

Ejakülasyona etki eden ilaçlar

Yrd. Doç. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Erkek ve kadınlarda seksüel uyarıma bağlı meydana gelen yanıtlar çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (1). Başarılı bir cinsel aktivite DSM-IV tanı ölçütlerine göre arzu, heyecan orgazm ve çözünme olmak üzere dört evreye ayrılmaktadır. Literatürde seksüel fonksiyon bozuklukları incelendiğinde erkeklerde en sık ejakülasyon, kadınlarda ise orgazm probleminin olduğunu görmekteyiz (1,2).

Posterior üretradaki semenin periüretal ve pelvik taban kaslarının ritmik kasılmaları ile üretra measından dışarı atılması olayına ejakülasyon adı verilir (3). Ejakülasyon için ereksiyonun olması şart değildir. Ejakülasyon bozuklukları literatürde 1. Prematür ejakülasyon, 2. Retrograd ejakülasyon, 3. Anejakülasyon, 4. Ağrılı ejakülasyon, 5. Ejakülator anhedonya, ve 6. Ejakülator kanal tıkanıklıkları olarak tanımlanmaktadır (4) Ejakülasyon ve orgazm fonksiyonlarına etki eden pek çok ilaç grubu bulunmaktadır. Bu ilaçların bir kısmı ejakülasyon bozukluklarına neden olmakla birlikte bazıları da ejakülasyon bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Erkek cinsel fonksiyon bozuklukları içinde en sık görülen ejakülasyon sorununun kliniğe en çok yansıyan şekli prematür ejakülasyon olup bu bozukluğun tedavisinde geniş bir ilaç grubu kullanılmaktadır (5). Bunlar içerisinde lokal kremler 9 adet doğal özden oluşmaktadırlar (Ginseng, Redix Alba, Angelicae Gigantic Radix, Cistanchis Herba, Zanthoxylli Fructs, Tordilis Semen, Asiasari Radix, Caryophylli Flos, Cinnamoni Cortex ve Bufonis Veneum). Bu gruptaki kremlerin prematür ejakülasyon tedavisindeki başarı oranları %79 ile %89 arasında değişmektedir (6). Lokal anestetik ajanlar olarak kremler dışında, lidokain ve prilokain içeren ilaçlar da bulunmaktadır. Lokal anestetiklerin kullanımında da benzer başarı oranları bildirilse de bir çalışmada lokal kremler ile lidokain ve prilokain içeren lokal anestetik ilaçlar karşılaştırılmış ve sonuçta lokal kremlerin daha etkin olduğu bulunmuştur (7,8). Yüzeysel anestetiklerin kullanımındaki dayanak; prematür ejakülasyon bozukluğu olan erkeklerde

otonom refleks anormalliğinin bulunduğu verisidir. Bu hastalarda penil vibrasyon eşiği düşüklüğü, bulbokavernöz latensi zamanında azalma ile bulbokavernöz uyarım potansiyelinde artma ve dorsal sinir ve glans penis somato-sensoriyel uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış gibi patolojiler saptanmıştır (7,9). Yüzeysel anestetiklerin kullanımı ile penil uyarım zamanının uzatılması ya da uyarım eşiğinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Prematür ejakülasyon tedavisinde papaverin ve fentolamin içeren intrakavernöz vazoaaktif ajanların kullanımı sınırlı da olsa çalışmalarda bildirilmiştir (10) Ancak yarar zarar oranı düşünlüğünden fibrozis yapıcı etkileri ve uygulama zorlukları nedeniyle etkin kullanım alanı bulamamaktadırlar.

Sempatektominin ejakülasyon bozukluklarına yol açtığı görülmesi ve norepinefrinin de ejakülasyon refleksi arkında salınan son nörotransmitter olması nedeniyle, fenoksibenzamin gibi alfa-adrenerjik blokerler ejakülasyonun geciktirilmesi amacıyla düşünülmüşlerdir. Bu gruptaki ilaçlar tek kullanılmalarının dışında alfa ve beta blokerlerin kombine edilmesi şeklinde de kullanılmışlardır. Ancak bu grup ilaçlarla ilgili klinik çalışmalar sınırlı sayıdadır (11,12). Literatürde alfuzosin ve terazosin ile ilgili yalnızca bir çalışmada başarı oranı %50 olarak bildirilmektedir (13). Yapılan bir başka klinik çalışmada ise selektif olmayan alfa bloker olan fenoksibenzamin ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Diğer bir in vitro çalışmada ise; fenoksibenzamin, prazosin, kloretiklomidin ve yohimbinin rat seminal vezikülünde kontraksiyonları inhibe ettiği, bu nedenle prematür ejakülasyon tedavisinde potansiyel etkileri olduğu savunulmaktadır (11).

Antidepresanların prematür ejakülasyon tedavisinde yeni bir yaklaşım ve başarı getirdiği kabul edilmektedir. Antidepresanlar 1950'lerden beri giderek artan oranlarda psikiyatri kliniklerinde kullanılmakla beraber üroloji pratiğinde de ejakülasyon gecikmesini sağlamak amacı ile kullanılmaktadırlar (14). Aslında bu etki genel olarak antidepresanların klinik kullanımları sırasında görülen yan et-

kilerden ortaya çıkarılmıştır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar prematür ejakülasyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadırlar (6). Yine bu ilaçlar içinde paroksetin ve fluoksetin diğer ilaç gruplarındaki gibi tesadüfen değil laboratuvar koşullarında bilerek oluşturulmuşlardır ve depresyon nedeni ile reçete edilen ilaçların %95'ini oluştururlar. Prematür ejakülasyon tedavisinde 5-HT geri alım inhibitörlerinin etkili olduğunun saptanmasından sonra selektif serotonin reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda, 5-HT_{2c} reseptör uyarımının ejakülasyon zamanını uzattığı, 5-HT_{1a} reseptörlerinin ise tersi bir etki gösterdikleri ortaya konulmuştur. Bilindiği üzere ejakülasyon ve emisyon alfa 1A adrenerjik stimülasyon altında gerçekleşir ve temel nörotransmitter noradrenalin (2). Antidepresan ilaçların etki mekanizması, sinaptaki nörotransmitterlerin (noradrenalin, serotonin ve dopamin) geri alımını engelleyerek etkilerini fonksiyonel olarak değiştirmek şeklindedir. Sonuç olarak bu ilaçların etki mekanizması beyinde serotoninin artmasına neden olarak ejakülasyonun refleks mekanizmasını inhibe etmek şeklindedir. Bu ilaçlarla ilgili başarı oranları literatürde %26 ile %79 arasında değişmektedir (15). Bu başarı oranları ilaç grupları arasında değişmekle birlikte subgruplar arasında da farklılık göstermektedir. Son dönemlerde bir SSRI grubu ilaç olan dapoksetin'in (S-(+)-N,N-dimethyl-a-[2-(naphthalenyloxy)ethyl] benzenemetanamine hydrochlorid) prematür ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanıldığı bildirilmektedir (16). Dapoksetin, cinsel ilişki öncesi 1. ile 3. saatte alınmasını takiben diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha çabuk absorbe edilmekte ve ilk dozu daha etkili olmaktadır. Yine diğer SSRI grubu ilaçlara göre daha hızlı vücutta elimine edilmektedir (16). Çift kör kontrollü, çok merkezli, plasebo çalışmalarda 12 hafta süre ile 30 mg dapoksetin verilmesi ile intravajinal ejakülasyon latans zamanında plasebo ile %2.5 olan düzelmenin %51.8'e çıktığı, 60 mg verilmesi ile de bu oranın %3.3'ten %58.4'e çıktığı bildirilmiştir (17). Yine dapoksetin kullanımı ile cinsel tatmin oranının plaseboya göre 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %20.2'den %38.7'ye ve %22.3'ten %46.5'e çıktığı ortaya konulmuştur (17). Hellstrom ve ark. prematür ejakülasyonu olan ve yaşları 23-64 yıl arasında değişen 130 erkek hastaya 2 hafta boyunca 60 mg ve 100 mg dapoksetin vererek intravajinal ejakülasyon zamanında plaseboya göre anlamlı düzelme elde ettiklerini bildirmişlerdir (18). Çalışmalarda SSRI grubu

ilaçların kullanımına bağlı olarak %30-50 oranında görülen cinsel yan etkilerin dapoksetin kullanımı ile %1-4 arasında olduğu bildirilmektedir (17-19).

GABA (gama-aminobutirik asit); alfa adrenerjik inhibisyon etkisi olan bir nörohormondur. Sedatif ilaçların (benzodiazepinler) GABA'yı artırarak ejakülasyonu geciktirdikleri dikkat çekmiştir (20). GABA antagonistleri ise ejakülasyon geciktirme zamanını anlamlı derecede kısaltmaktadırlar. Bazı hastalarda cinsel fonksiyonlarda bozukluk da ortaya çıkabilmektedir (16-20). Genelde bu ilaçların kullanımını sırasında bir yan etki olarak ejakülasyon zamanının uzaması ile karşılaşılmış olup, henüz gerçek anlamda erken ejakülasyon tedavisinde kullanımları ile ilgili kontrollü çalışmalar bildirilmemiştir. Baklofen GABA agonistidir ve spinal kord lezyonlu hastalarda ejakülasyon kaybına yol açtıkları bildirilmektedir (21). Yine bir başka GABA agonisti olan aminokaproik asit ile ilgili de yakın zamanlarda olmamak üzere çalışmalar bildirilmektedir (22).

Dopamin; norepinefrinin prekürsörüdür. Apomorfine de bir dopamin agonistidir. Bu ilaçların ejakülasyon zamanını kısaltıcı etkileri vardır (23). Fenotiyazinler ve pimozid gibi çoğu antipsikotik ajanlar dopamin-2 reseptörlerine yüksek afinite gösterirler ve dopamini bloke ederler (20-24). Bütün bu ilaçların kullanımları sırasında ejakülasyonu geciktirdikleri bildirilmiştir. Ekstrapiramidal reaksiyonlar ve sedasyon ise bu ilaçların kullanımları sırasında karşılaşılan ciddi yan etkilerdir ve bu nedenle kullanımları kısıtlanmaktadır. Erken ejakülasyon tedavisinde spesifik olarak dopamin blokerlerinin kullanıldıklarına dair basılmış, kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir. Bununla birlikte son zamanlarda ratlarda yapılan bir çalışmada selektif D₂ dopamin reseptör antagonisti eticloprid'in prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (25). Bir diğer dopaminergik D₂ ile dopamin D₁ reseptör antagonisti olan levosulpirid ise 2002 yılındaki bir çalışmada prematür ejakülasyonda yeni çözüm olarak sunulmuştur (26).

Literatürü incelediğimizde deneysel koşullarda WAY-100635 ile ilgili yoğun çalışmalar olduğunu görmekteyiz. Bu bir 5-HT₁ antagonisti olup 5-HTT'in etkisini arttırarak ejakülasyon süresini uzatmaktadır (27,28).

Son dönemlerde erektil disfonksiyon tedavisinde oldukça geniş kullanım alanı bulan fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörleri ile ejakülasyon ilişkisinden bahsetmek gerekmektedir. PDE5 inhibitörleri: Periferik etkileri ile vas deferens, vezikula seminalis, prostat ve üretradaki düz kasla-

rın kontraksiyonunu azalttıkları gibi santral etkileri ile de sempatik outputu azaltmaktadırlar (29). Bir çalışmada prematür ejakülasyon şikayeti olan 60 hasta değerlendirilerek iki grup oluşturulmuştur. Bu gruplara sildenafil sitrat ve davranış tedavisi uygulanmış olup sonuçta sildenafil sitratın daha etkin olduğu bulunmuştur (30). Yine bir başka çalışmada sildenafil sitrat ile sıkma tekniği, sertralin ve paroksetin gibi ilaçlar kıyaslanmış ve sonuç olarak en etkili ilacın sildenafil sitrat olduğu bulunmuştur (31). Çalışmalarda PDE5'in ejakülatuar latans süresini uzattığı buna karşılık ejakülasyon sonrası refraktör periyoda etkili olmadığı bildirilmektedir (32). Yalnızca Aversa ve ark. çalışmalarında sildenafil sitratın ejakülasyon sonrası refraktör periyodu kısalttığını tespit etmişlerdir (33). Son zamanlarda sildenafil sitratın antidepresan ilaçlar ile kombinasyon şeklindeki tedavisinde daha başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (34). Prematür ejakülasyonda bunların haricinde citalopram ve BMS-505130 gibi bir grup ilaç da sınırlı sayıda çalışmada olgu sunumları veya deneysel olarak bildirilmektedir (35,36). Son bahsedilen ilaç yeni serotonin inhibitörü olup yanlanma ömrü daha kısadır ve norepinefrin, serotonin reseptörlerine bağlanır. Her ne kadar birçok ilaç grubu prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılsa da bazıları da tersine spontan ejakülasyona neden olmaktadır. Bu durumun klinik önemi belki de bu tür ilaçların sperm elde etmede kullanılmalarının sağlanması şeklinde olabilir. Bu ilaçlar nefazodon, ratlarda bildirilen parakloroamfetamin, reboksetin, nalokson, naltrekson gibi opioid antagonistler ile ratlarda ejakülasyon prekoks yaptırılmış D2 dopamin agonisti SND 919 olarak sıralanabilir (37-39). Bunların haricinde amfetamin, kokain (%80) ve dopaminerjik ilaçların da prematür ejakülasyona neden oldukları bildirilmektedir (39).

Milnacipran yeni serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olup olgu sunumu şeklindeki bir çalışmada

spontan ejakülasyona yol açtığı bildirilmektedir (40). Buna karşın literatürde milnacipran kullanımının olduğu 1867 olgulu bir başka çalışmada ise spontan ejakülasyon bildirilmemiştir. Burada otörler bu hasta grubunda spontan ejakülasyonun olduğunu ancak muhtemelen bu konunun hastalar için utanç duyulacak bir durum ya da tabu olmasından kaynaklanan nedenlerden dolayı anlatılmadığını ileri sürmektedirler (40).

Yine digoksinin bir hayvan çalışmasında multipl ejakülasyonlara yol açtığı bildirilmektedir (41). Bilindiği üzere citalopram serotonin antagonisti olup prematür ejakülasyon tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilacın ani kesilmesinin rebound etki ile prematür ejakülasyona yol açtığı görülmüştür (42). Benzer etkili ilaçlardan muskarinin ratlarda intraperitoneal yolla 10 mg verilmesiyle %66 oranında spontan ejakülasyon oluşturulmuştur (43). Muskarin benzeri oksetremorin, nikotin ve skopolamin ile de ilgili benzer sonuçlar bildirilmiştir (39 -43). Aminotetralin 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OHDPAT): 5-HT1A reseptör agonisti olup ratlarda ejakülasyon süresini azaltmıştır (44).

Retrograd ejakülasyon ise ejakülasyon sırasında mesane boynunun kapanmayıp ejakülatın mesaneye kaçması olarak tarif edilir. Gerçek insidansını saptamak zor olmakla birlikte aspermi ile başvuran hastaların yaklaşık %14-18'inde görülmektedir (2). Literatürü incelediğimizde antidepresan ilaçların ejakülasyonda en çok bu yönde bir bozukluğa yol açtıklarını görmekteyiz. Bunların haricinde finasterid, karbamezepin, risperidon, alfa -1 bloker, naproksen ve metadon gibi ilaç gruplarının retrograd ejakülasyona yol açtığı bildirilmiştir (2,3,14,15). Bu ilaçlar alfa bloker, 5HT2 azalması ve prostaglandin E inhibisyonu ile bu etkilere neden olmaktadır (2,14). Bazı ilaçlar retrograd ejakülasyona yol açarken bazıları da retrograd ejakülasyonun tedavisinde kullanılmaktadırlar (Tablo 1). Saf alfa -1 adrenerjik antagonist metoksamin, ratlarda 5-HT1

Tablo 1. Retrograd ejakülasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (2)

İlaç	Doz (mg)	Kullanım Şekli
Psödoefedrin	120	Ejakülasyondan 90 dk önce
Psödoefedrin	60	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 4 kez
Fenilpropanolamin	75	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 2 kez
İmipramin	25	Ejakülasyondan önce 3 gün, günde 2 kez
İmipramin	25	1 ay günde 2 kez
Efedrin	30-60	Ejakülasyondan 1-2 saat önce
Klorfeniramin	25-50	1 ay günde 2 kez

agonisti 8-OH DPAT, oksitosin ve imipramin retrograd ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanılmışlardır (45). Amezinium ise sempatomimetik alfa 1b etkili yeni antihipotansif ajan olup 3 hastada başarılı sonuç elde edildiğine dair bir çalışma bulunmaktadır (46). Bu tip tedaviler oldukça düşük oranda yan etkiye sahiptir ve yaklaşık hastaların 1/3'ü tedaviden fayda görmektedir (2,3). Öte yandan, eğer cerrahi girişim öyküsü yok ise bu tedavilerin başarı oranları artmaktadır. Burada bir diğer önemli nokta da bir ilaçla başarı sağlanamadığında diğer bir ilacın etkili olabilmesi olasılığıdır.

Anejakülasyon seminal emisyonun hiç olmaması olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojide, psikojenik etkenler, diyabet, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, retrograd ejakülasyona neden olan ilaçlar, spinal kord hasarı, prostatektomi ve abdominopelvik cerrahi, (sempatik sinir hasarı.) gibi operasyonların yer aldığı bildirilmektedir (2,3). Primer anejakülasyonun tedavisi son derece zordur ve bu bozukluğun da tedavisinde alfa adrenerjik ilaçlar kullanılmaktadır. Tedavideki başarı literatürde belirtildiği üzere vezikula seminalis, vas deferens ve mesane boynundaki rezidüel sinirlerin varlığına bağlıdır. Cerrahi girişim sonrası sempatik sinir hasarına bağlı olan ejakülasyon bozukluğunun geri dönüşümü zordur (2). Testosteron azlığı da anejakülasyon etiyojisinde ileri sürülmektedir. Anejakülasyon tedavisinde efedrin, imipramin, psödoefedrin, milodrin, testosteron replasmanı çeşitli çalışmalarda başarı ile kullanılmıştır. Bir çalışmada milodrin (guttron) kullanımı ile spinal kord lezyonlu hastalarda ejakülasyon sağlamada %71.4 başarı elde edilmiştir (47). İntratekal neostigmin ile subkutan fizostigmin gibi kolinerjik ilaçlarında anejakülasyon

tedavisinde kullanılabileceğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (48).

Ejakülator anhedonya fizyolojik olarak ejakülasyon meydana gelmesine rağmen zevk alamama veya orgazm olamama durumudur. Nedenleri, hormonal bozukluk ve metabolik bozukluklar olarak bildirilse de trisiklik antidepressanlar (TAD) ve SSRI grubu ilaçlarda ejakülator anhedonya bozukluğuna neden olabileceği bildirilmektedir (2,49). Ağrılı ejakülasyon ise ejakülasyon esnasında ağrı olması olup etiyojide inflamatuvar nedenler, üriner obstrüksiyon, psikojenik etkenler, TAD, SSRI, venlafaksin ve monoaminooksidaz inhibitörü kullanımı sıralanmaktadır (50-52). Bu bozukluğun tedavisinde alfa 1A adrenergik antagonist tamsulosin, topiramet ve alfuzosinin kullanıldığı bildirilmektedir. Alfa 1 bloker olan tamsulosin 3076 hastalık bir çalışmada ağrılı ejakülasyon tedavisinde başarı ile kullanılmıştır (53).

Son olarak istek, stimülasyon ve arzu olmasına rağmen ejakülasyona geç ulaşma veya ulaşamama olarak adlandırılan gecikmiş ejakülasyondan da bahsetmek gerekmektedir. Bu prematür ejakülasyonun aksine nadir görülen bir durumdur. Genellikle psikolojik faktörlerin etiyojide ağırlıklı olarak rol aldığı bildirilse de SSRI grubu ilaçların yan etkisi olarak, diyabetik sensöryal nöropati veya travmaya ikincil olarak da meydana gelebilmektedir (2,14,15). Tedavide kullanılan ilaçların kesilmesi önemlidir. Literatürde psikoterapötik yaklaşımlar ile relaksasyon tedavisi ya da vibratör stimülasyon tedavisi bildirilmekle beraber son dönemlerde sildenafil sitratın anidepresan ilaç kullanımına bağlı gelişen gecikmiş ejakülasyon bozukluğunda kullanıldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (54,55).

Kaynaklar:

1. Mah K, Binik YM. The nature of human orgasm: a critical review of major trends. *Clin Psychol Rev* 21: 823-856, 2001.
2. Başar M. Emisyon, ejakülasyon ve orgazm fizyolojisi. *Erkek ve kadın cinsel sağlığı*. Editörler: Kadioğlu A, Başar M, Semerci B, Orhan İ, Aşçı R, Çayan S, Usta MF, Kendirci M. İstanbul, 2004. Sayfa: 493-502.
3. Özdiler E, Aydos K. Editör: Anafarta K: Temel Üroloji. 977-994, 1998
4. Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, Pomerol J, Papp G, Hargreave T, Dohle G; EAU Working Party on Male Infertility. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol* 46: 555-558, 2004.
5. Kuru AF, Sahin H, Akay AF, Bircan MK. Premature ejaculation rates and treatment needs in males aged 20 years and over attending urology outpatient clinic. *Int Urol Nephrol* 36: 579-581, 2004.
6. Choi HK, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Mah SY, Kim DK. Safety and efficacy study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Impot Res* 11: 261-264, 1999.
7. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 93: 1018-1021, 2004.
8. Assalian P. Guidelines for the pharmacotherapy of premature ejaculation. *World J Urol* 23: 127-129, 2005.
9. Piediferro G, Colpi EM, Castiglioni F, Scropo FI. Premature ejaculation. 3. Therapy. *Arch Ital Urol Androl* 76: 192-198, 2004.
10. Fein RL. Intracavernous medication for treatment of premature ejaculation. *Urology* 35: 301-303, 1990.
11. Hsieh JT, Liu SP, Hsieh CH, Cheng JT. An in vivo evaluation of the therapeutic potential of sympatholytic agents on premature ejaculation. *BJU Int* 84: 503-506, 1999.
12. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, Hsieh CH, Cheng JT. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 82: 237-240, 1998.
13. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 28: 126-130, 1995.
14. Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation: definition, serotonergic neurotransmission and drug treatment. *World J Urol* 23: 102-110, 2005.

15. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan E. Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. *Bull Clin Psychopharmacol*. 10:97-102, 2000.
16. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for 'on-demand' treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 97: 311-315, 2006.
17. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J Urol* 173 (suppl): 201, 2005.
18. Hellstrom W, Gittelman M, Althof S, Ho KF, Kell S. Dapoxetine HCl for the treatment of premature ejaculation: A phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2004: 59.
19. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S, Seftel AD, Modi NB. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation, does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res* 18:104-110, 2006.
20. Labbate LA, Rubey RN. Gabapentin-induced ejaculatory failure and anorgasmia. *Am J Psychiatry* 156: 972, 1999.
21. Denys P, Mane M, Azouvi P, Chartier-Kastler E, Thiebaut JB, Bussel B. Side effects of chronic intrathecal baclofen on erection and ejaculation in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 79: 494-496, 1998.
22. Evans BE, Aledort LM. Inhibition of ejaculation due to epsilon aminocaproic acid. *N Engl J Med* 298: 166-167, 1978.
23. Zarrindast MR, Mamanpush SM, Rashidy-Pour A. Morphine inhibits dopaminergic and cholinergic induced ejaculation in rats. *Gen Pharmacol* 25: 803-808, 1994.
24. Griffon N, Pilon C, Sautel F, Schwartz JC, Sokoloff P. Antipsychotics with inverse agonist activity at the dopamine D3 receptor. *J Neural Transm* 103:1163-1175, 1996.
25. Ferrari F, Giuliani D. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci* 55: 1155-1162, 1994.
26. Greco E, Polonio-Balbi P, Speranza JC. Levosulpiride: a new solution for premature ejaculation? *Int J Impot Res* 14: 308-309, 2002.
27. de Jong TR, Pattij T, Veening JG, Dederen PJ, Waldinger MD, Cools AR, Olivier B. Citalopram combined with WAY 100635 inhibits ejaculation and ejaculation-related Fos immunoreactivity. *Eur J Pharmacol* 509: 49-59, 2005.
28. Ahlenius S, Larsson K. Evidence for an involvement of 5-HT1B receptors in the inhibition of male rat ejaculatory behavior produced by 5-HTP. *Psychopharmacology* 137: 374-382, 1998.
29. Abdel-Hamid IA. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: potential use and possible mechanisms of action. *Drugs* 64: 13-26, 2004.
30. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue* 366-367, 2004.
31. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 13: 41-45, 2001.
32. Ekmekcioglu O, Inci M, Demirci D, Tatlisn A. Effects of sildenafil citrate on ejaculation latency, detumescence time, and refractory period: placebo-controlled, double-blind, crossover laboratory setting study. *Urology* 65: 347-352, 2005.
33. Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, Delfino M, Isidori AM, Fabbri A. Effects of sildenafil administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males. *Hum Reprod* 15: 131-134, 2000.
34. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 168: 2486-2489, 2002.
35. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *Int J Impot Res* 2005.
36. Taber MT, Wright RN, Molski TF, Clarke WJ, Brassil PJ, Denhart DJ, Mattson RJ, Lodge NJ. Neurochemical, pharmacokinetic, and behavioral effects of the novel selective serotonin reuptake inhibitor BMS-505130. *Pharmacol Biochem Behav* 80: 521-528, 2005.
37. Yonezawa A, Watanabe C, Ando R, Furuta S, Sakurada S, Yoshimura H, Iwanaga T, Kimura Y. Characterization of p-chloroamphetamine-induced penile erection and ejaculation in anesthetized rats. *Life Sci* 67: 3031-3039, 2000.
38. Ferrari F, Giuliani D. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. *Life Sci* 55: 1155-1162, 1994.
39. Micheal A, Ramana R. Nefazodone-induced spontaneous ejaculation. *Br J Psychiatry* 169: 672-673, 1996.
40. Yoshida K, Higuchi H, Takahashi H, Shimizu T. Ejaculation after defecation without orgasm induced by milnacipran. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 544, 2004.
41. Karabelyos C, Csaba G. Effect of fetal digoxin exposure (imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Gen Pharmacol* 31: 367-369, 1998.
42. Adson DE, Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal. *Ann Pharmacother* 37: 1804-1806, 2003.
43. Vargas VM, Torres D, Corona F, Vergara M, Gomez LE, Delgado-Lezama R, Cueva-Rolon R. Cholinergic facilitation of erection and ejaculation in spinal cord-transected rats. *Int J Impot Res* 16: 86-90, 2004.
44. Ahlenius S, Larsson K. Specific involvement of central 5-HT1A receptors in the mediation of male rat ejaculatory behavior. *Neurochem Res* 22: 1065-1070, 1997.
45. Andersen ML, Antunes IB, Tufik S. Noradrenergic system interacts with genital reflexes induced by cocaine in paradoxical sleep-deprived male rats. *Behav Neurosci* 119: 473-482, 2005.
46. Ichyanagi O, Sasagawa I, Suzuki Y, Matsuki S, Itoh K, Miura M, Tomita Y. Successful treatment of retrograde ejaculation with amezinium. *Arch Androl* 49: 215-217, 2003.
47. Stærman F, Bryckaert PE, Youinou Y, Colin J, Brandt B, Lardinois B. Pharmacologic stimulation of ejaculation with midodrine hydrochloride (Gutron) for medically assisted reproduction in spinal injury. *Prog Urol* 11: 1264-1268, 2001.
48. Witt MA, Grantmyre JE. Ejaculatory failure. *World J Urol* 11: 89-95, 1993.
49. Rosenbaum JF, Pollack MH. Anhedonic ejaculation with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 18: 85-88, 1988.
50. Michael A. Venlafaxine-induced painful ejaculation. *Br J Psychiatry* 177: 282, 2000.
51. Jordi P, Maria-Jose A, Luis-Alfonso M, Mauro S. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. *Clin J Pain* 20: 368-369, 2004.
52. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, Alcaraz A, Vallancien G; ALF-ONE Study Group. Alfuzosin 10 mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 95: 603-608, 2005.
53. Demyttenaere K, Huygens R. Painful ejaculation and urinary hesitancy in association with antidepressant therapy: relief with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol* 12: 337-341, 2002.
54. Nurnberg HG, Hensley PL, Gelenberg AJ, Fava M, Lauriello J, Paine S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA* 289: 56-64, 2003.
55. Rothschild AJ. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Clin Ther* 22 Suppl A: 42-57, 2000.