiviset yhdisteet imeytyvät ruuansulatuskanavasta ja jakautuvat elimistöön suhteellisen nopeasti. Suurimmat eroavaisuudet eri SSRI-lääkkeillä ovat niiden metaboliassa. Fluoksetiinin eliminaatio on kaikista hitain. Tyypillisiä haittavaikutuksia SSRI-lääkkeillä ovat ohimenevät alkuvaiheen haitat, kuten pahoinvointi, ripuli, hikoilu ja seksuaalihaitat, jotka voivat kestää koko lääkehoidon ajan. (4) Essitalopraamin hoitoannos on 10–20 mg, fluoksetiinin 20–80

mg, fluvoksamiinin 100–300 mg, paroksetiinin 20–50 mg, sertraliinin 50–200 mg ja sitalopraamin 20–40 mg (3).

### **1.1.2 SNRI-lääkkeet**

Suomessa käytössä olevia serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä (SNRI-lääkkeitä) ovat venlafaksiini ja duloksetiini. SNRI-lääkkeiden vaikutus perustuu serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estoon. Venlafaksiinin vaikutukset ovat SSRI-lääkkeidenkaltaisia pienellä annoksella ja vaikutus noradrenaliinin takaisinotto-transportteriin lisääntyy annoksen noston myötä. Duloksetiini estää voimakkaasti serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoreseptoria sekä 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreita. (4) Venlafaksiinin hoitoannos on 75–375 mg ja duloksetiinin hoitoannos on 60–120 mg (3). SNRI-lääkkeiden tavallisimpia haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, liiallinen aktiivisuus, seksuaaliset toimintahäiriöt ja väsymys (5).

### **1.1.3 Trisykliset masennuslääkkeet**

Myös trisyklisten masennuslääkkeiden vaikutus kohdistuu noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton estoon (4). Suomessa trisyklisistä depressiolääkkeistä on käytössä amitriptyliini, doksepiini, klomipramiini, nortriptyliini ja trimipramiini (3).

Trisyklisten masennuslääkkeiden välillä on laajoja eroja niiden reseptorivaikutusten suhteen. Klomipramiini vaikuttaa eniten serotoniinin soluunottoon. Useimmat trisykliset yhdisteet eivät vaikuta juurikaan dopamiinin takaisinottoon. Trisyklisistä lääkkeitä amitriptyliinillä ja doksepiinilla on unettava vaikutus, kun taas trimipramiinin vaikutus on aktivoiva. (4)

Trisykliset masennuslääkkeet ovat vanhimpia masennuslääkkeitä. Niiden käyttö on vähentynyt runsaiden haittavaikutusten vuoksi. Haittavaikutusten taustalla on muskariinireseptorien salpautuminen periferiassa ja histamiinireseptorien salpautuminen keskushermostossa. Muskariinireseptorien salpaus aiheuttaa suun kuivumista, näköhäiriöitä, ummetusta ja virtsaretenttiota. Suurina annoksina trisykliset masennuslääkkeet aiheuttavat sydämen rytmihäiriöitä ja voimakkaita keskushermosto-oireita. Rasvaliukoisuutensa vuoksi yliannostuksen hoitaminen on vaikeaa ja lääkitykseen liittyy kohonnut myrkytyskuolemien riski. (4) Amitriptyliin, doksepiinin, klomipramiinin ja trimipramiinin hoitoannos on 75–300 mg. Nortriptyliinin hoitoannos on 50–200 mg (3).

### 1.1.4 Muut masennuksen hoidossa käytettävät lääkkeet

Bupropioni estää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa. Sillä on vain lievä vaikutus serotoniinin takaisinottoon eikä se estä monoamiinioksidaasia. (6) Bupropionin hoitoannos on 150-300 mg. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky, unettomuus ja pahoinvointi. (3) Suurilla hoitoannoksilla kouristuskyky voi madaltua (6).

Mirtatsapiini ja mianseriini kuuluvat noradrenergisiin ja spesifisti serotonergisiin masennuslääkkeisiin (NaSSA-lääkkeet) (7). Mirtatsapiini salpaa presynaptisia alfa2-auto- ja heteroreseptoreita, jonka seurauksena noradrenaliinia ja serotoniinia vapautuu hermopäätteistä. Lisäksi se salpaa 5-HT<sub>2</sub>- ja 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita. (4) Myös mianseriini vaikuttaa serotoniini- ja noradrenaliinin pitoisuuksiin. Mianseriinin ja mirtatsapiinin aiheuttamat haittavaikutukset ovat samanlaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat väsymys, sedaatio ja painonnousu. (7) Haittavaikutukset johtuvat 5-HT<sub>2</sub> ja histamiinireseptoreiden salpautumisesta (4). Mirtatsapiinin hoitoannos on 30–60 mg ja mianseriinin hoitoannos on 30–90 mg (3).

Moklobemidi estää palautuvasti MAO-A-entsyymiä. Tämän johdosta noradrenaliinin, dopamiinin ja serotoniinin metabolia vähenee ja ekstrasellulaaripitoisuudet nousevat. (8) Moklobemidin hoitoannos on 300–900 mg. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat unettomuus ja huimaus. (3)

Agomelatiini estää 5-HT<sub>2c</sub>-reseptoreita, minkä seurauksena vapautuu noradrenaliinia ja dopamiinia. Reseptorisalpauksella ei ole vaikutusta serotoniinin määrään. Lisäksi agomelatiini sitoutuu melatoniinin MT<sub>1</sub>- ja MT<sub>2</sub>-reseptoreihin, minkä vuoksi sillä on myös unta normalisoiva vaikutus. (4) Agomelatiinin hoitoannos on 25–50 mg. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky ja huimaus. (3) Lisäksi agomelatiini lisää maksavaurion riskiä ja voi nostaa maksaentsyymien pitoisuuksia (9).

Vortioksetiinin vaikutuksen ajatellaan perustuvan serotonergisten reseptoreiden toimintaa muuntavaan vaikutukseen ja 5-HT:n kuljettajan estämiseen. Se on 5-HT<sub>3</sub>- ja 5-HT<sub>7</sub>-reseptorien vastavaikuttaja, minkä johdosta välittäjäaineiden pitoisuuden muuntuvat etenkin serotonergisessä järjestelmässä. Todennäköisesti vaikutuksia on myös noradrenaliini-, dopamiini-, histamiini-, asetyylikoliini-, GABA- ja glutamaattijärjestelmissä. (10) Vortioksetiinin hoitoannos on 5–20 mg ja yleisin haittavaikutus on pahoinvointi (3).

Tratsodoni salpaa 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreita ja estää heikosti serotoniinin takaisinottoa sekä vähentää noradrenergisten reseptorien herkkyyttä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat asentohypotensio, huimaus, päänsärky, pahoinvointi ja liiallinen sedaatio. Hoitoannos on 200 mg/vrk. (11)

Reboksetiini on selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä. Hoitoannos on 4–12 mg/ vrk.

Yleisimpinä haittavaikutuksina on ruokahaluttomuus ja unettomuus. (12)

Glutamaatti on hermosolujen toimintaa kiihdyttävä välittäjäaine ja sen vaikutukset välittyvät N-metyyli-D-aspartaatti (NMDA)-reseptorin kautta (13). Ketamiini on NMDA-reseptorin antagonisti, jota käytetään lääkeresistentissä masennuksessa. Hoitoannos on 0,50 mg/kg ja se annetaan laskimonsisäisesti 40 minuutin infuusiona. Lääkkeen teho on havaittavissa tunneissa tai viimeistään vuorokauden sisällä. Haittavaikutuksina on infuusion aikaiset aistiharhat. Hoitokerran vaikutus kestää muutamasta päivästä muutamaa viikkoon. Hoitoa käytetään yleensä tilanteissa, joissa hoidon nopea vaikutus on tärkeää, kuten itsetuhoisilla potilailla. (14)

### **1.1.5 Ei Suomessa käytössä olevat masennuslääkkeet**

Desvenlafaksiini on SNRI-lääkkeisiin kuuluva lääke. Desvenlafaksiini on venlafaksiinin aktiivinen metaboliitti. Hoitoannos on 50–100 mg/vrk. (15) Desvenlaksiini ei ole käytössä Euroopassa (16).

Vilatsodoni on SSRI-lääkkeisiin kuuluva 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorin osittainen agonisti. Hoitoannos on 20–40 mg/ vrk. (17) Vilatsodoni ei ole käytössä Suomessa.

Nefatsodoni on 5-HT<sub>2</sub>- reseptorin antagonisti (18). Nefatsodoni on poistettu maksahaittojen vuoksi myynnistä Suomesta vuonna 2003 (19).

## **1.2 Masennuslääkkeiden seksuaaliset haittavaikutukset**

Masennuslääkkeiden aiheuttamiin seksuaalisiin haittoihin kuuluu seksuaalisen halukkuuden väheneminen, kiihottumisvaikeudet sekä orgasmin ja siemensyöksyn vaikeutuminen. Lääkkeiden aiheuttamien seksuaalisten haittojen yleisyys vaihtelee kirjallisuuskatsauksen mukaan välillä 4–80 %. Seksuaalihaitat yleistyvät, kun lääkkeen serotonergisyys lisääntyy. Eniten seksuaalisia haittavaikutuksia ilmenee SNRI- ja SSRI-lääkkeillä. (18) SSRI-lääkkeiden käyttäjistä jopa 50–70 %:lla on raportoitu lääkehoitoon liittyviä seksuaalisia haittoja (20).

### **1.2.1 Välittäjäainetasojen muutokset seksuaalisissa haittavaikutuksissa**

Keskushermoston mesolimbinen järjestelmä säätelee seksuaalista kiinnostusta. Dopamiini on tärkein välittäjäaine ylläpitämään seksuaalista kiinnostusta mesolimbisessä järjestelmässä. Serotoniinin takaisinotonesto 5-HT<sub>2</sub>-reseptoreiden kautta vähentää dopamiinin ja noradrenaliinin aktiivisuutta mesolimbisessä järjestelmässä. Tämä on todennäköinen mekanismi aiheuttamaan seksuaalisen halukkuuden vähenemistä. (20-22)



Myös asetyylikoliini on myös liitetty seksuaalisten haittojen syntyyn (18,23,24). Asetyylikoliini on välittäjäaine autonomisessa hermostossa, joka säätelee seksuaalisia toimintoja sympaattisen ja parasympaattisen hermoston kautta (25).

Kiihottumisvaikeuksien ajatellaan johtuvan dopamiinitasojen laskusta mesolimbisessä järjestelmässä johtuen 5-HT:n takaisinotonesta. Serotoniini ja muut välittäjäaineet säätelevät autonomisen hermoston parasympaattisia ja sympaattisia refleksejä. Nämä refleksit säätelevät erektiota sekä klitoriksen turpoamista. Kiihottumisvaikeuksiin liittyy autonomisten refleksien estyminen, johon serotoniinitasojen muuttumisella on vaikutusta. (22,26)

Taustalla on todennäköisesti myös typpioksiditasojen väheneminen. Typpioksidi säätelee erektioon vaadittavaa verisuonten laajenemista (23). Paroksetiini vaikuttaa noradrenergiseen järjestelmään ja tutkimuksissa on saatu viitteitä, että se voi vähentää typpioksidipitoisuuksia (27).

Orgasminsaamisvaikeudet liittyvät todennäköisesti dopamiini- ja noradrenaliinitasojen laskuun 5-HT<sub>2</sub>:sen aktivaatiosta johtuen. Nämä välittäjäainetasojen muutokset vaikuttavat myös autonomiseen hermostoon ja sitä kautta sympaattisen- ja parasympaattisen järjestelmän toimintaan, joka säätelee orgasmin saamista ja ejakulaatiota. (26,28) Mahdollisesti tästä johtuen 5-HT<sub>2</sub>-reseptorin antagonistit, kuten mirtatsapiini ja nefatsodoni eivät aiheuta merkittävästi seksuaalisia haittoja (29).

Bupropioni suurentaa dopamiinipitoisuuksia ja sillä on todettu positiivinen vaikutus seksuaalisiin toimintoihin (21).

### **1.3 Masennuksen aiheuttamat seksuaalihaitat**

Masennus itsessään aiheuttaa seksuaalisen halukkuuden vähenemistä sekä kiihottumisvaikeuksia. Masennuspotilaista 40–50 %:lla ilmeni seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ja 15–20 %:lla ejakulaatio- ja orgasmivaikeuksia jo ennen lääkehoidon aloittamista. (30) Tämän takia lääkehaittojen erottaminen masennuksen aiheuttamista seksuaalisista haitoista on haastavaa.

Masennuslääkkeiden käyttäjien seksuaaliset haittavaikutukset ovat alidiagnosoituja (18). Potilaista 14 % raportoi spontaanisti seksuaalisista haitoista, kun taas systemaattisilla kyselyillä mitattuna yli 60 % koki seksuaalisia haittoja (31,32). Meta-analyysin mukaan osa tutkimuksista aliarvioi seksuaalisia haittoja, koska tutkimuspopulaatiota valittaessa ei ole poissuljettu potilaita, jotka eivät ole olleet tutkimushetkellä seksuaalisesti aktiivisia ja on oletettu, että heillä ei ole seksuaalisia haittavaikutuksia (33).

## 1.4 Seksuaalisten häirtavaikutusten arvioinnissa käytettävät mittarit

Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) -mittari on psykiatrisille potilaille luotu standardoitu kysely, jossa mitataan seksuaalista halukkuutta, kiihottumista, erektiota, orgasminsaamisvaikeuksia ja tyytyväisyyttä orgasmiin. Kyselystä saa pisteitä 5–30. Mitä korkeammat pisteet kyselystä saa, sitä enemmän seksuaalisia häirttoja ilmenee. (34)

The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) – mittari on strukturoitu kysely, joka on tehty mittaamaan sairauksien ja lääkkeiden vaikutuksia seksuaalisiin toimintoihin. CSFQ -kyselyssä mitataan seksuaalista aktiivisuutta, seksuaalista kiinnostusta, seksuaalista mielihyvän kokemusta, kiihottumista sekä orgasmin/ ejakulaation saamista. Jokaisesta viidestä kohdasta saa 1–5 pistettä. Mitä matalammat pisteet kyselystä saa, sitä enemmän seksuaalisia häirttoja ilmenee. (35)

Sexual Function -mittari (SF) on ruotsissa kehitetty validoitu itsetäytettävä kysely (36). Mittari perustuu English Sexual Functioning Questionnaireen (37). SF mittaa muutoksia seksuaalisuudessa tutkimuksen alussa sekä viikoilla 2, 6, 12 ja 24.

Hamilton Depression Rating Scale -mittari (HDRS) on laajalti käytetty depression arvioinnissa käytetty mittari. Alkuperäisessä versiossa on 17 pisteytettyä kohtaa. Alle 7 pistettä viittaa normaaliin tilanteeseen/ remissioon ja pistemäärä 8–13 lievään ja 14–17 keskivaikeaan masennukseen. (38)

## 1.5 Tutkimuksen tarkoitus

Laadin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen masennuslääkkeiden seksuaalisista häirtavaikutuksista. Seksuaaliset häirtavaikutukset aiheuttavat potilaille subjektiivista kärsimystä sekä heikentävät hoitomyöntyvyyttä. Lääkehoidon aloittamiskynnys voi olla kohonnut tunnettujen häirtavaikutusten vuoksi ja lääkehoitoon sitoutuminen voi heikentyä käytössä ilmaantuvien häirttojen vuoksi. Seksuaaliset häirtavaikutukset ovat tärkein syy heikentyneeseen hoitoon sitoutumiseen (24,39). Seksuaaliset häirtavaikutukset voivat heikentää potilas-lääkärisuhdetta etenkin, jos seksuaalisista häirttoista ei ole kerrottu lääkehoitoa aloitettaessa (40).

On kliinisesti tärkeää tietää masennuslääkkeiden seksuaalihäirttoista, jotta potilaalle voidaan heti lääkehoidon alussa valita sopivin lääke välttämällä mahdollisista häirtavaikutuksista aiheutuva kärsimys.

## 2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Kirjallisuushaut suoritettiin Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In -Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) ja PsycINFO -tietokannoista ja Cochrane Librarystä 18.5.2020. Kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan vuosina 1999–2020 julkaistut meta-analyysit ja satunnaistetut kaksoissokkotutkimukset.

Käytettyjä hakusanoja olivat "antidepressive agents", "bupropion", "agomelatine", "vortioxetine", "moclobemide", "mirtazapine", "reboxetine", "sexual dysfunction" ja "sexual disturbances".

Haut rajattiin koskemaan englanninkielisiä satunnaiskontrolloituja tutkimuksia ja meta-analyyssejä. Artikkeleita löytyi yhteensä 50, joista mukaan valittiin osuvuuden mukaan 24 artikkelia. Lisäksi lähteinä käytettiin psykiatrian alan kirjallisuutta ja kansallisia Käypä hoito -suosituksia.

## 3 TULOKSET

### 3.1 Meta-analyysit

#### 3.1.1 Desvenlafaksiini

Clayton ym. vuoden 2015 meta-analyysissä verrattiin seksuaalisia haittavaikutuksia desvenlafaksiinin annoksilla 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk lumeeseen. Meta-analyysiin otettiin mukaan data kolmesta masennuspotilailla tehdystä satunnaistetusta lumekontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta (n = 1562). Kaikkien tutkimusten kesto oli kahdeksan viikkoa.

Tutkittavat olivat vähintään 18-vuotiaita. Tutkittavien keski-ikä oli 41 vuotta. Tutkittavat olivat kärsineet depressio-oireista vähintään kuukauden ennen tutkimuksen alkua.

Seksuaalisia haittavaikutuksia arvioitiin ASEX-mittarilla, joka mitattiin lähtötilanteessa ja viikolla kahdeksan. Seksuaalinen aktiivisuus pyrittiin ottamaan huomioon analyysissä. 2/3 tutkimuksessa tutkittaville ohjeistettiin, että heidän ei ole välttämätöntä vastata ASEX-mittarin kysymyksiin 3–5, mikäli he eivät ole olleet seksuaalisesti aktiivisia kyseisellä viikolla. Kolmannessa tutkimuksessa seksuaalista aktiivisuutta kartoitettiin kysymyksellä, onko tutkittava ollut

seksuaalisesti aktiivinen kyseisellä viikolla. Mikäli tutkittava ei ollut seksuaalisesti aktiivinen kyseisellä viikolla, ASEX-mittarin tuloksia ei huomioitu analyysissä.

Datan analysointiin käytettiin Last observation carried forward (LOCF) -analyysiä puuttuvan datan täydentämiseksi.

Ennen lääkehoidon aloittamista 56,7 % kärsi seksuaalisista haittavaikutuksista. Näistä 68,7 % oli naisia ja 42,2 % miehiä. Alkutilanteessa esiintyneet haitat korreloivat Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) -mittarin kohtaan 14, joka käsitteli seksuaalista halukkuutta ( $p < 0,001$ ).

Ennen lääkehoidon aloitusta seksuaalihaittoja raportoi desvenlafaksiini 50 mg ryhmässä 60 %, lumeryhmässä 57 %, desvenlafaksiini 100 mg ryhmässä 53 %.

Tutkimuksen lopussa desvenlafaksiinilla ilmenneitä seksuaalisia haittavaikutuksia verrattiin lumeeseen. Seksuaalihaittoja raportoi tutkimuksen lopussa lumetta käyttäneistä 49 % ja desvenlafaksiinia annoksella 50 mg/vrk käyttäneistä 54 % ja desvenlafaksiinia 100 mg/vrk käyttäneistä 47%. Desvenlafaksiinin aiheuttamat seksuaaliset haittavaikutukset eivät poikenneet lumeesta annoksella 50 mg (OR 1,205; 95 % luottamusväli 0,928–1,564) eikä annoksella 100 mg (OR 1,129; 95 % luottamusväli 0,795–1,604). Tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Ennen lääkehoidon aloitusta todettuihin seksuaalihaittoihin masennuslääkityksellä ei ollut vaikutusta ( $p = 0,00663$ ). Tutkittavilla, joilla ei ilmennyt ennen lääkehoidon aloittamista seksuaalihaittoja, 100 mg/vrk desvenlafaksiinia saattoi vaikuttaa seksuaalisiin toimintoihin negatiivisesti (OR 1,676; 95 % luottamusväli 1,003–2,801). Tutkittavilla, joilla ilmeni seksuaalihaittoja ennen lääkehoidon aloittamista, 100 mg/vrk desvenlafaksiinia ei ollut vaikutusta seksuaalisiin toimintoihin (OR 0,865; 95 % luottamusväli 0,564–1,327).

Meta-analyysissä tutkittiin myös seksuaalihaittojen ja masennusoireiden yhteyttä. Masennusoireita arvioitiin Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) -mittarilla. Ennen lääkehoidon aloitusta masennusoireiden vaikeusaste korreloi seksuaalihaittojen ilmaantuvuuteen. Yhden yksikön nousu HAM-D17 -mittarissa lisäsi seksuaalihaittojen todennäköisyyttä 13,5 % (OR 1,135; 95 % luottamusväli 1,088–1,183;  $p < 0,001$ ).

Pieni, mutta tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin miehillä ASEX-pisteissä lumeryhmän eduksi seksuaalisen halukkuudessa ( $p = 0,001$ ) ja erektiotoiminnassa ( $p = 0,0151$ ). Miehillä seksuaalinen halukkuus parani lumeryhmässä verrattuna desvenlafaksiiniin 50 mg/vrk (OR 0,24; 95 % CI 0,06–0,43) ja desvenlafaksiiniin 100 mg/vrk (OR 0,21; 95 % luottamusväli -0,02–0,43). Miehillä erektioiden lisääntymisessä havaittiin lumeryhmässä tilastollisesti merkitsevä parannus verrattuna

desvenlafaksiiniin 50 mg/vrk (OR 0,14; 95 % luottamusväli 0,00–0,27). Erot ASEX-mittarilla olivat kuitenkin pienet, joten niiden kliininen merkitys on epäselvä.

Desvenlafaksiinilla ei ollut yleisesti vaikutusta seksuaalihaittoihin. Desvenlafaksiini ei eronnut lumeesta annoksilla 50 mg/vrk tai 100 mg/vrk.

Tutkimuksen heikkouksina oli alkuperäistutkimusten erot lähtötilanteen seksuaalisissa haitoissa sekä tutkimuksen lyhyt kesto. Lisäksi tutkimuksessa käytettiin LOCF-analyysiä puuttuvan datan täydentämiseen. LOCF-analyysin heikkoutena on se, että siinä oletetaan, että tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla lääkkeen vaikutus seksuaalisiin toimintoihin oli neutraali. Lisäksi alkuperäistutkimuksissa oli kerätty tieto ASEX-mittarin tuloksista eri kriteerein. (15)

### **3.1.2 Kuinka suuret erot lääkaineryhmien välillä on seksuaalihaittojen yleisyydessä?**

Serretti ym. vuoden 2009 systemaattisessa meta-analyysissä (n = 8172) tutkittiin masennuslääkkeisiin liittyviä seksuaalisia haittavaikutuksia. Analyysissä arvioitiin lääkkeisiin liittyvien seksuaalisten haittojen yleisyyttä ja lääkkeiden vaikutuksia eri seksuaalisten haittojen vaiheissa.

Meta-analyysiin otettiin mukaan lumekontrolloidut kaksois- ja yksöissokkotutkimukset, avoimet tutkimukset, poikkileikkaustutkimukset ja retrospektiiviset tutkimukset. Tutkimuksissa, jotka eivät olleet lumekontrolloituja, arvioitiin analyyseissä lumeen vaikutus kyseistä lääkettä tutkineiden tutkimusten keskiarvon tasolle. Potilailla ei saanut esiintyä seksuaalisia haittoja ennen lääkehoidon aloitusta, psyykkistä samanaikaissairastavuutta tai muita lääkityksiä.

Tilastollisesti merkitsevästi kaikista kohonnein riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja verrattuna lumeeseen oli sertraliinilla (n = 970, OR 27,43; 95 % luottamusväli 19,36–38,87;  $p < 0,00001$ ), venlafaksiinilla (n = 559, OR 24,82; 95 % luottamusväli 19,09–32,38;  $p < 0,00001$ ), sitalopraamilla (n = 654, OR 20,27; 95 % luottamusväli 14,64–29,85;  $p < 0,00001$ ), paroksetiinilla (n = 1261, OR 16,86; 95 % luottamusväli 13,49–19,76;  $p < 0,00001$ ) ja fluoksetiinilla (n = 1718, OR 15,59; 95 % luottamusväli 12,69–18,77;  $p < 0,00001$ ).

Myös imipramiinilla, feneltsiinillä, duloksetiinilla, essitalopraamilla ja fluvoksamiinilla havaittiin kohonnut riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja lumeeseen verrattuna. Riski oli kuitenkin merkitsevästi matalampi kuin sertraliinilla, venlafaksiinilla, sitalopraamilla, paroksetiinilla ja fluoksetiinilla.

Imipramiinilla (n = 54, OR 7,24; 95 % luottamusväli 2,62–20,08; p<0,00001), feneltsiinillä (n = 24, OR 6,43; 95 % luottamusväli 1,52–27,21; p = 0.01), duloksetiinilla (n = 274, OR 4,26; 95 % luottamusväli 2,76–6,58; p<0,00001), essitalopraamilla (n = 305, OR 3,44; 95 % luottamusväli 2,31–5,13; p<0,00001) ja fluvoksamiinilla (n = 244, OR 3,27; 95 % luottamusväli 1,97–5,45; p<0,00001). Seksuaalisia haittoja sai 25,8 %–80,3 % edellä mainittuja lääkkeitä käyttäneistä potilaista. Lumetta saaneista seksuaalisten hättävaiikutuksia sai 14,2 %.

Amineptiinillä (n = 29, OR 0,46; 95 % luottamusväli 0,08–2,75; p = 0.40), agomelatiinilla (n = 228, OR 0,25; 95 % luottamusväli 0,12–0,54; p = 0,0004), bupropionilla (n = 645, OR 0,75; 95 % luottamusväli 0,54–1,06; p = 0,10), mirtatsapiinilla (n=49, OR 2,32; 95 % luottamusväli 0,79–6,80; p = 0,12), moklobemidillä (n = 26, OR 0,22; 95 % luottamusväli 0,02–2,12; p = 0,19) ja nefatsodonilla (n = 50, OR 0,46; 95 % luottamusväli 0,13–1,63; p = 0,23) oli matalampi tai lumeeseen verrattava vaikutus seksuaalisiin toimintoihin.

Seksuaalisista hättävaiikutuksista seksuaalista halukkuutta, kiihottumista ja orgasminsaamista analysoitiin myös erikseen. Lääkkeiden välillä ei havaittu suurta eroa seksuaalisissa hätöissa. Lääkkeet, jotka aiheuttivat seksuaalisia hättöjä yleisesti, aiheuttivat niitä jokaisessa seksuaalisessa vaiheessa.

Poikkeuksina mirtatsapiinilla (n = 49, OR 6,03; 95 % luottamusväli 1,25–29,15; p = 0,03) todettiin merkitsevä, mutta pieni riski vähentää seksuaalista halukkuutta, essitalopraamilla ei aiheuttanut halukkuuden vähenemistä (n = 266, OR 1,10; 95 % luottamusväli 0,39–3,06; p = 0,85) ja bupropionilla (n = 653, OR 1,83; 95 % luottamusväli 1,10–3,07; p = 0,02) hieman kohonnut riski aiheuttaa kiihottumisvaikeuksia ja selegiinillä merkitsevästi matalampi riski aiheuttaa halukkuuden ja kiihottumisen vähenemistä (n = 674, OR 0,19; 95 % luottamusväli 0,07–0,49; p = 0,0006).

Miesten ja naisten raportoimia seksuaalihättöjä analysoitiin erikseen. Miehillä ilmeni tilastollisesti merkitsevästi kohonnut riski haluttomuuteen ja orgasmin saamisvaikeuksiin verrattuna naisiin. Naisilla taas ilmeni miehiä enemmän kiihottumisvaikeuksia lukuun ottamatta venlafaksiinia, jolla ei ollut eroa sukupuolten välillä.

Seksuaalinen halukkuus väheni miehillä tilastollisesti merkitsevästi verrattuna naisiin sitalopraamilla, fluoksetiinilla, paroksetiinilla, sertraliinilla ja venlafaksiinilla. Sitalopraamilla haluttomuutta koki naisista 70,78 % ja miehistä 84,11 % (OR 2,39; 95 % luottamusväli 1,43–3,99; p = 0,0009), fluoksetiinilla naisista 74,39 % ja miehistä 86,18 % (OR 2,95; 95 % luottamusväli 1,88–4,63; p = 0,00001), paroksetiinilla naisista 72,89 % ja miehistä 73,65 % (OR 1,61; 95 % luottamusväli 1,05–2,47; p = 0,03), sertraliinilla naisista 71,92 % ja miehistä 84,15 % (OR 2,72; 95

% luottamusväli 1,62–4,57;  $p = 0,0002$ ) ja venlafaksiinilla naisista 72 % ja miehistä 80,62 % (OR 4,20; 95 % luottamusväli 2,04–8,65;  $p = 0,0001$ ).

Kiihottumisvaikeuksia ilmeni naisilla miehiä enemmän paroksetiinilla ja sertraliinilla.

Kiihottumisvaikeuksia koki paroksetiinilla naisista 83,96 % ja miehistä 64,51 % (OR 0,45; 95 % luottamusväli 0,31–0,67;  $p = 0,0001$ ) ja sertraliinilla naisista 82 % ja miehistä 67,05 % (OR 0,50; 95 % luottamusväli 0,34–0,74;  $p = 0,0005$ ). Venlafaksiinilla ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa naisten ja miesten välillä. Kiihottumisvaikeuksia venlafaksiinilla koki naisista 77,71 % ja miehistä 75 % (OR 0,99; 95 % luottamusväli 0,59–1,65;  $p = 0,96$ ).

Orgasmin saamisvaikeuksia ilmeni miehillä enemmän kuin naisilla. Orgasmin saamisvaikeuksia koki sitalopraamilla naisista 39,47 % ja miehistä 74,05 % (OR 4,60; 95 % luottamusväli 3,01–7,02;  $p = 0,00001$ ), fluoksetiinilla naisista 40,56 % ja miehistä 77,23 % (OR 6,00; 95 % luottamusväli 4,25–8,48;  $p < 0,00001$ ), paroksetiinilla naisista 44,84 % ja miehistä 80,23 % (OR 5,60; 95 % luottamusväli 3,79–8,29;  $p < 0,00001$ ), sertraliinilla naisista 44,22 % ja miehistä 71,64 % (OR 4,29; 95 % luottamusväli 3,01–6,12;  $p < 0,00001$ ) ja venlafaksiinilla naisista 44,85 % ja miehistä 82,14 % (OR 7,60; 95 % luottamusväli 4,16–13,89;  $p < 0,00001$ ).

Meta-analyysin heikkouksina oli se, että tutkimuksen kestoaikaa ei otettu analyysissä huomioon. Aiemmin on raportoitu, että seksuaaliset haitat helpottuvat ajan kuluessa (41). Lisäksi analyysissä seksuaalisten haittojen ilmaantuvuuksia pidettiin vertailuissa keskenään tasavertaisina, vaikka eri tutkimuksissa tieto haitoista oli kerätty eri metodeilla ja kyselyillä. Eri menetelmistä tehtiin herkkyysanalyysit, joissa arvioitiin, kuinka paljon seksuaalisten haittojen ilmaantuvuus vaihteli menetelmästä riippuen.

Analyysiin otettiin mukaan kaksoissokkotutkimusten lisäksi yksöissokkotutkimukset ja avoimet tutkimukset. Mukaan otettiin tutkimukset, joissa tutkittiin vain yksittäistä lääkettä eikä lääkeaineryhmiä. Tästä johtuen useimmissa tutkimuksissa oli pieni tutkimuspopulaatio ja rajoitteena tutkimuksen riittämätön voima, jonka vuoksi eroja tutkimusryhmien välillä on vaikeaa erotella. Lisäksi meta-analyysistä poissuljettiin tutkittavat, joilla ilmeni aiempia seksuaalisia haittavaikutuksia. Analyysissä ei otettu huomioon lääkeannosta. (18)

### **3.1.3 Aiheuttaako bupropioni vähemmän seksuaalihaittoja kuin sitalopraami?**

Reichenpfaeder ym. vuoden 2014 systemaattisessa meta-analyysissä ( $n = 26\ 000$ ) tutkittiin toisen polven masennuslääkkeiden seksuaalisia haittavaikutuksia aikuisilla masennuspotilailla. Toisen polven masennuslääkkeisiin kuuluvat SSRI-lääkkeet (sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini,

paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini), SNRI-lääkkeet (desvenlafaksiini, duloksetiini, venlafaksiini) sekä mirtatsapiini, netazodoni, trazodoni ja bupropioni,

Tutkimuksen jaoteltiin Cochrane Collaborationin luomien kriteerien mukaisesti matalan, kohtalaisen ja korkean riskin tutkimuksiin (42). Meta-analyysiin otettiin mukaan tutkimukset, joiden systemaattisen virheen arvioitiin olevan matala tai korkeintaan kohtalainen. Mukaan otettiin data 63 tutkimuksesta, joista 58 oli satunnaistettuja, kontrolloituja tutkimuksia (Randomized controlled trial, (RCT)-tutkimuksia ja viisi havainnointitutkimuksia. Valittujen RCT-tutkimusten kesto oli vähintään 6 viikkoa ja mukaan otettiin myös lumekontrolloidut tutkimukset.

Havainnointitutkimuksista mukaan otettiin tutkimukset, joissa oli vähintään 1000 tutkittavaa ja joiden seuranta kesti vähintään 12 viikkoa.

Tutkijat laskivat tutkimuksista uudelleen seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuuden käyttäen Intent to treat (ITT) -ryhmänä kaikkia satunnaistettuja potilaita. Tilastollisissa analyyseissä kaikki seksuaaliset haittavaikutukset tutkittiin yhtenä ryhmänä. Tilanteissa, joissa ei saatu tehtyä vertailevia analyysejä, tehtiin kuvaileva analyysi. Tutkimuksissa, joissa oli saatavilla seksuaaliset haittavaikutukset vain sukupuolikohtaisesti, laskettiin Weighted mean rates (WMRs) ja 95 % luottamusväli.

Meta-analyysissä tehtiin 66 parivertailua 37 RCT-tutkimuksesta. Suurimmassa osassa vertailuja ilmeni samanlainen riski aiheuttaa seksuaalisia haittavaikutuksia. Luottamusvälit olivat kuitenkin laajoja, joten kliininen merkitys osassa vertailuista on epäselvä.

Analyyseissä havaittiin kolme toistuvaa kaavaa. Bupropionilla oli tilastollisesti merkitsevästi matalampi riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja kuin essitalopraamilla, paroksetiinilla, sertraliinilla. Essitalopraamilla oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi riski aiheuttaa seksuaalisia haittavaikutuksia kuin fluoksetiinilla, mirtatsapiinilla ja nefatsodonella. Paroksetiinilla oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi riski aiheuttaa seksuaalisia haittavaikutuksia verrattuna fluoksetiiniin, mirtatsapiiniin, nefatsodoniin tai venlafaksiiniin.

Parivertailuja analysoidessa on huomioitava  $OR < 1$  ennustaa korkeamman riskin ilmaantuvuutta seksuaalisissa haitoissa vertailun ensimmäiselle lääkkeelle ja  $OR > 1$  ennustaa korkeamman riskin ilmaantuvuutta seksuaalisissa haitoissa jälkimmäiselle lääkkeelle.

Verrattaessa bupropionia essitalopraamiin ( $OR\ 3,08$ ; 95 % luottamusväli 1,27–6,45), paroksetiiniin ( $OR\ 3,56$ ; 95 % luottamusväli 1,45–7,38) ja sertraliiniin ( $OR\ 2,21$ ; 95 % luottamusväli 1,07–4,12).



Verrattaessa essitalopraamia fluoksetiiniin (OR 0,37; 95 % luottamusväli 0,13–0,85), mirtatsapiiniin (OR 0,29; 95 % luottamusväli 0,07–0,82) ja nefatsodoniin (OR 0,16; 95 % luottamusväli 0,03–0,46).

Verrattaessa fluoksetiinia paroksetiiniin (OR 3,86; 95 % luottamusväli 1,44–8,40), mirtatsapiinia paroksetiiniin (OR 5,73; 95 % luottamusväli 1,55–15,29), nefatsodonia paroksetiiniin (OR 10,98; 95 % luottamusväli 2,69–30,96) ja paroksetiinia venlafaksiiniin (OR 0,40; 95 % luottamusväli 0,14–0,89).

Tutkijat olivat yleisesti tyytyväisiä vertailuiden luotettavuuteen. Sitalopraamin kohdalla oli käytettävissä ainoastaan spontaanisti ja avoimilla kysymyksillä arvioitu tieto seksuaalisten haittojen ilmenemisestä, mikä on todennäköisesti matalampi kuin systemaattisilla kysymyksillä kerätty tieto ja vaikuttaa parivertailujen tuloksiin sekä luotettavuuteen.

Sukupuolierojen arvioimiseksi laadittiin kuvailevat analyysit, joissa laskettiin Weighted mean rates (WMRs) ja luottamusväli. Analyysiin otettiin mukaan data 21 RCT-tutkimuksesta, joissa oli ilmoitettu miesten ja naisten seksuaaliset haitat erikseen (n = 4159). Tutkimuksissa oli tietoa kuudesta toisen polven masennuslääkkeestä. Vain miehiä voitiin analysoida erikseen. Miehillä kaikkien tutkimusten seksuaalisten haittojen WMR oli 12,3 % (95 % luottamusväli 8,8–15,8). Fluoksetiinin WMR 8,8 % (95 % luottamusväli 1,2–17,0) ja sertraliinilla WMR 15,8 % (95 % luottamusväli 1,2–30,4). Kokonaisuudessaan tulokset eivät eronneet seksuaalisten haittojen ilmaantuvuudesta koko tutkimuspopulaatiossa verrattuna duloksetiiniin, essitalopraamiin, fluoksetiiniin, paroksetiiniin, sertraliiniin ja venlafaksiiniin.

Mukaan otettiin viisi havainnoivaa tutkimusta, jotka käsittelivät seksuaalisia haittoja. Seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus seurantatutkimuksissa oli korkeampi kuin RCT-tutkimuksissa. Weighted mean rates (WMR) seksuaalisille haittavaikutuksille oli tutkimuksissa 40,4 % (95 % luottamusväli 28,3–52,6). Lääkkeittäin vallitsevuus/ilmaantuvuus oli välillä 7,0 % (bupropioni) – 72,7 % (sitalopraami).

Meta-analyysin mukaan suurimmalla osalla toisen polven masennuslääkkeistä oli samanlainen riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Bupropionilla havaittiin merkittävästi matalampi riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Essitalopraamilla ja paroksetiinilla puolestaan korkeampi riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Miehillä ei havaittu eroa eri lääkkeiden välillä seksuaalisissa haittavaikutuksissa.

Meta-analyysin heikkoutena oli, että alkuperäistutkimuksissa tutkijat eivät olleet erotelleet, kuinka tieto haittavaikutuksista oli kerätty. Myös osasta alkuperäistutkimuksista puuttui tieto, olivatko

potilaat keskeyttäneet tutkimuksen haittavaikutusten vuoksi. Lisäksi vain 20 % tutkimuksista käytettiin erityistä kyselyä/ menetelmää määrittelemään seksuaalisia haittoja.

Meta-analyysin heikkouksina oli, että muut kuin englanninkieliset tutkimukset poissuljettiin. Meta-analyysissä ei huomioitu lääkeannoksia, tutkimusten kestoa tai muita seksuaalisuuteen vaikuttavia lääkityksiä ja samanaikaissairastavuuksia. Lisäksi mukaan otettiin RCT-tutkimukset, joissa ei ollut mitattu lähtötilanteen seksuaalisia haittoja. (33)

### **3.1.4 Bupropionin päihittää SSRI-lääkkeet vertailussa**

Gartlehner ym. vuoden 2011 meta-analyysissä tutkittiin toisen polven masennuslääkkeiden hyötyjä ja haittoja aikuisilla masennuspotilailla. Analyysiin otettiin mukaan englanninkieliset satunnaistetut tutkimukset, joiden kesto oli vähintään kuusi viikkoa ja joissa oli vähintään 1000 tutkittavaa ja joissa vertailtiin kahta lääkettä keskenään. Lumeontrolloidut tutkimukset poissuljettiin. Mukaan otettiin 234 tutkimusta, joista 118 oli satunnaistettuja vertailututkimuksia.

Arvioitaessa seksuaalisia haittoja, havaittiin seitsemässä tutkimuksessa, että bupropionilla (n = 2399) oli vähemmän seksuaalisia haittoja verrattuna essitalopraamiin, fluksetiiniin, paroksetiiniin ja sertraliiniin.

Paroksetiini aiheutti eniten seksuaalisia haittoja, joista useimmiten ilmeni ejakulaatiovaikeuksia. Tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Espanjaisessa prospektiivisessä tutkimuksessa (n=1022) 59 % raportoi seksuaalisia haittoja toisen polven masennuslääkkeistä.

Tutkimuksen heikkouksina oli se, että suurin osa tutkimuksista oli tehty valikoidussa joukossa. Lisäksi julkaisuharha saattoi vaikuttaa osaan vertailuista. Myös tieto vertailuryhmistä oli rajoitettua. Tutkimuksessa ei avattu seksuaalisiin haittavaikutuksiin liittyneitä tuloksia numeerisesti. Lisäksi tutkimuksesta puuttui tieto tutkittavien lähtötilanteesta. (43)

## **3.2 Vertailevat lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

### **3.2.1 Reboksetiini lisää miesten kiihottumisvaikeuksia**

Clayton ym. vuoden 2003 aikuisilla masennuspotilailla tehdyssä satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (n = 450) tutkittiin reboksetiinin ja fluoksetiinin

seksuaalisia haittavaikutuksia. Tutkittavien keski-ikä oli 40 vuotta. Reboksetiin annos oli 8–10 mg/vrk ja fluoksetiin annos oli 20–40 mg/vrk. Tutkimus kesti 8 viikkoa. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli muuta psykiatrista samanaikaissairastavuutta tai seksuaalisuuteen vaikuttavia lääkityksiä.

Seksuaalisia haittoja mitattiin Rush Sexual Inventory (RSI) -mittarilla lähtötilanteessa sekä viikoilla neljä ja kahdeksan. Rush Sexual Inventory -mittari on itsearviointikysely, jossa mitataan seksuaalista kiinnostusta, tyytyväisyyttä ja aktiivisuutta. Miehillä kysymyksiä on 23 ja naisilla 16.

Tilastollista analysointia varten kaikista tutkittavista, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen lääkettä, muodostettiin Intent to treat (ITT)- ryhmä. Puuttuvan datan täydentämiseksi käytettiin Last observation carried forward (LOCF) -analyysiä.

Tutkimuksen lopussa RSI-mittarin laskivat pisteet fluoksetiinia saaneilla seksuaalisessa tyytyväisyydessä -3,6 pistettä ja kiihottumisessa -3,5 pistettä lähtötilanteesta verrattuna lumelääkettä saaneisiin, joilla pisteet seksuaalisessa tyytyväisyydessä nousivat + 7,1 pistettä ja kiihottumisessa + 4,7 pistettä ( $p < 0,05$ ) ja verrattuna reboksetiinia saaneisiin, joilla pisteet seksuaalisessa tyytyväisyydessä nousivat + 3,7 ( $p < 0,02$ ).

Lisäksi fluoksetiinia saaneet raportoivat enemmän kiihottumisvaikeuksia verrattuna reboksetiiniin ( $p < 0,04$ ) ja lumeeseen ( $p < 0,03$ ). Näistä arvoista ei tutkimuksessa esitelty tarkempia lukuja.

Reboksetiin seksuaaliset haittavaikutukset olivat samaa tasoa lumeen kanssa. Reboksetiinia saaneilla kokivat fluoksetiinia saaneita enemmän seksuaalista tyytyväisyyttä ( $p < 0,02$ ). Reboksetiinia ja lumetta saaneilla naisilla orgasmin saaminen helpottui, mutta fluoksetiinia saaneilla naisilla orgasmin saamisvaikeudet lisääntyivät ( $p < 0,04$ ). Reboksetiini-ryhmän ja lumeryhmän välillä orgasmin saamisessa ei todettu tilastollisesti merkittävää eroa.

RIS-mittarin miehille suunnatuissa kysymyksissä 17/23:sta ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa lääkkeiden ja lumeen välillä. Viidessä miehille suunnatussa kysymyksessä ilmeni ero reboksetiin, lumeen ja fluoksetiin välillä. Kysymyksissä, jotka koskivat vaikeuksia saada orgasmi seksuaalisesti stimuloituna ja erektion täyteläisyyden vähentymistä, ilmeni fluoksetiin ja lumeen hyväksi ero verrattuna reboksetiiniin.

Vaikeuksia saada orgasmi seksuaalisesti stimuloituna raportoi reboksetiini-ryhmästä 40,8 %, fluoksetiini-ryhmästä 22,2 % ja lumeryhmästä 16,7 % ( $p < 0,03$ ). Alentunutta erektion täyteläisyyden tunnetta raportoi tutkimuksen lopussa reboksetiini-ryhmästä 54 %, fluoksetiini-ryhmästä 31,1 % ja lumeryhmästä 29,2 % ( $p < 0,03$ ). Tutkimuksen lopussa reboksetiini-ryhmästä 54 % ja lumeryhmästä

20,8 % raportoiti, että tarvitsee enemmän stimulaatiota saavuttaakseen erektion kuin yleensä ( $p < 0,01$ ).

Reboksetiiniiryhmässä raportoitiin myös enemmän genitaalialueen kipua seksuaalisen kontaktin aikana ja kivuliasta orgasmia/ ejakulaatiota verrattuna fluoksetiiniin ja lumeeseen. Kivuliasta orgasmia ja ejakulaatiota raportoiti reboksetiiniiryhmästä 24 %, lumeryhmästä 4,2 % ja fluoksetiiniiryhmästä 2,2 % ( $p < 0,01$ ). Genitaalialueen kipua seksuaalisen kontaktin aikana raportoiti reboksetiiniiryhmästä 12,2 %, lumeryhmästä 0 % ja fluoksetiiniiryhmästä 2,2 % ( $p < 0,05$ ).

Tutkimuksessa analysoitiin masennusoireiden lievittymisen yhteyttä seksuaalihaittojen ilmenemiseen. Masennuslääkevasteella tarkoitetaan oireiden lievittymisessä yli 50 % pisteen laskua HAM-D17-mittarilla. Lääkevasteen saaneilla seksuaalihaittojen ilmaantuvuudessa ei ollut eroa reboksetiiniiryhmän ja lumeryhmän välillä.

Tutkittavilla, jotka saivat fluoksetiinia ja joiden depressio lievittyi, tutkimuksen lopussa raportoitiin vähentyneitä seksuaalista tyytyväisyyttä, alentunutta seksuaalista kiihottuneisuutta, matalampaa seksuaalista halukkuutta ja vähentyneitä seksuaalisia ajatuksia. Muutos RIS-mittarilla seksuaalisessa tyytyväisyydessä oli fluoksetiiniiryhmässä -2,3 pistettä verrattuna lumeryhmän +10,7 pistettä ( $p < 0,02$ ), seksuaalisessa kiihottuneisuudessa oli fluoksetiiniiryhmässä -1,7 pistettä verrattuna lumeryhmän +11,8 pistettä ( $p < 0,02$ ), seksuaalisen halukkuuden vähenemisessä fluoksetiiniiryhmässä +0,2 pistettä verrattuna lumeryhmän +12,5 pistettä ( $p < 0,02$ ) ja seksuaalisten ajatuksen vähenemisessä fluoksetiiniiryhmässä +0,9 pistettä verrattuna reboksetiiniiryhmän +11,6 ( $p < 0,02$ ).

Yhteensä 170 tutkittavaa (38 %) keskeytti tutkimuksen. Seksuaalihaitat eivät olleet yleinen syy tutkimuksen keskeyttämiseen. 3,3 % reboksetiiniiryhmästä; 0,7 %, lumeryhmästä ja 0,0 % fluoksetiiniiryhmästä keskeytti tutkimuksen seksuaalihaittojen vuoksi.

Reboksetiini vaikutti lumeentasoisesti seksuaaliseen tyytyväisyyteen. Reboksetiinia saaneilla miehillä ilmeni kiihottumisvaikeuksia, jotka todennäköisesti liittyvät reboksetiinin noradrenergiseen vaikutukseen. Fluoksetiinia saaneet kokivat seksuaalisten toimintojen heikkenemistä lääkehoidon aikana.

Tutkimuksen heikkouksina oli se, että tulosten merkitsevyyden mittarina käytettiin vain p-arvoja, eikä tuloksissa huomioitu vedonlyöntisuhdetta (Odds Ratio) tai luottamusväliä. Myös data-analyysissä käytetty LOFT-analyysi voi vääristää tuloksia, koska siinä tehdään oletus, että tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla lääkkeen vaikutus seksuaalisiin toimintoihin oli neutraali. (44)

### 3.2.2 Onko klomipraamin ja fluoksetiinin aiheuttamien seksuaalihaittojen välillä eroa pakko-oireisilla potilailla?

Ackerman ym. vuoden 1999 analyysissä verrattiin klomipramiinin ja fluoksetiinin haittavaikutuksia pakko-oireisesta häiriöstä kärsivillä potilailla. Analyysiin sisällytettiin data kahdesta lumekontrolloidusta tutkimuksesta. Klomipramiinin data saatiin aikuisilla pakko-oireista kärsivillä potilailla tehdystä lumekontrolloidusta 10 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta (n = 520). Fluoksetiinia koskeva data saatiin 15–70 -vuotiailla vaihtelevilla annoksilla tehdystä lumekontrolloidusta 13 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta (n = 355).

Fluoksetiiniryhmässä pakko-oireinen häiriö oli kestänyt vähintään vuoden ja klomipramiiniryhmässä vähintään 2 vuotta. Fluoksetiinin annos oli tutkimuksessa 20–60 mg/vrk ja klomipramiinin annos titrattiin ensimmäisen neljän viikon aikana yksilöllisesti sopivaksi. Tutkittavien keski-ikä fluoksetiiniryhmässä oli 36,9 vuotta ja klomipramiiniryhmässä 35,6 vuotta.

Tutkimuksessa ei ollut tietoa, miten seksuaalisia haittavaikutuksia mitattiin. Lääkkeeseen reagoimisvastetta mitattiin muutoksilla Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) -mittarilla.

Fluoksetiinia saaneet potilaat raportoivat orgasmin saamisvaikeuksia, epänormaalia ejakulaatiota ja vähentyntä seksuaalista halukkuutta. Seksuaalisen halukkuuden vähentymistä raportoitiin siinä määrin, että sitä voitiin analysoida itsenäisesti tilastollisesti. Seksuaalisen halukkuuden vähenemistä viikoilla 1–5 raportoineilla oli 2,4 -kertainen lääkkeeseen reagoimisvaste lääkkeeseen verrattuna niihin, jotka eivät raportoineet seksuaalisen halukkuuden vähenemistä (RR 2,4; 95 % luottamusväli 1,5–3,8).

Kun analyysiin otettiin mukaan kaikki ensimmäisellä viikolla seksuaalisia haittavaikutuksia kokeneet, saatiin 3,2 -kertainen lääkkeeseen reagoimisvaste verrattuna niihin, jotka eivät raportoineet mitään seksuaalisia haittoja (RR 3,2; 95 % luottamusväli 2,5–4,1). Naisten ja miesten välillä ei todettu eroja tuloksissa.

Klomipraamiinia saaneilla havaittiin yhteys hyvän hoitovasteen ja erektiohäiriöiden ilmaantumisen välillä analysoitaessa haittaa samassa ryhmässä hermostuneisuuden ja unettomuutta kokeneiden kanssa ( $p < 0,10$ ). Tuloksissa erektiohäiriöt analysoitiin samassa joukossa kuin unettomuus ja hermostuneisuus. Näitä haittoja kokeneilla ilmeni vähintään 14 %:n lasku Y-BOCS-mittarilla (95 % luottamusväli 1, 31 %).

Fluoksetiiniryhmästä 21 % ja klomipramiiniryhmästä 12 % keskeytti tutkimuksen. Tutkimuksessa ei ollut tietoa, kuinka moni keskeytti tutkimuksen seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi.

Tutkimuksen heikkouksina oli tutkimuspopulaatioiden erot. Lisäksi tarkkoja arvoja haittavaikutuksista ei voitu suoraan verrata, koska tieto haitoista oli kerätty tutkimuksissa eri mittareilla. Myöskään tutkittavien seksuaalisesta aktiivisuudesta ennen ja tutkimuksen aikana ei ollut tietoa. (45)

### **3.2.3 Vilatsodonin ja paroksetiinin vaikutukset seksuaalisiin toimintoihin terveillä aikuisilla**

Clayton ym. vuoden 2017 satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin vilatsodonin ja paroksetiinin seksuaalisia haittavaikutuksia terveillä seksuaalisesti aktiivisilla aikuisilla. Tutkittavat satunnaistettiin samaan vilatsodonia, paroksetiinia tai lumetta. Vilatsodonin annos oli 20 mg/vrk tai 40 mg/vrk. Paroksetiinin annos oli 20 mg/vrk. Tutkimus kesti 8 viikkoa.

Tutkittavat olivat 18–45 vuotiaita ja seksuaalisesti aktiivisia vähintään kaksi kertaa viikossa. Tutkittavat, joilla ilmeni tutkimuksen alussa seksuaalisia haittoja Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) -mittarilla suljettiin pois. Lisäksi poissuljettiin tutkittavat, joilla oli todettu aiemmin seksuaalisia häiriöitä tai psykiatrisia sairauksia. Tutkittavat eivät saaneet käyttää psyykenlääkkeitä tutkimuksen aikana eikä kaksi viikkoa ennen tutkimuksen alkua.

Muutoksia mitattiin CSFQ-mittarilla ITT-ryhmässä (n = 199). Tuloksista tehtiin post-hoc-analyysi, josta aktiivisesta ITT -ryhmästä poissuljettiin tutkittavat, joilla oli mittaamattoman pieni lääkkeen plasmakonsentraatio. Mikäli lääkkeen plasmakonsentraatio oli mittaamattoman pieni joka kerralla, tutkittava kuului mITT-I ryhmään (n = 197) tai plasmakonsentraatio oli mittamaattoman pieni vähintään kerran, tutkittava kuului mITT-II-ryhmään (n = 159).

ITT-ryhmässä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa minkään hoitoryhmän välillä CSFQ-mittarilla. Muutokset CSFQ-mittarilla olivat lumeryhmässä -1,0 pistettä, vilatsodoni 20 mg/vrk -ryhmässä -1,4 pistettä; vilatsodoni 40 mg/vrk -ryhmässä -1,9 pistettä ja paroksetiiniryhmässä -3,5 pistettä.

MITT-I -ryhmässä ja mITT-II -ryhmässä vilatsodonin ja lumeen välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa CSFQ-mittarilla.

MITT-I ja mITT-II ryhmässä miehillä CSFQ-mittarin pisteet vähenevät merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) paroksetiiniryhmässä verrattuna lumeeseen ja vilatsodoniin 20 mg/vrk, muttei verrattuna vilatsodoniin 40 mg/vrk. Naisilla tilastollista eroa ei havaittu minkään ryhmän välillä. Paroksetiinin vaikutus oli numeerinen, muttei tilastollisesti merkitsevää.

Tutkimuksessa vilatsodonilla ei todettu merkittävää vaikutusta seksuaalisiin toimintoihin terveillä aikuisilla.

15,8 % tutkittavista keskeytti tutkimuksen. Tutkimuksessa ei ollut tietoa, kuinka moni keskeytti tutkimuksen seksuaalisten haittojen vuoksi.

Tutkimuksen heikkouksina oli sen lyhyt kesto ja huono yleistettävyyys psykiatrisista häiriöistä kärsiviin potilaisiin. (46)

### **3.3 Vertailevat satunnaistetut tutkimukset**

#### **3.3.1 Sitalopraami ja sertraliini ovat tasavertaisia seksuaalihaittojen aiheuttajia**

Ekselius ym. vuoden 2001 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin prospektiivisesti sertraliinin ja sitalopraamin aiheuttamia seksuaalisia haittoja masennuspotilailla (n = 308).

Tutkittavien iän keskiarvo oli 47,3 vuotta (SD 13,3 v.). Mittareina käytettiin Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) -asteikon viittä seksuaalisia haittoja käsittelevää kohtaa, jotka mittasivat seksuaalista halukkuutta, erektio-, ejakulaatio- ja orgasmivaikeuksia sekä Montgomery-Åsberg Depression Rating -asteikkoa. Mittaukset suoritettiin tutkimuksen alussa ja kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Tutkittavien keskimääräiset lääkeannokset olivat sertraliinia 82 mg/vrk ja sitalopraamia 34 mg/vrk.

Lähtötilanteessa miesten ja naisten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Lähtötilanteessa sertraliiniryhmästä 49 % ja sitalopraamiryhmästä naisista 46 % ja miehistä 47 % kärsi seksuaalisesta haluttomuudesta. Tutkimuksen lopussa sertraliiniryhmästä 20 % naisista ja 31 % miehistä raportoi seksuaalista haluttomuutta. Sitalopraamiryhmässä vastaavasti 20 % naisista ja 24 % miehistä raportoi tutkimuksen lopuksi seksuaalista haluttomuutta.

Tutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää muutosta tutkimusryhmien välillä seksuaalisten haittojen ilmaantuvuudessa. Tutkimusryhmien välillä ei ollut myöskään tilastollisesti merkitsevää muutosta UKU-asteikon keskiarvopisteissä tai muutoksissa analysoitaessa yhdessä koko tutkimusryhmää tai sukupuolia erikseen.

Naisilla havaittiin viikolla 24 tilastollisesti merkitsevä paraneminen seksuaalisessa halukkuudessa (p = 0,0001) ja UKU-mittarin kokonaispisteissä (p = 0,0001). Naisilla ikä liittyi merkitsevästi lisääntyneeseen seksuaaliseen halukkuuteen (p = 0,04) ja annosmäärä liittyi orgasmin saamisvaikeuksiin (p = 0,003).

Miehillä ilmeni merkittävä paraneminen seksuaalisessa halukkuudessa ( $p = 0,008$ ). Miehillä depression lievittyminen liittyi merkitsevästi erektiotoiminnan paranemiseen ( $p = 0,03$ ) ja annoslisäys vähensi seksuaalista halukkuutta ( $p = 0,03$ ). Miehillä ( $n=87$ ) ei havaittu muutoksia orgasmin saamisessa, erektiovaikeuksissa tai muutosta seksuaalisten osa-alueiden kokonaispisteissä. Ejakulaatioissa havaittiin suunta huonompaan.

Tutkittavia, joilla ei ilmennyt seksuaalisia haittavaikutuksia tutkimuksen alussa analysoitiin erikseen. Naisista, joilla ei ilmennyt seksuaalisia haittoja tutkimuksen alkutilanteessa 11,8 % raportoi seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ja 14,3 % orgasminsaamisvaikeuksia viikolla 24. Miehillä, joilla ei ilmennyt seksuaalisia haittavaikutuksia lähtötilanteessa 16,7 % raportoi seksuaalisen halukkuuden vähenemistä, 18,9 % orgasmivaikeuksia ja 25 % ejakulaatiovaikeuksia viikolla 24.

Yksi tutkittava lopetti tutkimuksen seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi.

Sertraliinin ja sitalopraamin välillä ei saatu tilastollisesti merkitsevää eroa seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuudessa. (47)

### **3.3.2 Onko mirtatsapiinin ja sertraliinin välillä eroa CSFQ-mittarilla?**

Behnke ym. vuoden 2003 satunnaistetussa kansainvälisessä kaksoissokkoutetussa seurantatutkimuksessa verrattiin mirtatsapiinin ja sertraliinin eroja masennuspotilailla ( $n = 345$ ). Potilaat saivat mirtatsapiinia 30–45 mg/vrk ja sertraliinia 50–150 mg/vrk kahdeksan viikon ajan. Seksuaalisia haittoja arvioitiin Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)- mittarilla. Mittari täytettiin lähtötilanteessa ja tutkimuksen ajan kahden viikon välein. Normaaliarvona CSFQ-mittarilla pidettiin naisilla  $> 41$  pistettä ja miehillä  $>47$  pistettä.

Lähtötilanteessa CSFQ-mittarin keskiarvo oli mirtatsapiiniryhmässä 38,2 pistettä ja sertraliiniryhmässä 37,7 pistettä. Mirtatsapiiniryhmässä ilmeni paranemista CSFQ-mittarilla sertraliiniryhmään verrattuna kaikissa mittauksissa sekä miehillä että naisilla.

Tutkimuksen lopussa mirtatsapiiniryhmän keskiarvo oli naisilla ja miehillä normaali CSFQ-mittarilla, vaikka ero sertraliiniryhmään ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Naisilla pisteet mirtatsapiiniryhmässä olivat 41,4 pistettä verrattuna sertraliiniryhmässä 39,5 pistettä ja miehillä mirtatsapiiniryhmässä 48,8 pistettä ja sertraliiniryhmässä 46,2 pistettä. Seksuaalinen halukkuus ja kiihottuminen paranivat naisilla päivänä 14 tilastollisesti merkitsevästi mirtatsapiiniryhmässä ( $p < 0,05$ ). Seksuaalinen nautinto parani mirtatsapiiniryhmässä vähemmän merkitsevästi, mutta ryhmien välillä ei todettu tilastollista merkitsevyyttä.



Tutkimuksen heikkouksina oli se, että seksuaalisista toiminnoista ei esitetty analyysijä tai luottamusvälejä. Lisäksi ei ollut tietoja tutkittavien seksuaalisesta aktiivisuudesta. (48)

### **3.3.3 Viivästynyt erektio lyhenee reboksetiinilla ja pidentyy sitapraamilla**

Langworth ym. vuoden 2006 satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin reboksetiinin ja sitalopraamin tehokkuutta ja siedettävyyttä aikuisilla masennuspotilailla (n = 359). Tutkimuksen kesto oli 24 viikkoa. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan reboksetiinia 8–10 mg/vrk tai sitalopraamia 20–40 mg/vrk. Tutkittavien keski-ikä oli sitalopraamiryhmässä 41,5 vuotta ja reboksetiiniryhmässä 42,8 vuotta. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli käytössä muita psykieläkkeitä, lääkkeen metaboliaa häiritseviä sairauksia ja potilaat, jotka olivat saaneet sähköhoitoa (ECT) viimeisen 6 kuukauden aikana.

Seksuaalisia haittoja mitattiin Sexual Function -mittarilla (SF) lähtötilanteessa sekä viikoilla 2,6,12 ja 24.

Reboksetiinia saaneiden ryhmässä naisilla seksuaalinen halukkuus normalisoitui, mutta sitalopraamia saaneilla se pysyi matalana. Reboksetiinia saaneiden ryhmässä orgasmin saamisvaikeus lievittyi 33.3 %:sta 5.9 %:iin, kun taas sitalopraamia saaneiden ryhmässä orgasmin saamisvaikeus pysyi korkealla tasolla 30.8 %–39 % (P<0,001).

Miehillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä seksuaalisessa halukkuudessa tai erektioiminnoissa. Viivästynyt erektio väheni reboksetiiniryhmässä 22 %:sta 12 %:iin ja lisääntyi sitalopraamiryhmässä 18 %:sta 44 %:iin tilastollisesti merkitsevästi (p<0,05). Sitalopraamia saaneilla yleisin haittavaikutus oli seksuaaliset haittavaikutukset, joista kärsi 13 % tutkittavista.

Tutkimuksesta jäi pois reboksetiiniryhmästä 91 ja sitalopraamiryhmästä 54, joista reboksetiiniryhmästä 36 haittavaikutusten vuoksi ja sitalopraamiryhmästä 9 haittavaikutusten vuoksi. Tutkimuksessa ei erikseen eritelty, montako tutkittavaa lopetti seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi.

Tutkimuksen heikkouksina oli, että tutkittavien seksuaalisesta aktiivisuudesta ei ollut tietoa. (49)

### **3.3.4 Bupropioni vähentää seksuaalihaittoja, kun taas venlafaksiini lisää seksuaalihaittoja**

Thase ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin bupropionin ja venlafaksiiniin aiheuttamia seksuaalisia haittavaikutuksia, tehoa ja siedettävyyttä.

Tutkittavat (n = 348) olivat seksuaalisesti aktiivisia aikuisia, joilla oli diagnosoitu masennus. Tutkittavien keski-ikä oli venlafaksiiniryhmässä 37,4 vuotta ja bupropioniryhmässä 37,1 vuotta. Seksuaalinen aktiivisuuden määritelmänä tutkimuksessa pidettiin orgasmin saamista joka toinen viikko koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksen kesto oli 12 viikkoa. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan bupropionia 300–450 mg/vrk tai venlafaksiinia 150–225 mg/vrk. Mittarina käytettiin Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)-kyselyä, joka täytettiin lähtötilanteessa sekä viikoilla 1,2,5,6,9 ja 12.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli diagnosoitu muita psykiatrisia häiriöitä kuin masennus tai jotka olivat käyttäneet venlafaksiinia tai bupropionia viimeisen kuuden kuukauden aikana. Muiden psyykelääkkeiden käyttö piti lopettaa kaksi viikkoa ennen tutkimuksen alkua.

Tutkimuksessa havaittiin seksuaalisten haittojen vähentyminen bupropionia saaneilla ja seksuaalisten haittojen lisääntyminen venlafaksiinia saaneilla. Merkitsevä ero seksuaalisissa haitoissa ilmeni tutkimuksen toisesta viikosta eteenpäin.

Miehillä bupropionilla ilmeni tilastollisesti merkitsevä ero kaikissa vertailuissa ( $p < 0,048$ ). Naisilla tilastollisesti merkitsevä ero ilmeni viikoilla 5,6 ja keskiarvona viikoilla 5–12 ( $p < 0,043$ ).

Tutkittavilla, joilla ei ilmennyt seksuaalisia haittoja tutkimuksen alussa (n = 251), bupropionia saaneilla ei ilmennyt muutosta seksuaalihaitoissa ( $p > 0,285$ ). Venlafaksiinia saaneilla seksuaaliset haitat lisääntyivät ( $p < 0,002$ ). Erot bupropionin ja venlafaksiinin välillä ilmenivät viikosta kaksi eteenpäin.

Venlafaksiini lisäsi seksuaalisia haittoja sen antidepressiivisestä tehosta huolimatta.

Tutkimuksen keskeytti haittavaikutusten vuoksi venlafaksiiniryhmästä 11 % ja bupropioniryhmästä 6 %.

Tutkimuksen heikkouksina oli lumeryhmän puuttuminen, jolloin eroa lumeeseen ei voitu tarkkaan verrata. (50)

### **3.3.5 Onko essitalopraamin ja paroksetiinin välillä eroa seksuaalihaitoissa?**

Baldwin ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin essitalopraamin ja paroksetiinin tehon ja siedettävyyden eroja aikuisilla masennuspotilailla (n = 323).

Essitalopraamin annos oli 10–20 mg/vrk ja paroksetiinin 20–40 mg/vrk. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli psykiatrista samanaikaissairastavuutta tai käytössä muu psyykenlääkitys.

Tutkimus kesti 34 viikkoa. Tutkittavien keski-ikä oli paroksetiiniryhmässä 45,1 vuotta ja essitalopraamiryhmässä 44,9 vuotta.

Seksuaalisia haittoja mitattiin ASEX-mittarilla. Tutkimuksen alussa suurimmalla osalla molemmista ryhmistä ilmeni seksuaalisia haittoja. Essitalopraamiryhmässä keskiarvo tutkimuksen alussa ASEX-mittarilla oli 20,3 pistettä ja paroksetiiniryhmästä 19,9 pistettä.

Tutkimuksen alussa ryhmien välillä ei ollut eroa seksuaalisissa haitoissa. Molemmissa tutkimusryhmissä seksuaaliset haittavaikutukset laskivat prosentuaalisesti hieman lähtötilanteesta akuutti- ja ylläpitovaiheissa.

Essitalopraamiryhmässä seksuaalisista haitoista kärsi lähtötilanteessa 67,3 %, akuuttivaiheessa 61,2 % ja ylläpitovaiheessa 57 %. Paroksetiinilla vastaavasti seksuaalisista haitoista lähtötilanteessa kärsi 69,9 %, akuuttivaiheessa 64,1 % ja ylläpitovaiheessa 57,7 %. Ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Paroksetiiniryhmästä 54 tutkittavaa ja essitalopraamiryhmästä 35 tutkittavaa keskeytti tutkimuksen. Tutkimuksesta ei ilmennyt, kuinka moni keskeytti tutkimuksen seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi.

Alkuvaiheen korkean seksuaalisten haittojen ilmaantuvuuden vuoksi hoidosta johtuvia seksuaalisia haittoja oli haastavaa tutkia. Todennäköisesti ASEX-mittarin lievä lasku tutkimuksen loppua kohti saattoi johtua siitä, että lääkitystä parhaiten sietäneet jatkoivat tutkimuksen loppuun asti. (51)

### **3.3.6 Lisääkö bupropioni potilaiden tyytyväisyyttä seksuaalisiin toimintoihin?**

Segraves ym. vuoden 2000 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa verrattiin bupropionin ja sertraliinin aiheuttamia seksuaalisia haittavaikutuksia masennuspotilailla (n = 248). Bupropionin annos oli 100–300 mg/vrk ja sertraliinin 50–200 mg/vrk. Tutkimus kesti 16 viikkoa.

Tutkittavat olivat parisuhteessa ja heillä oli aktiivinen seksuaalinen elämä. Aktiivinen seksuaalinen elämä määriteltiin orgasmin savuttamisena kerran kahdessa viikossa. Tutkittavat kävivät haastatteluissa viikoilla 0, 8, 12 ja 16. Tutkittavat olivat yli 18-vuotiaita.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli käytössä jokin muu psyykenlääkitys.

Tutkijat mittasivat seksuaalisen toiminnan muutoksia DSM-IV määritelmien mukaisesti. Apuna käytettiin haastatteluja ja potilaiden täyttämiä kyselyitä, joista ei ollut tutkimuksessa tarkempaa tietoa. Seksuaalisten toimintojen häiriintyminen jaoteltiin neljään luokkaa, jotka olivat ei häiriötä, lievä häiriö, keskivaikea häiriö ja vaikea häiriö.

Lähtötilanteessa 57 % oli tyytyväisiä seksuaalisiin toimintoihinsa. Puolella tutkittavista oli seksuaalisessa halukkuudessa heikentymistä tutkimuksen alussa. Tutkittavilla ei ollut alussa kiihottumisvaikeuksia, orgasmin saamisvaikeuksia eikä ennenaikaisia ejakulaatioita.

Tutkimuksen aikana sertraliinia saaneilla ilmeni kiihottumisvaikeuksia, orgasmin saamisvaikeuksia ja ennenaikaisia ejakulaatioita enemmän kuin bupropionia saaneilla. Miehistä sai haittoja sertraliinista 63 % verrattuna bupropionista 15 % ( $p < 0,001$ ) ja naisista 41 % verrattuna bupropionista 7 % ( $p < 0,001$ ).

Seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ilmeni tutkimuksen alussa sertraliiniryhmästä 46 %:lla ja bupropioniryhmästä 54 %:lla. Tutkimuksen lopussa sertraliinia saaneet raportoivat enemmän halukkuuden vähenemistä 34 % verrattuna bupropionia saaneisiin 21 % ( $p = 0,03$ ). Kun verrattiin eroja naisten ja miesten välillä ilmeni tilastollinen merkitsevyys tuloksissa vain naisilla päivinä 84 ja 112. Sertraliinia saaneilla naisilla ilmeni enemmän seksuaalisen halukkuuden vähenemistä verrattuna bupropionia saaneisiin.

Tutkittavat, joilla ei ilmennyt tutkimuksen aluksi seksuaalisen halukkuuden vähenemistä raportoivat tutkimuksen lopuksi sertraliiniryhmässä enemmän seksuaalisen halukkuuden vähenemistä kuin bupropioniryhmässä (26 % vrt. 4 %;  $p < 0,05$ ).

Tutkittavilla, joilla ilmeni tutkimuksen alussa seksuaalisen halukkuuden vähenemistä, seksuaalinen halukkuus lisääntyi tutkimuksen aikana. Tutkimuksen alussa sertraliinia saaneista ( $n = 56$ ) ja bupropionia saaneista ( $n = 64$ ) koki seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ja tutkimuksen lopuksi sertraliinia saaneista ( $n = 23$ ) 43 % ja bupropionia saaneista ( $n = 23$ ) 36 % raportoi seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ( $p = 0,40$ ).

Kiihottumisvaikeuksia raportoitiin tutkimuksen lopussa sertraliiniryhmässä enemmän kuin bupropioniryhmässä. Kumulatiivinen ilmaantuvuus oli sertraliiniryhmässä 16 % koko ryhmästä ( $p = 0,005$ ). Kumulatiivinen ilmaantuvuus oli miehillä 19 % ( $p = 0,02$ ) ja naisilla 12 % ( $p = 0,05$ ). Bupropioniryhmässä kumulatiiviset ilmaantuvuudet olivat 4 % koko ryhmästä, 7 % miehillä ja 2 % :a naisilla. Ennenaikaisissa ejakulaatioissa ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa sertraliini- ja bupropioniryhmän välillä. Ennenaikaista ejakulaatiota ei raportoinut yksikään sertraliiniryhmässä ja bupropioniryhmästä kolme (5 %).

Orgasminsaamisvaikeuksia raportoitiin sertraliiniryhmässä enemmän kuin bupropioniryhmässä. Miehillä ilmeni orgasminsaamisvaikeuksia naisia enemmän. Kumulatiivinen ilmaantuvuus oli sertraliiniryhmässä 52 % koko ryhmässä ( $p < 0,001$ ), joista miehillä 61% ( $p < 0,001$ ) ja naisilla 41%

( $p < 0,001$ ). Bupropioniryhmässä kumulatiivinen riski oli 8 % koko ryhmässä, miehillä 10 % ja naisilla 7 %.

Tyytyväisyys omaan seksuaalisiin toimintoihin parani bupropioniryhmässä tutkimukseen lopussa verrattuna alkutilanteeseen 57 %:sta 79 %:iin. Sertraliiniryhmässä tyytyväisyys seksuaalisiin toimintoihin pysyi alkutilanteen tasolla koko tutkimuksen ajan (57 % vrt. 58 %).

Tutkittavista 29 % bupropioniryhmästä ja 34 % sertraliiniryhmästä keskeytti tutkimuksen. Tutkimuksessa ei ollut tietoa, kuinka moni keskeytti tutkimuksen seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi.

Tutkimuksen heikkouksina oli lumeryhmän puuttuminen. Lisäksi käytetyistä mittareista ja kyselyistä ei ollut tarkempaa tietoa. (52)

### **3.3.7 Voivatko seksuaalisten haitat ohittua pitkäaikaisseurannassa?**

Gelenberg ym. vuoden 2013 tutkimuksessa tutkittiin lääkehoidosta johtuvien seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuutta toistuvasta masennuksesta kärsivillä potilailla ( $n = 1096$ ). Tutkittavat satunnaistettiin samaan venlafaksiinia tai fluoksetiinia. Venlafaksiinin annos oli 75–300 mg/vrk ja fluoksetiinin 20–60 mg/vrk. Tutkimus kesti kaksi vuotta.

Tutkittavat olivat vähintään 18-vuotiaita ja kärsivät toistuvasta masennuksesta. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli aiemmin epäonnistunut hoitokokeilu tutkittavilla lääkkeillä.

Seksuaalisia haittavaikutuksia mitattiin Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) -mittarilla ja Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report (IDS-SR) -mittarilla.

Lähtötilanteessa seksuaalisia haittavaikutuksia ilmeni 48,8 %:lla (IDS-SR) – 57,9 %:lla (HAM-D17). Hoidon aikana uusien seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli molemmissa ryhmissä samanlainen, venlafaksiiniryhmässä 38,4 % (IDS-SR) – 44,8 % (HAM-D17) ja fluoksetiiniryhmässä 50,0 % (IDS-SR) – 52,9 % (HAM-D17). Millä tahansa mittarilla mitattuna uusien seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli venlafaksiinilla 63,9 % ja fluoksetiinilla 68,0 %.

Uusissa seksuaalisissa haitoissa ei ryhmien välillä ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p > 0,18$ ). Myöskään eri sukupuolien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $p > 0,18$ ).

Venlafaksiiniin liittyvät seksuaalisten haittavaikutukset ilmenivät hoidon alkuvaiheessa ensimmäisen 2–4 viikon kohdalla. Fluoksetiiniin liittyvät seksuaaliset haittavaikutukset ilmenivät

viikon kuusi kohdalla. Seksuaaliset haittavaikutukset kuitenkin ohittuvat hoidon jatkuessa, keskimäärin 80 %:lla haitat hävisivät. Akuuttivaiheessa hoitoon reagoiminen liittyi matalampaan riskiin saada seksuaalisia haittavaikutuksia, hoitoon reagoivilla 10,5 % verrattuna hoitoon reagoimattomiin 27,6 % ( $p < 0,019$ ).

471 potilasta jatkoi koko tutkimuksen loppuun asti.

Tutkimuksen heikkouksina oli se, että seksuaalisia haittoja ei mitattu validoidulla mittarilla. Lisäksi tutkimuksessa ei otettu huomioon annoksen vaikutusta seksuaalisiin haittoihin. Myöskään masennusjakson kestoa ei huomioitu. Suurin osa tutkittavista ei myöskään vastannut seksuaalisuutta arvioiviin kyselyihin. (53)

### **3.4 Lumekontrolloidut satunnaistetut tutkimukset**

#### **3.4.1 Voiko bupropioni parantaa terveiden miesten seksuaalitoimintoja?**

Labbate ym. vuoden 2001 lumekontrolloidussa terveillä miehillä ( $n = 13$ ) tehdyssä kaksoissokkoutetussa poikkileikkaustutkimuksessa ei havaittu eroa bupropionin ja lumeen välillä. Tutkittavien ikä oli 30,2 vuotta ( $\pm 6,3$  vuotta). Tutkimus kesti yhteensä viisi viikkoa. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan ensin lumetta tai bupropionia 14 vuorokautta. Tämän jälkeen suoritettiin 7–10 päivän wash-out- jakso, jonka aikana tutkittava oli ilman lääkettä. Tämän jälkeen tutkittava sai 14 vuorokauden ajan valmistetta, jota ei ollut saanut aiemmin. Tutkittavat toimivat siis omina verrokkeinaan. Tutkittavilla ei ollut psykiatrista eikä somaattista sairashistoriaa. Tutkittavat saivat bupropionia hoitoannoksella 300 mg/vrk. Seksuaalisia haittavaikutuksia arvioitiin RigiScan- ja Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)-mittareilla. RigiScan -mittari mittaa peniksen yöllistä turvotusta ja jäykkyyttä.

CSFQ-mittarilla ei havaittu muutoksia tutkimuksen aikana lume- eikä bupropioniryhmässä ( $df = 2$ ,  $F = 0,361$ ,  $p = 0,701$ ). Lähtötilanteessa CSFQ-mittarin kokonaispisteet olivat 45,4 pistettä (4,0) ja tutkimuksen lopussa lumeryhmässä 44,8 pistettä (4,0) ja bupropioniryhmässä 45,2 pistettä (3,2); ( $p = 0,701$ ). Tutkimuksessa ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa CSFQ-mittarilla seksuaalisessa halukkuudessa, orgasmivaikeuksissa ja -tyytyväisyydessä. Myöskään RigiScan-mittarilla ei ilmennyt tilastollisesti merkitseviä tuloksia ( $p = 0,301–0,978$ ).

Tutkimuksen heikkouksina oli pieni otoskoko. Lisäksi tutkimuksessa ei mitattu unenaikaista EEG:tä, joten ei tutkimuksen perusteella ei saatu tietoa bupropionin vaikutuksesta REM-uneen. Myös tutkimuksen kesto oli lyhyt eikä se ole yleistettävissä vanhempiin miehiin tai naisiin. (54)

### **3.4.2 Fluvoksamiini, sosiaalisten tilanteiden pelko ja seksuaalihaitat**

Davidson ym. vuoden 2004 satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa tutkittiin fluvoksamiinin tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä yleistyneessä sosiaalisten tilanteiden pelossa. Tutkittavat (n = 279) satunnaistettiin saamaan fluvoksamiinia tai lumetta. Fluvoksamiinin annos oli 100-300 mg/vrk. Tutkimuksen kesto oli kolme kuukautta.

Seksuaalisia haittoja mitattiin ASEX-mittarilla ja oma-aloitteisesti täytettävillä haittavaikutuskyselyillä. ASEX-mittari täytettiin lähtötilanteessa ja tutkimuksen ajan kahden viikon välein.

Tutkimuksen lopuksi fluvoksamiiniryhmästä 13 % raportoi ejakulaatiovaikeuksia, 10 % alentunutta halukkuutta, 5 % orgasminsaamisvaikeuksia ja 1 % impotenssia, ja lumeryhmästä 1 % raportoi ejakulaatiovaikeuksia, 6 % alentunutta halukkuutta, < 1 % orgasminsaamisvaikeuksia ja 1 % impotenssia.

ASEX-mittarilla pisteet lähtötilanteessa olivat fluvoksamiiniryhmässä 14,3 pistettä (SD 0,38) ja tutkimuksen lopuksi 13,0 pistettä (SD 0,4) ja lumeryhmässä lähtötilanteessa 14,2 pistettä (SD 0,38) ja tutkimuksen lopuksi 13,8 pistettä (SD 0,3). Tutkimuksen lopussa ryhmien välillä ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa seksuaalisissa toiminnoissa ( $p = 0,101$ ).

Yksikään tutkittava ei lopettanut tutkimusta seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi. (55)

### **3.4.3 Voiko bupropionilla hoitaa seksuaalihaittoja?**

Masand ym. vuoden 2001 satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin bupropionia SSRI-lääkkeiden aiheuttamien seksuaalisten haittavaikutusten hoidossa. Potilaat (n = 39) olivat käyttäneet SSRI-lääkettä vähintään kuuden viikon ajan ja heillä oli todettu ASEX-mittarilla vähintään 19 pistettä viitaten seksuaalisten haittavaikutusten ilmenemiseen. Potilaat olivat tutkimushetkellä depression suhteen oireettomia mitattuna Hamilton Depression Rating Scale -mittarilla. Bupropionin annos oli tutkimuksessa 150 mg/vrk. Tutkimuksen kesto oli kolme viikkoa.

Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla seksuaaliset haitat johtuivat muista syistä, kun SSRI-lääkkeen käytöstä, kuten potilaat, joilla oli seksuaalisia haittoja jo ennen lääkehoidon aloitusta, muita lääketieteellisiä syitä tai ihmissuhteiden häiriöitä.

Tutkittavat täyttivät viikoittain ASEX-, Hamilton Depression Scale – ja Undvalg for Kliniske Undersökelse Side Effect Rating -mittarit. Tutkittavia kannustettiin seksuaaliseen aktiivisuuteen tutkimuksen aikana.

Ryhmiä välillä ei todettu tutkimuksen lopussa tilastollisesti merkitsevää eroa ASEX- mittarilla ( $p = 0,62$ ). Analysoitaessa kaikkia tutkittavia yhtenä ryhmänä havaittiin paraneminen ASEX-mittarin kokonaispisteissä ( $F = 3,69$ ;  $df = 3, 26$ ;  $p = 0,03$ ), kiihottumisessa ( $F = 3,07$ ;  $df = 3, 26$ ;  $p = 0,05$ ) ja kostumisessa/ erektioissa ( $F = 4,28$ ,  $df = 3, 26$ ;  $p = 0,02$ ). Pieni parannus nähtiin myös seksuaalisessa halukkuudessa ( $F = 2,96$ ,  $df = 3, 26$ ;  $p = 0,06$ ). Ryhmiä välillä havaittiin lievä tilastollisesti merkitsevää ero ainoastaan viikon kaksi kohdalla kostumisessa/ erektion saamisessa lumeryhmän eduksi.

8 potilasta keskeytti tutkimuksen saamatta yhtäkään annosta bupropionia. Yksi potilas keskeytti tutkimuksen unettomuuden vuoksi.

Tutkimuksen heikkoutena oli pieni otos koko, lyhyt kesto ja bupropionin matala annos. Lisäksi tutkijoilla ei ollut tietoa seksuaalisesta aktiivisuudesta ennen tutkimusta ja tutkimuksen aikana. (56)

#### **3.4.4 Paniikkihäiriön hoidossa käytetyn imipramiinin seksuaalhaitat**

Mavissakalian ym. vuoden 2000 avoimessa tutkimuksessa tutkittiin imipramiinin vaikuttavuutta aukean paikan kammosta ja paniikkihäiriöstä kärsivillä potilailla ( $n = 110$ ). Tutkimusta ennen potilailla oli kaksi viikkoa kestänyt lumekontrolloitu yksöissokkojakso. Tämä tutkimus oli jatkoa 12 kuukautta kestäneelle satunnaistetulle lumekontrolloidulle tutkimukselle. Potilaat saivat imipramiinia keskimäärin  $165,3 \pm 42,5$  mg/vrk. Tutkimus kesti 24 viikkoa. Tutkittavien keski-ikä oli 36,5 vuotta. 68 % tutkittavista oli naisia. Tutkittavat olivat sairastaneet paniikkihäiriötä keskimäärin 9,7 vuotta.

Mittarina käytettiin 15. kohdan kyselyä trisyklisten masennuslääkkeiden yleisimmistä haittavaikutuksista. Tutkimuksessa ei ole tarkempaa tietoa mittarista.

Ensimmäisen 8 viikon aikana keskimäärin 20 % kärsi seksuaalisista haittavaikutuksista. Muutos seksuaalisissa haittavaikutuksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Pitkän aikavälin tarkastelussa muutos seksuaalisissa haittavaikutuksissa oli lineaarinen muuttujien pysyessä samana lukuun ottamatta otoskoko, joka väheni 0,18 % viikoittain. Muutos oli tilastollisesti merkitsevää ( $p < 0,01$ ).

Seksuaaliset haitat vähenivät alkutilanteen 18,87 %:sta 14,04 %:iin viikoilla 0–24. Vanhemmat ihmiset raportoivat enemmän seksuaalisista haittavaikutuksista. Vuoden lisäys iässä nosti



todennäköisyyttä 6,83 % (OR = 1,06;  $p < 0,01$ ). Naiset kokivat 52.5 % vähemmän haittoja kuin miehet (OR 0,47;  $p < 0,05$ ). Hamilton Rating Scale for Anxiety- mittari korreloi lineaarisesti seksuaalisiin haittoihin. Muiden muuttujien pysyessä samoina yhden yksikön lisäys HAM-A -mittarilla lisäsi seksuaalisten haittojen ilmaantuvuutta 13,9 % (OR=1,139;  $p < 0,01$ ).

Tutkimuksen heikkoutena puuttuva tietoa tutkittavien seksuaalisesta aktiivisuudesta tutkimusta ennen ja tutkimuksen aikana. Lisäksi seksuaalisten haittavaikutusten mittaamisessa ei käytetty standartoitua kyselyä. (57)

### 3.4.5 Vilatsodoni

Clayton ym. vuoden 2015 tutkimuksessa tutkittiin vilatsodonin seksuaalisia haittavaikutuksia aikuisilla depressiopotilailla (n = 1047). Alkuperäistutkimuksena käytettiin satunnaistettua kaksoissokkotutkimusta, jossa verrattiin vilatsodonia 20 mg/vrk tai 40 mg/vrk saavia lumeeseen. Aktiivinen kontrolliryhmä sai sitalopraamia 40 mg/vrk. Tutkimus kesti 10 viikkoa. Post-hoc-analyyseissä mitattiin muutosta Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ)-mittarilla.

Tutkittavat olivat 18–70 vuotiaita. Tutkittavat olivat kärsineet masennusoireista vähintään 8 viikkoa. Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, joilla oli psykiatrasta samanaikaissairastavuutta tai hoitoresistentti masennus tai käytössä psykenlääkitys.

CSFQ -mittarin pisteet nousivat kaikissa ryhmissä, naisilla 1,2 pistettä (sitalopraami) – 3,0 pistettä (vilatsodoni 40 mg) ja miehillä 1,2 pistettä (vilatsodoni 40 mg) – 3,5 pistettä (lume). Muutos CSFQ -mittarilla oli pienin potilailla, joilla oli tutkimuksen aluksi normaalit seksuaaliset toiminnot.

Potilailla, joilla ilmeni seksuaalisia haittoja tutkimuksen aluksi CSFQ pisteet paranivat kaikissa ryhmissä, naisilla 2,35 pistettä (sitalopraami)–4,52 pistettä (vilatsodoni 40 mg) ja miehillä 2,83 pistettä (vilatsodoni) – 6,43 pistettä (lume).

Tutkimuksessa mitkään tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Muutos CSFQ-mittarilla oli ainoastaan numeerinen. Tulokset voivat kuitenkin viitata siihen, että depressio-oireiden lievittyminen vaikuttaa positiivisesti seksuaalisiin toimintoihin.

Tutkimuksen heikkouksina oli riittämätön otoskoko erottaa muutoksia seksuaalisissa toiminnoissa. Tutkimuksessa ei ollut tietoa keskeyttäneiden määrästä tai keskeytymisen syistä. (58)

## 3.5 Muut tutkimukset

### 3.5.1 Naimisissa olevien, masentuneiden intialaisten kokemat seksuaalivaikeudet

Krishna ym. vuoden 2011 tutkimuksessa tutkittiin masennuslääkkeisiin liittyvien seksuaalisten haittavaikutusten yleisyyttä ja vaikutusta elämänlaatuun, hoitomyöntyvyyteen ja puolisojen väliseen vuorovaikutukseen. Tutkittavat olivat naimisissa olevia miehiä (n = 100), jotka olivat käyttäneet lääkitystä masennukseen vähintään kolme kuukautta ja olivat tutkimuksen alussa masennuksen suhteen oireettomia (HDRS <7). Tutkittavat olivat 20–50 -vuotiaita heteroseksuaaleja ja vakaassa tilanteessa avioliitossa.

Tutkimuksesta poissuljettiin ne, joilla oli ennen depressiolääkityksen aloitusta ilmennyt seksuaalisia haittoja, muuta psykiatrista samanaikaissairastavuutta tai sairauksia, jotka voivat aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Lisäksi tutkimuksesta poissuljettiin ne, joilla oli muu seksuaalisia haittoja aiheuttava lääkitys.

Tutkittavien arviointiin käytettiin useita eri mittareita Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) -mittaria, Global Assessment of Functioning Scale (GAF) -mittaria, Compliance Rating Scale (CRS) -mittaria, Arizona Sexual Experience Questionnaire (ASEX)-mittaria, World Health Organization Quality of Life Scale (WHOQOLYBREF Version) -mittaria ja Dyadic Adjustment Scale (DAS) -mittaria.

Tutkittavien ikä oli keskimäärin 41,18 vuotta (SD 6,73 v.) ja koulutuksen kesto 12 vuotta (SD 4,85 vuotta). 98 % tutkittavista oli työelämässä ja yli 75 % oli hinduja. 53 % tuli ydinperheestä ja 53 % oli kotoisin kaupungista. Naisten keski-ikä oli 37,16 vuotta (SD 6,66) ja heistä 92 % ei käynyt ansiotöissä. Vaimojen koulutuksen kesto oli keskimäärin 9 vuotta (SD 5,76). 67 % tutkittavista kärsi toistuvasta masennuksesta. Keski-ikä depression sairastumishetkellä oli 35 vuotta ja avioliiton keskikesto 17 vuotta.

Tutkimushetkellä olleen sairastumisjakson kesto oli keskimäärin 4,6 kuukautta ja remission keskikesto 9,23 kuukautta ennen tutkimusta. Tutkimushetkellä käytössä ollut masennuslääke oli ollut tutkittavilla käytössä keskimäärin 12 kuukautta. Keskiarvo HDRS -mittarilla oli 2,44 (SD 1,57) ja HAM-A -mittarilla 1,20 (SD 1,04).

Tutkittavista 58 % käytti SSRI-lääkettä (23 essitalopraamia, 22 sertraliinia, 6 paroksetiinia, 6 fluoksetiinia ja 1 fluvoksamiinia), 22 % SNRI-lääkettä (18 venlafaksiinia, 2 duloksetiinia, 1 milnasipraania ja 1 desvenlafaksiinia), 12 % mirtatsapiinia ja 8 % trisyklisiä masennuslääkkeitä (6 imipramiinia, 1 amitriptyliiniä ja 1 doksepiinia). Lääkityksen kesto vaihteli 4 kuukaudesta (desvenlafaksiini) 21 kuukauteen (imipramiini). Kaikki tutkittavat käyttivät lääkitystä hoitoannoksella.

23 potilaalla ilmeni seksuaalisia haittavaikutuksia, joista 9 tutkittavalla seksuaalisen halukkuuden vähenemistä, 5 kiihottumisvaikeuksia, 6 erektiovaikeuksia ja 8 orgasminsaamisvaikeuksia. 5 tutkittavalla ilmeni seksuaalisia haittoja useammalla osa-alueella.

Seksuaalisten haittavaikutusten ilmaantuvuus oli 50 % paroksetiinilla ja imipramiinilla, 22,72 % sertraliinilla, 22,22 % venlafaksiinilla, 21,73 % essitalopraamilla ja 8,3 % mirtatsapiinilla. Fluoksetiinilla, fluvoksamiinilla, duloksetiinilla, devenlafaksiinilla, milnasipraanilla tai doksepiinilla ei ilmennyt seksuaalisia haittavaikutuksia. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei havaittu lääkemannosten välillä ei havaittu seksuaalisia haittoja kokeneiden tai kokemattomien välillä.

Seksuaalisia haittavaikutuksia kokeneiden (n = 23) ja kokemattomien (n = 77) välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sosioekonomisessa asemassa eikä kliinisten muuttujien välillä lukuun ottamatta koulutusta t-testi/  $\chi^2 = -3,259$  ( $p < 0,01$ ). Tilastollisesti merkitsevä ero ilmeni seksuaalisia haittoja kokeneiden ja kokemattomien välillä puolisojen välisessä vuorovaikutuksessa t-testi/  $\chi^2 = -3,393$  ( $p < 0,01$ ) ja elämänlaadussa t-testi/  $\chi^2 = -5,979$  ( $p < 0,01$ ). Merkitsevää eroa ei havaittu hoitomyöntyvyydessä tai toimintakyvyssä.

Tutkimuksen heikkouksina oli pieni otoskoko. Lisäksi tutkimus koski vain miehiä, joita hoidettiin erikoissairaanhoidossa ja jotka olivat naimisissa. Tutkittaessa seksuaalisten haittavaikutusten vaikutusta puolisojen väliseen vuorovaikutukseen, ei otettu huomioon lähtötilannetta tai tutkimuksen toisen puolison ominaisuuksia. (59)

### **3.5.2 Onko vortioksetiinilla vaikutusta seksuaalitoimintoihin?**

Citrome ym. vuoden 2014 systemaattisessa katsauksessa tutkittiin vortioksetiinin tehoa ja turvallisuutta. Mukaan otettiin kaikki kliiniset tutkimukset. Tutkimuksista laskettiin number needed to treat (NNT) ja number needed to harm (NNH) -arvot.

Seksuaalisia haittavaikutuksia oli mitattu ASEX-mittarilla neljässä tutkimuksessa.

Kaksoissokkotutkimuksessa 65–71 % koki seksuaalisia haittoja tutkimuksen alussa. Tutkittavista, joilla ei ilmennyt seksuaalisia haittoja tutkimuksen alussa, 3 % lumetta saaneista, 51 % vortioksetiinia (2.5 mg/vrk) saaneista, 38 % vortioksetiinia (5 mg/vrk) saaneista ja 47 % duloksetiinia (60 mg/vrk) saaneista kärsi seksuaalisista haitoista.

Tutkimuksessa, jossa lähtötilanteessa tutkittavat eivät kokeneet seksuaalisia haittoja, tutkimuksen lopussa 36 % vortioksetiiniiryhmästä ja lumeryhmästä koki seksuaalisia haittoja verrattuna 53 % duloksetiiniiryhmästä.

Tutkimuksessa, jossa tutkittavilla ei ilmennyt seksuaalisia haittoja tutkimuksen alussa 33 % vortiooksetiiniiryhmästä (10 mg/vrk), 39 % vortiooksetiiniiryhmästä (15 mg/vrk) ja 31 % lumeryhmästä koki seksuaalisia haittoja tutkimuksen lopussa.

Tutkimuksessa, jossa tutkittavilla ei ilmennyt seksuaalisia haittoja tutkimuksen alussa, vortiooksetiini aiheutti lumetta enemmän seksuaalisia haittoja, 47 % vortiooksetiiniiryhmässä (10 mg/vrk), 42 % vortiooksetiiniiryhmässä (20 mg/vrk) verrattuna lumeeseen 28 %.

ASEX-mittaria hyödyntäneistä tutkimuksesta laskettiin eri vortiooksetiinien annoksille riski aiheuttaa seksuaalisia haittavaikutuksia. Naisilla vortiooksetiinien annoksilla 5, 10, 15 ja 20 mg/vrk osuudet olivat 22 %, 23 %, 33 % ja 34 % verrattuna 20 % lumetta saaneisiin. NNH arvot olivat vastaavasti 50, 34, 8 ja 8 (95 % luottamusväli 4–125).

Miehillä vortiooksetiinien annoksilla 5, 10, 15 ja 20 mg/vrk osuudet olivat 16 %, 20 %, 19 % ja 29 % verrattuna lumetta saaneisiin 14 %. NNH arvot olivat vastaavasti 50, 17, 20 ja 7 (95 % luottamusväli 4–125). Naisilla ja miehillä NNH arvot olivat tilastollisesti merkitsevät yli 15 mg:n annoksilla.

Tutkimuksessa ei avattu tuloksia tarkemmin. Tutkimuksen heikkouksina oli riittämätön tieto viitatuista taustatutkimuksista. (60)

## **4 POHDINTA**

### **4.1 Masennuksen aiheuttamat seksuaalihaitat**

Masennukseen sairautena liittyy seksuaalisia toimintahäiriöitä sekä kiinnostuksen ja mielihyvän menettämistä (3,61). Masennuspotilaista 40–50 % raportoi seksuaalisen halukkuuden vähenemistä ja 15–20 % ejakulaatio- ja orgasmivaikeuksia jo ennen lääkehoidon aloittamista (30). Masennukseen liittyvät seksuaaliset toimintahäiriöt ovat niin yleisiä, että niitä voidaan tulkita yhtenä masennuksen oireena (62). Tästä syystä kliinisessä työssä käytettävässä Beckin depressioasteikossa (BDI) kysytään erikseen sukupuolisen halukkuuden vähenemisestä (3).

Seksuaalisten toiminnan häiriöiden ja masennuksen välillä on myös havaittu kaksisuuntainen yhteys. Masennus lisää riskiä seksuaalisen toiminnan häiriöille ja toisaalta seksuaalisen toiminnan

häiriöt lisäävät riskiä masennuksen ilmenemiseen. (61) Seksuaalisen toiminnanhäiriöistä kärsii väestössä naisista 26–63 % ja miehistä 10–52 % (63). Tästä syystä kliinisessä työssä on tärkeää selvittää, kärsiikö masennuspotilas seksuaalisen toiminnan häiriöistä ja toisaalta, ilmeneekö seksuaalisen toiminnan häiriöistä kärsivällä potilaalla masennusoireita (61).

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen tulokset tukevat aiempaa tutkimustietoa masennuslääkkeiden seksuaalihaitoista. Masennuslääkkeiden seksuaaliset haitat ovat yleinen ja ikävä haittavaikutus. Seksuaalihaitat heikentävät potilaan hoitoon sitoutumista ja niiden huomioiminen hoidossa on kliinisesti tärkeää potilas-lääkärisuhteen ylläpidon kannalta (23,39,40).

Masennukseen sairautena sekä masennuksen lääkehoitoon liittyy seksuaalisia toimintahäiriöitä. Kliinisessä työssä ja tutkimuksissa voi olla haastavaa erottaa, johtuuko seksuaalinen toimintahäiriö masennuksesta vai lääkityksestä. Tästä syystä on erityisen tärkeää ennen lääkehoidon aloittamista selvittää, onko potilaalla seksuaalisia toimintahäiriöitä, että lääkehoidolla ei hankaloiteta potilaan tilannetta.

## **4.2 Lääkkeiden aiheuttamat seksuaalihaitat**

Masennuslääkkeiden aiheuttamien seksuaalihaittojen yleisyys vaihtelee lääkkeen vaikutusmekanismista riippuen. Mitä serotonergisempi lääke on, sitä todennäköisemmin se aiheuttaa seksuaalihaittoja (18).

Selektiivisillä serotoniinin takaisinotonestäjillä (SSRI-lääkkeet) on voimakas serotonerginen vaikutus. SSRI-lääkkeistä sertraliini, sitalopraami, paroksetiini ja fluoksetiini aiheuttivat eniten seksuaalisia haittavaikutuksia. Paroksetiinia käyttäneistä 70 % ja sertraliinin käyttäjistä 80 % raportoi seksuaalihaittoja. (18) Sitalopraamia käyttäneistä 70–80 % raportoi seksuaalihaittoja (18,33). Fluoksetiinin käyttäjistä 70 % raportoi seksuaalihaittoja (18,53).

Reichenpfader ym. vuoden 2014 meta-analyysissä essitalopraami ja paroksetiini aiheuttivat enemmän seksuaalihaittoja kuin muut SSRI-lääkkeet (33). Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyysissä essitalopraami taas aiheutti vähemmän seksuaalihaittoja verrattuna muihin SSRI-lääkkeisiin lukuun ottamatta fluvoksamiinia. Essitalopraamin käyttäjistä seksuaalihaittoja raportoi 40 % verrattuna fluoksetiiniin, paroksetiiniin, sitalopraamiin ja sertraliiniin, joiden käyttäjistä haittoja raportoi 70–80%. (18) Fluvoksamiinilla ilmeni muita SSRI-lääkkeitä vähäisempi vaikutus seksuaalisiin toimintoihin (18,33,55). Fluvoksamiinin käyttäjistä 20% raportoi seksuaalihaittoja (18).

SNRI-lääkkeistä venlafaksiini aiheutti eniten seksuaalihaittoja. Venlafaksiinin käyttäjistä 80% raportoi seksuaalisia haittavaikutuksia. Venlafaksiini aiheuttamien seksuaalihaittojen yleisyys oli

SSRI-lääkkeiden aiheuttamien haittojen luokkaa. (18) Thase ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa venlafaksiini lisäsi seksuaalihaittoja sen antidepressiivisestä tehosta huolimatta (50).

Venlafaksiinin aktiivisella metaboliitilla desvenlafaksiinilla ei taas todettu vaikutusta seksuaalisiin toimintoihin (15,33). Desvenlafaksiinilla ei kuitenkaan ole myyntilupaa Euroopassa (16). SNRI-lääkkeistä duloksetiinilla saattaa olla vähäisempi vaikutus seksuaalisiin toimintoihin kuin venlafaksiinilla (18).

Noradrenaliinin takaisinotonestäjä reboksetiinin vaikutus seksuaalisiin toimintoihin erosi lumeesta ainoastaan miesten kiihottumisvaikeuksissa. Reboksetiini lisäsi miehillä kiihottumisvaikeuksia, mikä todennäköisesti liittyy reboksetiinin noradrenergiseen vaikutukseen. (44)

Trisyklisistä masennuslääkkeistä imipramiinilla ilmeni kohonnut riski aiheuttaa seksuaalisia haittoja. Imipramiinin käyttäjistä 45 % raportoi seksuaalisia haittoja (18). Klomipramiinilla saattaa olla lievä riski aiheuttaa erektiohäiriöitä pakko-oireisilla potilailla (45). Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyyssissä klomipramiinia käyttäneistä jopa 90 %:lla ilmeni orgasminsaamisvaikeuksia (18).

Bupropionilla ilmeni vähän vaikutusta seksuaalisiin toimintoihin useissa eri tutkimuksissa (18,33,43). Bupropionin aiheuttamien seksuaalihaittojen yleisyys ei eronnut lumeesta. Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyyssissä bupropionia käyttäneistä 10 % raportoi seksuaalihaittoja verrattuna lumetta käyttäneisiin, joista 14,2 % raportoi seksuaalihaittoja. (18) Bupropioni voi jopa vähentää masennuksen aiheuttamia seksuaalihaittoja ja lisätä tyytyväisyyttä seksuaalisiin toimintoihin (50,52)

Muita vähän seksuaalisia haittoja aiheuttavia lääkkeitä oli mirtatsapiini, agomelatiini ja moklobemidi. Seksuaalihaittoja raportoi mirtatsapiinia käyttäneistä 25 %, agomelatiinia käyttäneistä 5 % ja moklobemidiä käyttäneistä 5 %. (18)

Vortioksetiinin vaikutus seksuaalisiin toimintoihin ei eronnut lumevaikutuksesta useissa tutkimuksissa (60). Seitsemän satunnaistettua lumekontrolloitua tutkimusta yhdistävässä meta-analyyssissä saatiin viitteitä, että seksuaalihaittojen yleisyys voi lisääntyä vortioksetiinin annoksen noustessa. Annoksilla 5–10 mg/ vrk vortioksetiinin aiheuttamat seksuaalihaitat eivät eronneet lumeesta. Seksuaalisista haitoista kärsi vortioksetiinia annoksella (5 mg/vrk) saaneista 26 %, vortioksetiinia annoksella (10 mg/vrk) saaneista 35 % ja lumeryhmästä 32 %. Annoksilla 15–20 mg/ vrk vortioksetiini aiheutti enemmän haittoja kuin lumelääke. Seksuaalihaittoja raportoi vortioksetiinia annoksella (15 mg/vrk) saaneista 43 % ja vortioksetiinia annoksella (10 mg/vrk) saaneista 46 % verrattuna lumelääkettä saaneisiin 32 %, mutta tulos ei eronnut lumeesta

tilastollisesti merkitsevästi. (64) Serotoniinin takaisinottoestovaikutus voimistuu todennäköisesti vortiooksetiinin annoksella 15–20 mg/ vrk, mikä selittäisi lievän seksuaalisten haittojen lisääntymisen.

Nefatsodoni ja vilatsodoni eivät aiheuttaneet lumetta enemmän seksuaalisia haittoja (18,46). Nämä lääkkeet eivät kuitenkaan ole käytössä Suomessa (19).

## **4.3 Tutkimusasetelman merkitys**

### **4.3.1 Tutkimusasetelmien heikkoudet**

Reichenpfader ym. vuoden 2014 ja Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyyseihin otettiin mukaan myös havainnoivat tutkimukset (18,33). Havainnoivien tutkimusten heikkoutena on korkeampi harhan riski verrattuna satunnaiskontrolloituun tutkimukseen. Erityisesti sekoittavat tekijät ovat harhan lähteitä havainnoivissa tutkimuksissa. Satunnaiskontrolloiduissa tutkimuksissa sekoittavat tekijät voidaan minimoida, kun satunnaistaminen onnistuu riittävän hyvin ja tutkimuspopulaatio on riittävän iso. Optimaalisessa tilanteessa tutkittavat ryhmät eroavat merkittävästi ainoastaan tutkittavan muuttujan, tässä tapauksessa lääkeshoidon osalta. (65)

Kirjallisuuskatsauksessa oli mukana myös avoimia tutkimuksia: Knegtering ym. vuoden 2004 satunnaistettu avoin tutkimus ja Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyysi, johon otettiin mukaan avoimet tutkimukset (18,57). Avoimissa tutkimuksissa tutkija ja tutkittava tietää, mitä lääkettä tutkittava saa. Avoimet tutkimukset voivat olla satunnaistettuja ja niissä voi olla kontrolliryhmä. Avoimen tutkimuksen satunnaistaminen vähentää ryhmiin jaon aiheuttamaa harhaa. Kun tutkittavat ja tutkijat tietävät, mitä lääkettä potilas saa, voi aiheutua otantaharhaa, jolloin joko tutkijat tai tutkittavat voivat tarkoituksella tai tahtomattaan liioitella lääkkeen vaikutuksia. (66)

### **4.3.2 Seksuaalihakat jo ennen lääkkeen aloittamista**

Osassa tutkimuksista ei huomioitu ennen lääkehoitoa ilmenneitä seksuaalihakatja. Esimerkiksi Reichenpfader ym. vuoden 2014 meta-analyysiin otettiin mukaan myös satunnaiskontrolloidut tutkimukset, joissa ei ollut tietoa ennen lääkehoitoa ilmenneistä seksuaalihakatoista (33). Tässä tilanteessa tutkimuksen lopussa ilmenneitä seksuaalihakatja ei voida tulkita lääkkeiden aiheuttamiksi, varsinkin kun tiedetään, että masennukseen sairautena liittyy seksuaalisen toiminnanhäiriöitä.

Toisaalta osassa tutkimuksista alkuvaiheen korkean seksuaalisten haittojen ilmaantuvuuden vuoksi lääkehoidosta johtuvia seksuaalisia haittoja oli haastava tutkia. Baldwin ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa seksuaalihakatja ilmeni ennen lääkehoidon

aloittamista essitalopraamiryhmässä 67,3 %:lla ja paroksetiiniryhmässä 69.9 %:lla. (51) Tutkimuksen lopussa on vaikea arvioida, mikä osuus seksuaalihaitoista on masennuksen aiheuttamaa, mikä lääkehaittaa ja mikä lääkkeen ansiosta masennuksen oireiden lievittymisestä johtuvaa seksuaalisten toimintojen paranemista. Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyysissä pyrittiin minimoimaan ennen lääkehoitoa ilmenneiden seksuaalihaittojen vaikutus tutkimustuloksiin poissulkemalla tutkittavat, joilla ilmeni ennen lääkehoitoa seksuaalihaittoja (18). Kun menetellään näin, tutkimuksesta ei saada tietoa, vähentääkö masennusoireiden lievittyminen tutkittavien seksuaalihaittoja. Toisaalta myös Clayton ym. vuoden 2015 meta-analyysin alkuperäistutkimusten väliset erot lähtötilanteissa mitatuissa seksuaalihaitoissa voivat vaikuttaa tutkimustuloksiin (15).

### **4.3.3 Seksuaalisen aktiivisuuden huomioiminen**

Osassa tutkimuksista ei huomioitu tutkittavien seksuaalista aktiivisuutta (45,48). Osa tutkimuksista aliarvioi seksuaalisia haittoja, koska tutkimuspopulaatiota valittaessa ei ole poissuljettu potilaita, jotka eivät ole olleet seksuaalisesti aktiivisia tutkimuksen aikana ja on oletettu, että he ei ilmennyt seksuaalihaittoja (33). Seksuaalinen aktiivisuus on alentunut esimerkiksi postmenopausaalisilla naisilla. Prospektiivisessä, pitkittäisessä kohorttitutkimuksessa postmenopausaalisista naisista 24 % raportoi, että ei koe koskaan seksuaalista halukkuutta ja 41 % raportoi kokevansa seksuaalista halukkuutta vain harvoin (67).

Tutkittavat, jotka eivät ole seksuaalisesti aktiivisia, voivat luotettavasti raportoida seksuaalisen halukkuuden muutoksista ja kiihottumisvaikeuksista, mutta heiltä ei saa tietoa ejakulaatio-, erektio- ja orgasmivaikeuksien muutoksista. Mikäli tutkittavien seksuaalista aktiivisuutta ei huomioida, tulokset vääristyvät ejakulaatio-, erektio- ja orgasmivaikeuksien osalta ja voivat aliarvioida lääkkeen aiheuttamia seksuaalihaittoja.

Osa kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista pyrki huomioimaan tutkittavien seksuaalisen aktiivisuuden. Käytettyjä keinoja seksuaalisen aktiivisuuden varmentamiseksi oli tutkittavien kannustaminen seksuaaliseen aktiivisuuteen vähintään 1–2 kertaa viikossa, vain naimisissa olevat tutkittavat valikoiminen tutkimukseen, jolloin oletettiin heidän olevan seksuaalisesti aktiivisia, tutkittavien ohjeistaminen täyttämään ASEX-mittarin vain, jos he olivat olleet kyseisellä viikolla seksuaalisesti aktiivisia, ASEX-mittarin pisteiden analysointi vain, jos tutkittavat olivat olleet kyseisellä viikolla seksuaalisesti aktiivisia ja tutkittavien ohjeistaminen saamaan orgasmi masturboimalla tai yhdynnässä vähintään kerran viikossa (15,47,50,56,59).

### **4.3.4 Tiedonkeräysmenetelmien erot**

Tutkimuksissa seksuaalihaittojen arvioimiseksi käytetyt mittarit vaihtelivat laajalti. Osassa tutkimuksia käytettiin strukturoituja kyselyitä, kuten Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)-, The



Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSQF)- ja Sexual Function (SF)-mittaria, seksuaalihaittojen arvioimiseksi (15,46,48-51,54,55,58-60).

Osassa tutkimuksista ei taas mainittu, miten tiedot seksuaalisista haitoista oli kerätty (45). Osassa tutkimuksia potilaat raportoivat seksuaalihaitat spontaanisti. Aiempien tutkimusten pohjalta tiedetään, että potilaat raportoivat vähemmän seksuaalihaittoja spontaanisti (14 %) verrattuna tilanteeseen, kun käytetään strukturoituja kyselyitä (60 %) (31,32). Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyysissä eri tutkimusmenetelmillä kerätty tieto käsiteltiin tasavertaisina, mikä voi aiheuttaa virhettä tuloksissa. Meta-analyysissä eri metodeilla kerätyn tiedon virhettä pyrittiin vähentämään tekemällä eri menetelmistä herkkyysanalyysit, joissa arvioitiin, kuinka paljon seksuaalisten haittojen ilmaantuvuus vaihteli menetelmästä riippuen.(18) Reichenpfader ym. vuoden 2014 meta-analyysissä sitalopraamista oli käytössä vain spontaanisti ja avoimilla kysymyksillä kerätty tieto seksuaalihaitoista, mikä on todennäköisesti matalampi kuin systemaattisilla kysymyksillä kerätty tieto (33).

#### **4.3.5 Tutkimusten kesto ja otoskoon vaikutus**

Osassa tutkimuksista olivat lyhyitä, jolloin niiden yleistettävyyys pitkäaikaiseen hoitoon on epävarmaa (15,46,54,56). Kun tutkimuksen kesto on lyhyt, ei saada luotettavaa tietoa, olisiko seksuaalihaitat lievittyneet hoidon jatkuessa. Osassa tutkimuksia otoskoko oli riittämätön erottelemaan muutoksia seksuaalisissa toiminnoissa (18,46,54,56,58).

#### **4.3.6 Keskeyttäneet tutkittavat**

Suuri seurannasta pudonneiden määrä voi heikentää tutkimustulosten luotettavuutta vaikuttamalla muun muassa tutkimustuloksiin (68). Esimerkiksi Baldwin ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa ASEX-mittarin lievä lasku tutkimuksen loppua kohti saattoi johtua siitä, että lääkitystä parhaiten sietäneet jatkoivat tutkimuksen loppuun asti (51).

Osassa tutkimuksia ei raportoitu, kuinka moni tutkittava keskeytti tutkimuksen seksuaalisten haittavaikutusten vuoksi (45,69). Tämä hankaloittaa tutkimustulosten luotettavuuden arviointia.

Osassa tutkimuksista, joissa useampi tutkittava keskeytti tutkimuksen ennen tutkimuksen loppua, hyödynnettiin LOCF-analyysiä puuttuvan datan täydentämiseksi. LOCF-analyysin heikkoutena on se, että siinä oletetaan, että tutkimuksen keskeyttäneillä potilailla lääkkeen vaikutus seksuaalisiin toimintoihin on neutraali ja tästä syystä se voi vääristää tutkimustuloksia. (15,44)

Osassa tutkimuksia ei huomioitu lääkemannoksen vaikutusta seksuaalihaittoihin ja käytetyt lääkeannokset vaihtelivat tutkittavien välillä (18).

### **4.3.7 Seksuaalihaitat lumeryhmässä**

Lumelääkettä saaneiden tutkittavien raportoimien seksuaalihaittojen yleisyys vaihteli eri tutkimuksissa. Serretti ym. vuoden 2009 meta-analyysissä lumetta saaneista keskimäärin 14 % raportoi seksuaalihaittoja tutkimuksen lopussa (18). Korkeimmillaan jopa 31 % lumeryhmästä koki seksuaalisia haittoja tutkimuksen lopussa (60).

## **4.4 Masennuslääkehoito voi parantaa seksuaalista toimintakykyä masennusoireiden lievittyessä**

Masennuslääkehoito voi myös parantaa seksuaalista toimintakykyä, kun potilas toipuu depressiosta. Ekselius ym. vuoden 2001 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa lähtötilanteessa koko sertraliiniryhmästä 49 % ja sitalopraamiryhmästä naisista 46 % ja miehistä 47 % kärsi seksuaalisesta haluttomuudesta. Tutkimuksen lopussa sertraliiniryhmästä 20 % naisista ja 31 % miehistä raportoi seksuaalista haluttomuutta. Sitalopraamiryhmässä vastaavasti 20 % naisista ja 24 % miehistä raportoi tutkimuksen lopuksi seksuaalista haluttomuutta. Miehillä depression lievittyminen paransi merkittävästi erektiotoimintaa ( $p = 0,03$ ), mutta ejakulaatioissa havaittiin muutos huonompaan.(47)

Bupropionilla todettiin useissa tutkimuksissa sen seksuaalisia haittoja vähentävä vaikutus. Thase ym. vuoden 2006 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa seksuaalihaitat vähenivät bupropionia saaneilla (50). Segraves ym. vuoden 2000 satunnaiskontrolloidussa tutkimuksissa bupropioni lisäsi tyytyväisyyttä seksuaalisiin toimintoihin (69). Rezaei ym. vuoden 2018 satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa bupropioni paransi antipsykooteja käyttävien skitsofreniapotilaiden seksuaalista halukkuutta ( $p = 0,01$ ) sekä orgasmin- ( $p = 0,002$ ) ja erektionsaamista ( $p = 0,001$ ) (70).

## **4.5 Seksuaalisten haittojen ohittuminen ja pitkäaikaisvaikutukset**

Masennuslääkehoitoon liittyvistä seksuaalihaittoista 20 % lievittyi tai hävisi kokonaan lääkehoitoa jatkettaessa kuuden kuukauden seurannassa. On arvioitu, että mikäli lääkehoitoa jatketaan vielä pidempään seksuaalihaitat voivat lievittyä vielä suuremmalla osalla. (41) Gelenberg ym. vuoden 2013 kaksi vuotta kestäneessä satunnaiskontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat joko venlafaksiinia tai fluoksetiinia, jopa 80 %:lla seksuaaliset haittavaikutukset ohittuivat hoidon jatkuessa (53).

Aiemmin on arvioitu, että masennuslääkkeeseen liittyvät seksuaalihaitat häviävät viimeistään silloin, kun lääkitys lopetetaan. Uusimmissa tutkimuksissa on kuitenkin saatu viitteitä, että seksuaalihaitat voivat jatkuva vielä lääkkeen lopettamisen jälkeen. Yleisin SSRI-lääkkeiden

lopettamisen jälkeen raportoitu oire on genitaalialueen alentunut tuntoherkkyys ja tunnottomuus. Muita SSRI-lääkkeen lopettamisen jälkeen ilmenneitä pitkittyneitä oireita ovat seksuaalinen haluttomuus, erektio- ja orgasmivaikeudet sekä orgasminaikaisen mielihyvän puuttuminen. (71) Kuitenkaan suurimmalle osalle tutkittavista ei kuitenkaan jää pitkäaikaishaittoja SSRI-lääkityksestä (72,73).

#### **4.6 Masennuslääkkeiden aiheuttamien seksuaalisten haittojen hoito**

Masennuslääkkeen valintaan vaikuttaa useampi tekijä (74). Mikäli potilas on saanut hyvän hoitovasteen lääkityksestä ja ainoana haittana lääkkeestä on seksuaaliset haitat, niitä voidaan hoitaa eri interventiolla.

Taylor ym. vuoden 2013 Cochranen katsauksessa tutkittiin keinoja hoitaa masennuslääkehoitoon liittyviä seksuaalisia haittoja. Miehillä fosfoesteraasi-inhibiittoreiden sildenafiliin ja tadalafiliin käyttö paransi erektio toimintaa lumetta enemmän. Katsauksessa bupropionin 150 mg/ vrk annostelu kahdesti päivässä lievitti seksuaalisia haittoja miehillä ja naisilla. Lisää tutkimusta eri psykologisista interventioista ja esimerkiksi lääketaukojen vaikutuksista tarvitaan. (24)

#### **4.7 Masennuslääkkeiden hyödyntäminen muiden seksuaalihäiriöitä aiheuttavien sairauksien hoidossa**

Bupropionin seksuaalisten toimintojen paranemista on tutkittu esivaihdevuosi-ikäisillä naisilla Segraves ym. vuoden 1989 satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (n = 41) tutkittiin bupropionia idiopaattisen hypoaktiivisen seksuaalisen halun häiriön hoidossa. Tutkimuksessa bupropionia saaneilla ilmeni tilastollisesti merkitsevä parannus The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ) -mittarilla kiihottumisessa, orgasminsaamisessa sekä tyytyväisyydessä seksuaalisuuteen. (22)

SSRI-lääkkeet voivat pidentää erektiota. Tätä ominaisuutta on hyödynnetty ennen aikaisesta ejakulaatiohäiriöstä kärsivillä potilailla. Safarinejad ym. vuoden 2007 satunnaistetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa essitalopraami pidensi ejakulaatiota lumetta enemmän (p = 0,001). (75) Myös paroksetiini pidentää ejakulaatiota ennen aikaisesta ejakulaatiosta kärsivillä potilailla (76).

#### **4.8 Kirjallisuuskatsauksen vahvuudet ja heikkoudet**

Kirjallisuuskatsauksen vahvuuksina oli kirjallisuushakujen laajuus. Haut vielä useammista tietokannoista, kuten Pubmed-tietokannasta olisi mahdollistanut vielä kattavamman

tutkimusaineiston huomioimisen katsauksessa. Meta-analyysien ja satunnaistettujen kaksoissokkotutkimusten lisäksi myös muiden tutkimusasetelmien mukaan olisi antanut vielä laajempaa näkökulmaa aiheeseen.

## 4.9 Tehokkaan masennuksen hoidon merkitys

Seksuaalihaitat ovat tavallinen ja potilaalle kärsimystä aiheuttava lääkehaitta. Masennuksen hoitaminen tehokkaasti on tärkeää, koska sairaus aiheuttaa kärsimystä potilaille ja potilaan lähipiirille. Masennus laskee potilaiden toimintakykyä ja vaikuttaa siten myös merkittävästi potilaiden työkykyyn. Pahimmillaan masennus voi johtaa itsemurhaan. Mitä vaikeammasta masennuksesta on kyse, sitä tärkeämpää lääkehoito on. Vaikeassa masennuksessa ja psykoottisessa masennuksessa lääkehoito on lähes aina välttämätöntä. Keskivaikeassa masennuksessa lääkehoito on usein tarpeellista. Lievässä masennuksessa masennuslääkehoidosta on usein hyötyä. Lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa lääkehoito on yhtä tehokasta kuin psykoterapia. Psykoterapian ja masennuslääkehoidon yhdistäminen on vielä tehokkaampaa kuin nämä hoitomuodot erikseen ja suositeltavaa erityisesti silloin, kun masennus heikentää potilaan toimintakykyä. (3)

Hoitomyöntyvyyden haasteet ovat keskeinen masennuksen lääkehoidon tuloksellisuutta rajoittava tekijä (3). Masennuslääkkeiden aiheuttamat seksuaalihaitat voivat aiheuttaa lääkehoidon keskeyttämistä. Tämän takia klinikon on tärkeää tuntea masennuslääkkeiden aiheuttamat seksuaalihaitat, jotta potilaita voidaan jo lääkehoidon alussa informoida mahdollisista seksuaalihaitoista ja näin suojella potilaan luottamusta potilas-lääkärisuhteeseen. Masennuksen lääkehoidossa ollaan menossa kohti yksilöllisesti ”räätälöityä” hoitoa, jolloin on olennaista arvioida, mitkä ovat juuri tämän potilaan kannalta ne haitat, joita hän ei siedä.

# LÄHTEET

- (1) Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S, toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017 -tutkimus. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) 2018 (viitattu 25.5.2020).  
[https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/136223/Rap\\_4\\_2018\\_FinTerveys\\_verkko.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/136223/Rap_4_2018_FinTerveys_verkko.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- (2) Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. Lancet 2012 17;379(9820):1045-1055.
- (3) Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 (viitattu 14.9.2020). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- (4) Korpi E, Piepponen P. Psykenlääkkeet. Kirjassa: Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019 (viitattu 25.5.2020). [www.oppiportti.fi/ift00118](http://www.oppiportti.fi/ift00118)
- (5) Isometsä E, Leinonen E. Masennuslääkkeet ja lääkkeen valinta. Kirjassa: Masennus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 (viitattu 16.9.2020). [www.oppiportti.fi/msn00260](http://www.oppiportti.fi/msn00260).
- (6) Voxra. Fimea. Valmisteyhteenveto (viitattu 14.9.2020).  
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/4/11439714.pdf>.
- (7) Huttunen MO. Masennustilojen hoidossa käytettävät lääkkeet. Lääkkeet mielen hoidossa. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017 (viitattu 7.11.2020).  
<https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/lam00039>.
- (8) Moclobemide ratiopharm. Fimea 2014. Valmisteyhteenveto (viitattu 14.9.2020).  
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humspc/4/238344.pdf>.
- (9) Valdoxan® (agomelatiini) aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoidossa. Fimea. (viitattu 25.5.2020) [https://www.fimea.fi/documents/160140/744738/28041\\_Valdoxan-Physician\\_s\\_guide-FI.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/744738/28041_Valdoxan-Physician_s_guide-FI.pdf).
- (10) Brintellix. Fimea. Valmisteyhteenveto (viitattu 16.9.2020).  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_fi.pdf).
- (11) Spoo J, Syvälahti E. Masennuslääkkeet: käyttöaiheet ja hoidon periaatteet. Kapseli 2003; 32:25-27 (viitattu 2.11.2020).  
[https://www.fimea.fi/documents/160140/753095/17156\\_KAPSELI32masennus.pdf](https://www.fimea.fi/documents/160140/753095/17156_KAPSELI32masennus.pdf)
- (12) Edronax. Fimea. Valmisteyhteenveto (viitattu 20.9.2020).  
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/humpil/7/357457.pdf>.
- (13) Väisänen J. Non-competitive NMDA-receptor antagonists in rodent modelling of schizophrenia (Kilpailemattomat NMDA-reseptorin salpaajat skitsofrenian jyrksijämallina). Kuopion Yliopisto 2005 (viitattu 10.11.2020). <http://www.uku.fi/vaitokset/2005>
- (14) Isometsä E. Ketamiini-infuusio lääkeresistentin depression hoidossa. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 (viitattu 10.11.2020).  
<https://www.kaypahoito.fi/nak08360>.

- (15) Clayton AH, Hwang E, Kornstein SG, ym. Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(6):307-315.
- (16) Idänpää-Heikkilä J. Desvenlafaksiinin markkinoilletulo viiptyy. *Suom Lääkäril* 2008; 63; 3679-2008.
- (17) Montejo AL, Montejo L, Navarro Cremades F. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. *Current Opinion in Psychiatry* 2015;28(6):418-423.
- (18) Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):259-266.
- (19) Nurminen M. Lääkeaineita poistuu jatkuvasti markkinoilta haittavaikutusten vuoksi. *Sic! Lääketietoa Fimeasta* 2015; 2:22-24 (viitattu 20.9.2020).  
[https://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2\\_2015/laakehaittojen\\_hallinta/laakeaineita\\_poistuu\\_jatkuvasti\\_markkinoilta](https://sic.fimea.fi/arkisto/2015/2_2015/laakehaittojen_hallinta/laakeaineita_poistuu_jatkuvasti_markkinoilta).
- (20) Clayton AH, Montejo AL. Major depressive disorder, antidepressants, and sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 6:33-37.
- (21) Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008;68(5):653-689.
- (22) Segraves RT. Sexual Side-Effects of Psychiatric Drugs. *Int J Psychiatry Med* 1989;18(3):243-252.
- (23) Kennedy SH, Rizvi S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(2):157-164.
- (24) Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, ym. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database of Systematic Review* 2013. CD003382. DOI: 10.1002/14651858.CD003382.pub3.
- (25) Piepponen P. Sympaattisen ja parasympaattisen hermoston vaikutukset ja kohde-elimet. Kirjassa: *Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018 (viitattu 14.9.2020). [www.oppiportti.fi/lfk00172](http://www.oppiportti.fi/lfk00172)
- (26) Pollack MH, Reiter S, Hammerness P. Genitourinary and Sexual Adverse Effects of Psychotropic Medication. *Int J Psychiatry Med* 1992;22(4):305-327.
- (27) Finkel MS, Laghrissi-Thode F, Pollock BG, Rong J. Paroxetine is a novel nitric oxide synthase inhibitor. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):653-658.
- (28) Zajecka J, Fawcett J, Schaff M, ym. The role of serotonin in sexual dysfunction: fluoxetine-associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry* 1991;52(2):66-68.
- (29) Zajecka J. Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(3):35-43.
- (30) Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, ym. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *Journal of Affective Disorders* 1999;56(2):201-208.

- (31) Montejo A, García M, Espada M, ym. Psychometric characteristics of the psychotropic-related sexual dysfunction questionnaire. Spanish work group for the study of psychotropic-related sexual dysfunctions. *Actas españolas de psiquiatría* 2000;28:141-50.
- (32) Montejo-González AL, Llorca G, Izquierdo JA, ym. 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(3):176-194.
- (33) Reichenpfader U, Gartlehner G, Morgan LC, ym. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Safety* 2014;37(1):19-31.
- (34) McGahuey A, Gelenberg A, Laukes C, ym. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): Reliability and Validity. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2000;26(1):25-40.
- (35) Clayton A, Mcgarvey E, Clavet G, ym. Comparison of sexual functioning in clinical and non-clinical populations using the Changes in Sexual Function Questionnaire (CSFQ). *Psychopharmacol Bull* 1997;33:747-53.
- (36) Bodlund O. SSRI induced sexual dysfunction: diagnosing and alternative strategies for treatment. *Lakartidningen* 1998;95:3061-3063.
- (37) Baldwin DS. Psychotropic Drugs and Sexual Dysfunction. *International Review of Psychiatry* 1995;7(2):261-273.
- (38) Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988 Aug;45(8):742-747.
- (39) Davidson J. Sexual dysfunction and antidepressants. *Depression* 1995;2:233-240.
- (40) Bahrack A, Harris M. Sexual Side Effects of Antidepressant Medications: An Informed Consent Accountability Gap. *Journal of Contemporary Psychotherapy* 2008;39:135-143.
- (41) Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, ym. 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* 2001;62 Suppl 3:10-21.
- (42) Higgins, JPT, Altman DG, Sterne, J. Assessing risk of bias in included studies. Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS toim., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.2.0*, (päivitetty kesäkuussa 2017), Cochrane 2017 (viitattu 10.10.2020). [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- (43) Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, ym. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(11):772-785.
- (44) Clayton AH, Zajecka J, Ferguson JM, ym. Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(3):151-156.
- (45) Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Side effects as predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(5):459-465.

- (46) Clayton AH, Durgam S, Li D, ym. Effects of vilazodone on sexual functioning in healthy adults: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, and active-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32(1):27-35.
- (47) Ekselius L, von Knorring L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):154-160.
- (48) Behnke K, Sogaard J, Martin S, ym. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):358-364.
- (49) Langworth S, Bodlund O, Agren H. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a double-blind study in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(2):121-127.
- (50) Thase ME, Clayton AH, Haight BR, ym. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(5):482-488.
- (51) Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, ym. 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(3):159-169.
- (52) Segraves RT, Kavoussi R, Hughes AR, ym. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: A double blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):122-128.
- (53) Gelenberg AJ, Dunner DL, Rothschild AJ, ym. Sexual functioning in patients with recurrent major depressive disorder enrolled in the PREVENT study. *J Nerv Ment Dis* 2013;201(4):266-273.
- (54) Labbate LA, Brodrick PS, Nelson RP, ym. Effects of bupropion sustained-release on sexual functioning and nocturnal erections in healthy men. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):99-103.
- (55) Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, ym. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):118-125.
- (56) Masand PS, Ashton AK, Gupta S, ym. Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 2001;158(5):805-807.
- (57) Mavissakalian MR, Perel JM. The side effects burden of extended imipramine treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(5):547-555.
- (58) Clayton AH, Gommoll C, Chen D, ym. Sexual dysfunction during treatment of major depressive disorder with vilazodone, citalopram, or placebo: results from a phase IV clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(4):216-223.
- (59) Krishna K, Avasthi A, Grover S. Prevalence and psychological impact of antidepressant-associated sexual dysfunction: A study from North India. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):457-462.
- (60) Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014;68(1):60-82.



- (61) Atlantis E, Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2012;9(6):1497-1507.
- (62) Baldwin DS. Depression and sexual dysfunction. *Br Med Bull* 2001;57(1):81-99.
- (63) Heiman JR. Sexual dysfunction: overview of prevalence, etiological factors, and treatments. *J Sex Res* 2002;39(1):73-78.
- (64) Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, ym. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr* 2016;21(5):367-378.
- (65) Vuorela P, Malmivaara A, Komulainen J, ym. Miten arvioin ja hyödynnän havainnoivan tutkimuksen tuottamaa tietoa? *Duodecim* 2014;130(15):1545-1550.
- (66) Sedgwick P. What is an open label trial? *BMJ* 2014 DOI: 10.1136/bmj.g3434
- (67) Avis NE, Brockwell S, Randolph, John F Jr, ym. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16(3):442-452.
- (68) Komulainen J, Vuorela P, Malmivaara A. Satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen periaatteita ja sudenkuoppia. *Duodecim* 2014;130(14):1439-1444.
- (69) Segraves RT, Clayton A, Croft H, ym. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):339-342.
- (70) Rezaei O, Fadai F, Sayadnasiri M, ym. The effect of bupropion on sexual function in patients with Schizophrenia: A randomized clinical trial. *The European Journal of Psychiatry* 2018;32(1):11-15.
- (71) Leinonen E. Voiko masennuslääkkeen aiheuttama seksuaalisen toiminnan häiriö jäädä pysyväksi? *Suom lääkäri* 2018;73(49):2939-2943.
- (72) Reisman Y. Sexual Consequences of Post-SSRI Syndrome. *Sex Med Rev* 2017;5(4):429-433.
- (73) Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev* 2018;6(1):29-34.
- (74) Koponen H, Lappalainen J, Leinonen E. Miten masennuslääke valitaan? *Suom lääkäri* 2015;70(42):2755-2759.
- (75) Safarinejad MR. Safety and efficacy of escitalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(5):444-450.
- (76) Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol* 2006;29(5):243-252.