

Prematür ejakülasyon tedavisinde güncel farmakolojik ajanlar

Current pharmacological agents for the treatment of premature ejaculation

Onur Dede¹, Okan Baş², Şahin Bağbancı¹

ÖZET

Bu çalışmada prematür ejakülasyon (PE)'un güncel medikal tedavisini gözden geçirmeyi ve değerlendirmeyi amaçladık. PE erkekleri en sık etkileyen seksüel rahatsızlıktır. Her yaş grubundaki erkekleri ve partnerlerinin yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyebilir. PE için çeşitli tedaviler denenmektedir. Psikolojik tedavi PE hastaları için faydalı olabilmektedir. Lidokain veya lidokain-prilokain içeren çeşitli kremler PE tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ejakülasyonu geciktirici yan etkilerinden dolayı ön plana çıkmıştır. SSRI'ların birçok yan etkisi ve uzun süreli yarılanma ömürleri daha az yan etkisi olan ve potent formların geliştirilmesini gerektirmiştir. Yeni bir SSRI olan Dapoxetine ile yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlara ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Prematür ejakülasyon, serotonin geri alım inhibitörleri

ABSTRACT

This study was aimed to review and assess the update studies regarding medical treatment for premature ejaculation (PE). It is the most common sexual problem affecting men. It can affect men at all ages and has a serious impact on the quality of life for men and their partners. A wide variety of therapeutic modalities have been tried for treatment of premature ejaculation. Psychological therapies may be helpful for patients with complaint PE. Several topical therapies have been used including lidocaine cream, lidocaine-prilocaine cream. There has been recent interest in the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) for the treatment of PE, due to the fact that one of their common side effects is delayed ejaculation. Currently used SSRIs have several non-sexual side effects and long half lives, therefore there has been interest in developing a short acting, and efficacious SSRI that can be used on-demand for PE. Dapoxetine has been recently evaluated for the treatment of PE by several groups, and results so far appear promising.

Key words: premature ejaculation, selective serotonin re-uptake inhibitor, sexual problem

GİRİŞ

Erkek cinsel işlev bozuklukları arasında en sık gözlenen seksüel disfonksiyon nedeni prematür ejakülasyondur [1,2]. Yaklaşık erkeklerin %75'i hayatlarının bir döneminde bu durumla karşılaşmaktadır [3]. Bu kadar sık görülmesine rağmen bu rahatsızlığın psikolojik ve organik bileşenlerinin olması patofizyolojinin tam ortaya koyulmasını zorlaştırmakta ve birçok farklı tedavi yaklaşımını ortaya çıkarmaktadır [4].

Ejakülasyon süresinin kısa olması, buna bağlı tatmin edici bir cinsel birleşme sağlanamaması gibi subjektif bir çok görüş olsada, son yapılan tanımlamalarda PE'da hastada en önemli ve objektif kriterin intravajinal ejakülasyon latans süresi (IELT) olduğu ve bu sürenin bir dakikadan az olmasının PE olarak ifade edilebileceği görüşü olmuştur [4].

Hastalığın tedavisinde topikal anestezide kullanılan kremler, serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI), fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, davranış terapi-

¹ Bitlis Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bitlis, Türkiye

² Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Hastanesi, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Onur Dede,
Bitlis Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bitlis, Türkiye, Email: dronurdede@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.03.2014, Kabul Tarihi / Accepted: 26.04.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

leri ve akupunktur kullanılmıştır [5,6]. Biz bu derlememizde PE tedavisinde kullanılan medikal ajanları özellikle giderek daha çok yer bulan ve birçok farklı molekülü içeren SSRI grubu hakkındaki güncel bilgileri paylaşmayı amaçladık.

PREMATÜRE EJAKÜLASYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Topikal ajanlar

PE patogenezinde penil hipersensitivitenin olduğu teorisi tedavide topikal anestetik krem ve sprelerin kullanımını doğurmuştur. Lokal bir anestetik olan lidokain ve lidokain-prilokain karışımı spre ve kremler PE tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmada lidokaine-prilokain kombine tedavisinin IELT süresini anlamlı uzattığı gösterilmiştir [7]. Başka bir çalışmada sildenafil ile lidokain-prilokain kombinasyonu birlikte kullanılmış ve ejakülasyon süresi plasebo ve tekli tedaviye göre anlamlı uzamıştır [8]. Lidokaine-prilokaine spre kullanılarak yapılan çalışmalarda plaseboya oranla hastalarda anlamlı düzelme görülmüştür. Sprey keratinize dokuya nüfus edemediği için hipoestezi sadece glansı etkilemektedir [9,10]. Nadir kullanılmasına rağmen dyclonin (alprostadil) isimli vazodilatör ilaç PE için kullanılmış fakat başarılı olduğunu gösteren çalışmalar sınırlı kalmıştır [11].

SİSTEMİK İLAÇLAR

Serotonin geri alım inhibitörleri

Serotonin'in ejakülasyonu farklı yolları kullanarak inhibe ettiği ve bu durumun SSRI'lar vasıtasıyla gerçekleştirilebilmesi günümüzde PE tedavisinde bu ilaçların kullanımını yaygınlaştırmıştır [12]. Sitalopram, fluoksetin, fluvaksamin, paroksetin, sertraline ve yeni bir ilaç olan dapoxetine olmak üzere altı farklı etken tedavide kullanılmaktadır [5]. İlaçların etkinliği birkaç gün içerisinde başlamaktadır, dapoxetine farklı olarak ilk kullanımda ve saatler içerisinde etki edebilmektedir [13]. İlaçların düzenli günlük kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir [14]. Akılda tutulması gereken bir konu olarak çocuk isteyen çiftler için SSRI'ların uzun süreli kullanımlarında sperm motilitesine, sperm DNA sına zarar verebileceğidir. Bu

duruma sebep olan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen fertilité üzerine negatif etkisi çalışmalarla ortaya konulmuştur [15-17].

Paroxetine'in fluoksetin sertraline ve bir trisiklik antidepressan olan klomipramine üstünlüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur [18,19]. Paroxetine ile yapılan günde 20 mg 4 hafta süren çalışmada IELT tedavi öncesi 1,5±0,7 dk' iken tedavi sonrası 7,7±4,0 dk olarak uzamıştır [20]. Plasebo kontrollü başka bir çalışmada bir aylık tedavi sonrasında IELT'de anlamlı uzama saptanmıştır(21). Günlük tedavinin ilişki öncesi alınan tek doz ilaca oranla daha başarılı olması serotonin reseptörlerinin duyarısızlaştırılmasında daha etkili olmasına bağlanmıştır [22].

Bir başka SSRI molekülü olan sertraline 50 mg günlük doz kullanılarak yapılan çalışmada sertraline alan hastalarda IELT plaseboya göre anlamlı daha iyi olduğu saptanmıştır, 4 haftalık tedavi sonrası IELT 5,9±4,2 dk olarak hesaplanmıştır [23].

Fluoksetin ile yapılan 40 hastalık çalışmada 20 mg günlük doz kullanılan hastaların bir ay sonunda IELT'si 6,6±7,7 dk olarak hesaplanmıştır ve bu süre kontrol ve plasebo grubundan anlamlı uzun bulunmuştur [24]. Fluoksetin kullanmasına rağmen PE devam eden yeni evli çiftlere yapılan çalışmada hastalara bir ay süre ile citalopram başlanmış ve intravajinal penetrasyon süresi 4,3±2,8 dk olarak bulunmuş sonuç olarak fluoksetine dirençli hastalarda sitalopram başlanabileceği belirtilmiştir [25].

Sitalopramın minimal yan etki ile beraber plaseboya oranla PE semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir [26-28]. Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 haftalık sitalopram 20-60 mg tedavisi sonrası IELT'de anlamlı uzama elde edilmiştir [29].

İlaçların bir arada değerlendirildiği çalışmada plaseboya oranla IELT sürelerini klomipramin 4.6, paroksetin 8.8, sertraline 4.1 ve fluoksetin 3.9, plasebo 1.4 kat uzattığı saptanmıştır [30].

Yeni çıkan SSRI molekülü olan dapoxetine 30 ve 60 mg dozlarında kullanılmakta ve diğer SSRI'lar ile benzer etki mekanizmasının kullanılmaktadır [31]. Bu molekülü benzerlerinden ayıran en önemli iki özelliği ise hızlı maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması (1-2 saat) ve diğer SSRI'larda olan 1-4 gün yarılanma süresinin 1.3-1.4 saat gibi kısa sürmesidir [22]. Diğer SSRI'lar için uzun süreli kullanımlarda yarılanma süresi 1-4 güne

kadar uzayabilmektedir. İlişkiden 1-3 saat önce dahi alınan Dapoxetin'in plasebo ve kontrol grubuna göre etkili IELT'de anlamlı uzaman sağladığı gösterilmiştir [32].

SSRI grubu ilaçların kullanımında karşılaşılan önemli bazı sorunlar mevcuttur. Bunların başında libido kaybı, anejakülasyon, orgazm olamama gelmektedir. Seksüel disfonksiyon görülme sıklığı ile ilgili yapılan çalışmada sitolopramda %72, paroxetinde %70, sertralinde %62 olarak saptanmıştır [33]. Seksüel yan etkiler dışında SSRI grubu ilaçlarda yaygın görülebilen uyku hali, halsizlik, kabızlık bulantı gibi istenmeyen durumlara rastlanılabilmektedir. Bu durum genellikle hasta tarafından tolere edilebilmekte ve zamanla gerilemektedir [20].

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Erektile disfonksiyon(ED) tedavisinde kullanılan Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin PE üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil kullanılan çalışmada sadece vardenafil kullanan grupta ejakülasyon süresinde plaseboya oranla anlamlı uzama saptanmıştır [34]. Yine başka bir çalışmada sildenafil kullanan hasta ile plasebo arasında yapılan çalışmada IELT'de anlamlı fark saptanmamıştır [35]. Özellikle PE ve ED'li hastalarda SSRI ve fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin kombine kullanıldığı çalışmalarda faydalı olabileceği belirtilmiştir [36].

SONUÇ

Özet olarak PE toplumda çok yaygın karşılaşılan bir sorundur. Hastalığın patolojisinde psikolojik ve organik faktörlerin olması birçok tedavi yaklaşımını ortaya çıkarmıştır. Bu gün itibarıyla SSRI'lar tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaçların IELT'de başarılı sonuçlar ortaya koymasının yanında seksüel olumsuz yan etkileri olması, sistemik yan etkileri olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Yeni çıkan bir molekül olan dapoksetin kısa sürede etki etmesi ve düşük yan etki profili ile SSRI'ların bu alanda kullanım sahasını genişletecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: A global and regional perspective. *J Sex Med* 2005;2 (Suppl 2):96-102.

2. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58:198-202.
3. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: A single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998;159:1935-1938.
4. Jannini EA, Lombardo F, Lenzi A. Correlation between ejaculatory and erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005;28 (Suppl 2):40-45.
5. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol* 2004;172:290-294.
6. Sunay D, Sunay M, Aydoğmuş Y, et al. Acupuncture versus paroxetine for the treatment of premature ejaculation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*. 2011 May;59:765-771.
7. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356-359.
8. Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006;67:388-391.
9. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *B J U Int* 2006;99:369-375.
10. Dinsmore WW, Wyllie MG. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5min before intercourse in men with premature ejaculation: results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo controlled study. *B J U Int* 2009;103:940-949.
11. Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJG. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008;10:102-109.
12. Giuliano F, Clement P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. *Eur Urol* 2006;50:454-466.
13. Kwon OY, Kam SC, Choi JH, et al. Effects of sertraline on brain current source of the high beta frequency band: analysis of electroencephalography during audiovisual erotic stimulation in males with premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2011;23:213-219.
14. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* 2004; 16: 369-381.
15. Koyuncu H, Serefoglu EC, Yencilek E, et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. *Int J Impot Res* 2011;23:257-261.
16. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertil Steril* 2010;94:1021-1026.
17. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology* 2007;69:185-17.
18. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study

- with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:556-560.
19. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-281.
 20. Wang WF, Dong DX, Cen S. Medication for premature ejaculation. *Natl J Androl* 2003;9:221-225.
 21. Yilmaz U, Tatlısen A, Turan H, et al. The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation. *J Urol* 1999;161:107-111.
 22. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006;46:301-309.
 23. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998; 159: 1935-1938.
 24. Gurkan L, Oommen M, Hellstrom WJG. Premature ejaculation: current and future treatments. *Asian J Androl* 2008;10:102-109.
 25. Dadfar M. Salvage use sitalopram for treatment of fluoxetine-resistant premature ejaculation in recently married men. *Urology J* 2010;7:40-44.
 26. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, Washington DC: American Psychiatric Association Press, 1994.
 27. Hsu JH, Shen WW. Male sexual side effects associated with antidepressants: a descriptive clinical study of 32 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:191-201.
 28. Shen WW, Hsu JH. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:239-248.
 29. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment. *BJU Int* 2003;91:252-254.
 30. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomized-controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-937.
 31. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for "on demand" treatment of premature ejaculation. *B J U Int* 2006;97:311-315.
 32. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomized-controlled trials. *Lancet* 2006;368:929-937.
 33. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, et al. 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;62:10-21.
 34. Gokce A, Halis F, Demirtas A, Ekmekcioglu O. The effects of three phosphodiesterase type 5 inhibitors on ejaculation latency time in lifelong premature ejaculators: a double-blind laboratory setting study. *BJU Int* 2011;107:1274-1277.
 35. Atan A, Basar MM, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006;67:388-391.
 36. Sommer TK, MJ Mathers. Treatment of premature ejaculation: a comparative vardenafil and SSRI crossover study. *J Urol* 2005;173:171-175.