

Prematür ejakülasyon ve tedavide dapoksetinin yeri

Dr. Mehmet Şirin Ertek, Prof. Dr. Haluk Erol
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD

Prematür ejakülasyon (PE) ve dapoksetin'den önceki tedavi seçenekleri

Erken boşalma (PE) erkek cinsel sağlığının önemli bir sorunudur. Erkek cinsel işlev bozukluğu libido kaybı, erektil disfonksiyon ve prematür ejakülasyon olarak gruplandırıldığında PE, tanımındaki standart eksikliğine rağmen, en sık görülen olarak bildirilmiştir. Birçok araştırmacı bu tablonun düşük oranda bildirildiğini ve gereğinden az oranda tedavi edildiğini düşünmektedir (1). PE'nin küresel yaygınlığına yönelik çalışmalar, en azından DSM-IV tanımlamasına göre, genel toplumda % 4-39 arası geniş bir aralıkta bildirilmektedir (2,3,4,5). Uluslararası bir çalışma ile 27500 kadın ve erkekte gerçekleştirilen GSSAB (Cinsel Tutum ve Davranışların Küresel Çalışması) verilerine göre tüm yaş gruplarında yaklaşık %30 küresel PE prevalansı rapor edilmiştir. Daha güncel ve doğrudan PE konusunda tamamlanmış bir çalışmada ise bu oran % 22.7 olarak bulunmuştur (2).

PE ile ilgili iki resmi tanım yapılmıştır. İlk resmi tanım 1980 yılında Amerikan Psikiyatri Derneği tarafından yapılmış ve DSM-3'de yayımlanmıştır (6). 2000 yılında da tanım revize edilip DSM-4'de yayımlanmıştır. DSM-4 tanımına göre PE "minimal uyarıdan sonra ve istenenden daha erken, penetrasyondan önce veya hemen sonra gerçekleşen ejakülasyondur. Rahatsızlık ve sıkıntı yaratır, bu durumu ilgili kişi istemli olarak kontrol edemez veya çok az kontrol edebilir" şeklinde tanımlanmıştır (7). 1993 yılında da ikinci resmi PE tanımı Dünya Sağlık Örgütü (ICD-10) tarafından yapılmıştır. Buna göre PE sevişmeden yeterli düzeyde zevk alacak kadar ejakülasyonu geciktirememe halidir. Ejakülasyonun cinsel birleşmeden hemen önce ya da birleşmenin hemen sonrasında veya birleşmeyi sağlayacak düzeyde yeterli ereksiyon olmadan meydana gelmesidir. Tanıma göre bir zaman sınırı vermek istenirse birleşmenin başlangıcından sonraki 15 saniye içerisinde ejakülasyonun olması durumudur (8). Uluslararası Cinsel

Tıp Derneği (ISSM) PE ile ilgili daha kapsamlı yeni bir tanım yapmıştır. PE'nin ilk kanıtı dayalı tanımı: Ejakülasyonun hemen her zaman birleşmeden önce olması veya 1 dakikadan önce olması ya da hemen hemen daima vajinal penetrasyonda ejakülasyonun geciktirilememesidir. Bu durum birey için hayal kırıklığı, üzüntü, cinsellikten kaçınma ve ruhsal sıkıntı yaratıp bireyin sosyal ilişkilerinde sorunlar meydana getirmelidir. Bu tanımda düzenli cinsel birlikteliği olan yaşam boyu PE'li kişiler dikkate alınmıştır, edinsel PE ile ilgili kanıtı dayalı bir tanımlama için objektif verilerin olmadığına karar verilmiştir (9).

Bu alanda ilk kez Waldinger ve arkadaşları tarafından 1994 yılında İnvajinal Ejakülasyon Latans Süresi (İELT) tanımı yapılmıştır. Objektif ölçüm için tanımlanmış bu süre cinsel birleşmeyi takiben ejakülasyona kadar geçen süreyi tarif etmektedir (10).

PE, yaşam boyu (primer) ve edinsel (sekonder) olarak sınıflandırılır (11). "Yaşam boyu PE" ilk cinsel birleşmeden itibaren vardır ve ömür boyu devam eder. Ejakülasyon, vajinal penetrasyon sağlanmadan önce veya sağlandıktan sonra 1-2 dakika içerisinde olmak üzere çok hızlı gerçekleşir. "Edinsel PE" ise yavaş yavaş veya ani başlangıçlı olabilir ve sorun ortaya çıkmadan önce ejakülasyon tamamen normaldir. Ejakülasyona kadar geçen zaman kısadır, fakat genellikle yaşam boyu PE'deki kadar hızlı değildir. Son zamanlarda PE sınıflandırılmasında iki tanım daha ortaya atılmıştır (12). "Doğal değişken PE", cinsel performansın normal varyantı olarak kabul edilir. Ejakülasyon her zaman kısa değildir ve gerçek bir patoloji olarak kabul edilmez. Bu hastalar psikoterapiden fayda görürler. "Prematür benzeri ejakülasyon bozukluğu", ejakülasyon süresi normaldir ancak hastalar ejakülasyon sürelerinin kısa olduğunu sanmaktadırlar, gerçek bir patoloji olarak görülmez, prevalansı yüksek olmasına rağmen medikal tedaviden fayda görmezler, psikoterapi fayda sağlayabilir. Bu yeni tanımlar PE tanımı ve tedavisinde yardımcı olabilir ancak kesin rollerinin

tanımlanması halen devam etmektedir (13).

PE'nin etyolojisinde psikolojik, çevresel, endokrin ve nörobiyolojik faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. Çok değişkenli ve karmaşık bu etyoloji kanıtı dayalı değildir (2). Yaşam boyu PE ile edinsel PE arasında etyolojik açıdan fark olduğu speküle edilebilir (2). Yaşam boyu PE için kesitsel çalışmalar ve deneysel çalışmalar genetik bir predispozisyonu da işaret etmektedir (2). Ancak etyopatogeneze yönelik asıl araştırmalar serotonerjik sistemin santral ve presinaptik katkısının fark edilmesi ile başlamıştır (1). Oysa edinsel PE için performans anksiyetesi, psikolojik ve ilişki kaynaklı problemler, prostatit, hipertiroidizm ve ilaç kullanımlarına yönelik görüşler bildirilmiştir (2).

PE'nin tedavisinde de tanım ve etyolojideki belirsizliğin izlerini görmek mümkündür. Tarihsel olarak önceleri PE'nin psikosomatik yönü nedeniyle, davranış ya da seks terapisi ve bilişsel tedavi gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır (14). Psikoseksüel davranışsal yöntemlerin başarısının %45-65 gibi yüksek başarı oranları olduğu ancak etkinliğinin uzun sürmediği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada 3 yıl takip edilen ve davranışsal tedavi uygulanan hastaların %75'inde ilerleme kaydedilmediği gösterilmiştir (15).

Topikal anestetikler ile glandüler duyarlılığın azaltılması yaklaşımı da ilk kez 1940'lı yıllarda yayımlanmıştır (16,17,18). Prilokain / Lidokain krem lisanssız olarak halen yaygın kullanılmaktadır. Aerosol anestetik sprey de PE'nin birinci basamak tedavisinde lisanssız olarak kullanılmakta olup, yapılan bir çalışmada plaseboya göre İELT'yi 8 kat arttırdığı gösterilmiştir. PE tedavisinde lisans almayı beklemektedir (17). Bu lokal anestetik ajanlar isteğe bağlı olarak kullanımı açısından ideal gözükse de başta genital uyuşukluk, hissizlik, erektil disfonksiyon olmak üzere hasta ve partneri açısından birçok sakıncaları vardır (14).

Farmakolojik olarak ayrıca fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, bazı narkotik ajanlar, klomipramin ve alfa blokerlerde araştırılan ve üzerinde fikir birliği oluşmamış seçeneklerdir (19,20,21). Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin erektil disfonksiyon tedavisindeki başarısına rağmen, PE de tek başına kullanımını destekleyen sınırlı veri bulunmaktadır. Sildenafil ile değerlendirilen tek randomize, plasebo-kontrollü, çift-kör çok merkezli bir çalışmada İELT de 2.6 kat artış saptanmış ancak bu istatistiksel olarak plaseboya göre anlamlı bulunmamıştır (22). Aynı hasta grubundan çalışılmış anketlerde ejakülasyon kontrolü, güven ve memnuni-

yetinde bir iyileşme gösterdiği de tespit edilmiştir. Bu gün için sadece erektil disfonksiyon ve PE birlikteliğinde kullanımı önerilmektedir.

Alfa blokerlerin seminal kanalın sempatik tonusunu azaltarak boşalmayı geciktirdiği gösterilmiştir (23). Tramadol santral etkili narkotik bir ajandır, opioid reseptör aktivasyonu, serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek etkisini gösterir. Her iki grup ilacın PE ye etkinlikleri olmakla beraber kullanımları için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu anda klinik uygulamaları tavsiye edilmemektedir (24).

Asıl devrim antidepresan olarak kullanılan serotonin geri alım inhibitörlerinin ejakülasyona yönelik yan etkilerinin fark edilmesi ile yaşanmıştır (1). Nörobiyolojinin aydınlanmasına da imkan veren bu gelişme uzun yıllar bu ilaçların endikasyon dışı olarak kullanılmasına yol açmıştır. Bu ilaçlar içerisinde özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu ilaçlar prematür ejakülasyon tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır (25). Benzer mekanizmayla etki eden SSRI'lar sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertralindir. Sistematik bir derleme ve meta-analiz temelinde, SSRI'ların İELT geometrik ortalamasını 2.6-13.2 kat arttırdığı görülmüştür. Ayrıca paroksetinin, fluoksetin, klomipramin ve sertralinden üstün olduğu saptanmıştır (26).

Boşalma kontrolünün supraspinal seviyede sinirsel kontrol altında olduğu ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) nörotransmitterinin rol oynadığı bilinmektedir. PE patofizyolojisinde rol alan en az 3 serotonin alt reseptörlerinin (5-HT1a, 5-HT1b, 5-HT2c) mekanizması oldukça karmaşıktır (27). Şu an kabul edilen görüş 5HT1b ve 5HT2c reseptörlerinin aktivasyonunun ejakülasyonu geciktirdiği, 5HT1a reseptör aktivasyonunun ejakülasyonu aktive ettiği yönündedir. PE'nin 5-HT1a reseptörlerinde aşırı duyarlılık ve 5-HT2c reseptörlerin duyarlılığında azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Son zamanlarda PE için potansiyel bir genetik temelli araştırma ilgi odağı olmuştur (29). Bir serotonin taşıyıcı geninin (5-HTT) polimorfizminin, SSRI tedavisine yanıt ile ilişkili olabileceği kabul edilmektedir (30). Bu ilaçlar, 5-HT taşıyıcılar tarafından serotoninin aksonal geri emilimini bloke etmektedirler, böylece 5-HT nörotransmisyonu artmakta ve postsinaptik membrandaki 5-HT2c reseptörleri uyarılmakta ve ejakülasyon gecikmektedir (2).

Ejakülasyon gecikmesi SSRI grubu (dapoksetin hariç)

ilaç alındıktan birkaç gün sonra başlar, fakat 1-2 hafta sonra daha belirgin hale gelir ve sürekli kullanımda birkaç yıl sürebilir. Ancak etkinlik birkaç yıl muhafaza edilse bile ilaca karşı duyarlılıkta azalma 6 ay ile 12 ay arasında gelişebilir (19).

SSRI'ların sık görülen yan etkileri arasında bitkinlik, sersemleme hissi, esneme, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, ishal ve terleme vardır; bunlar sıklıkla hafiftir ve 2-3 hafta içinde tedricen iyileşirler (19). Libido azalması, anorgazmi, anejakülasyon ve erektil disfonksiyon da bildirilmiştir.

Yukarıdaki farmakolojik ajanlar arasında etkinliğine rağmen yan etkileri nedeniyle SSRI'ların kullanımı sınırlı kalmıştır. Yan etki dışında, bu tedavi seçeneğinin onaylanmamış olması ve "antidepresan" olarak bilinmesi bazı hastalarda güvensizlik ve korkuya yol açarak nihayetinde %30 olguda ilaç bırakılması bildirilmiştir (2).

PE tedavisinde kullanılacak ideal ilaçlar kısa etki süresine sahip olmalıdır, uzun süreli kullanım olmadan her ilaç alımında aynı klinik etki elde edilmelidir ve yan etki oranı az olmalıdır (31). Hızlı emilmelidir ve hızla pik plazma seviyesine ulaşmalıdır. Aynı şekilde hızla elimine edilmeli ve birikmemelidir (1). Bu özellikler, PE ilacının "istendiğinde" kullanılmasına olanak sağlayacaktır.

Böyle bir arayışın sonucunda ulaşılan dapoksetin ait olduğu SSRI grubundan farmakokinetik ve farmakodinamik farklılığından dolayı tercih sebebi olmuştur.

Dapoksetin

Dapoksetin, PE tedavisine özgü geliştirilmiş SSRI grubundan bir ilaçtır. Oysa PE tedavisinde yakın zamanda kullanılan ve halen kullanılmakta olan SSRI (dapoksetin hariç) grubu ilaçlar ilaç yan etkisinden faydalanılarak endikasyonsuz kullanılmaktadır (14,26). Dapoksetin bu amaç için geliştirilmiş farklı bir farmakolojik profile sahiptir ve isteğe bağlı dozaj için uygun hale getirilen özelliklere sahiptir (32). Dapoksetin PE için oral tedavi olarak tasarlanmış güçlü bir SSRI'dır. Hızlı bir şekilde 1,5 saatlik bir Tmax ile emilir maksimum plazma düzeyine yaklaşık 1 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü ortalama 30 dk olan bu ajan çok çabuk elimine olmaktadır (33).

Dapoksetin ve diğer SSRI'ların farmakokinetik profillerindeki farklılık şu şekilde özetlenebilir:

-Diğer SSRI'larda kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için geçen süre birkaç gün ya da hafta sürebilir ancak dapoksetin hızla, oral uygulamayı takiben emilir (34).

-Dapoksetin 30 mg veya 60 mg doz kullanımında doruk plazma düzeylerine yaklaşık 1 saat içinde ulaşılır (35,36).

-Dapoksetin hızlı elimine edilir; başlangıç yarı ömrü her iki doz için (30mg, 60mg) yaklaşık 1.4 saat iken diğer SSRI'larda yaklaşık 4.21 saat olmaktadır (34).

-Dapoksetin 60 mg doz için 21.9 saat ve 30 mg doz için 18.7 saatlik bir terminal yarı ömrüne sahiptir (35).

-Dapoksetinin birden fazla doz alımında farmakokinetiği değişmez ve önemli ölçüde vücutta birikmesi beklenmez (35).

Faz II çalışmalarda başlangıçta 30 mg için en uygun doz tespiti yapılmış ancak gerekirse 60 mg (önerilen en yüksek doz) kullanılabilirdiği önerilmiştir. Farmakodinamik çalışmalarda dapoksetinin cinsel ilişkiden 1-3 saat önce alınmasının en uygun zaman olduğu belirtilmektedir (37).

Dapoksetin için klinik kanıtların alındığı çalışmalar PE'nin kanıta dayalı tanımının öncesindeki döneme aittir ve DSM-IV-TR kriterlerine göre düzenlenmiştir (1). Ancak olguların %58'i ISSM'nin yaşam boyu PE kriterleri ile örtüşmektedir (2).

IELT ve valide bir ölçek olan PEP: Premature Ejaculation Profile (PEP), hastanın PE derecesindeki değişimi yorumladığı "çalışma başlangıcı ile karşılaştığınızda PE sorununuzu nasıl tarif ederiniz: 'çok daha kötü', 'daha kötü', 'biraz daha kötü', 'değişiklik yok', 'biraz daha iyi', 'daha iyi' ve 'çok daha iyi'" sorusuna verilen cevaptır. Bunlardan yegane ölçülebilen olanı IELT sonuçlarıdır. ISSM'nin tanımından önceki çoğu mevcut çalışmada 2 dakika kriteri esas alınmıştır. Ortalama IELT değeri tüm olgularda her iki doz ile de (30 ve 60 mg) plasebodan anlamlı ölçüde daha fazla bir yükselme göstermiştir. Hatta abartma riski taşıyan aritmetik ortalamaya kıyasla geometrik ortalamasının daha konservatif olacağı düşüncesiyle yapılan değerlendirmelerde de bu sonuç teyit edilmiştir. IELT'nin çok kısa olduğu gruplarda da (1 dakikanın ve 30 saniyenin altında) dapoksetin etkin bir şekilde IELT seviyesini arttırmıştır. Bu parametrenin değerlendirilmesinde önerilen standart, IELT geometrik ortalamasının çalışma sonunda bazal değerlerin kaç katına çıktığıdır (2).

Dapoksetin ile 1958 hastayı kapsayan iki, çift-kör, randomize, kontrollü çalışmaların entegre analizi yayımlandı (38). Dapoksetin 30 mg ve 60 mg'ın plaseboya nazaran IELT'yi anlamlı derecede daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. 30 mg ve 60 mg doz gruplarındaki hastaların sırasıyla %51

ve %58'inde ejakülasyon kontrolünün iyileştiği bildirilmiştir. Her iki dapoksetin dozu da ilk dozdan itibaren etkin olmuştur. Bu iki çalışmanın alt analizinde cinsel ilişkide kontrol ve tatmin duygusu bakımından iki derece ya da daha fazla artış (en kötüden en iyiye 1'den 5'e derecelenmiş) olan erkeklerin oranı dapoksetin 30 mg ve 60 mg ile sırasıyla %36.3 ve %44.5 plasebo ile %15 olmuştur (39).

Yine Hellstrom ve arkadaşları prematür ejakülasyonu olan ve yaşları 23-64 yıl arasında değişen 130 erkek hastaya 2 hafta boyunca 60 mg ve 100 mg dapoksetin vererek IELT'de plaseboya göre anlamlı düzelmeler elde ettiklerini bildirmişlerdir(40).

Dapoksetin ve paroksetinin karşılaştırıldığı 340 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada hastalar 3 gruba ayrılarak 3 ay süreyle 60 mg dapoksetin, 20 mg paroksetin ve plasebo verilmiştir. IELT dapoksetin alan grupta 38 sn'den 179 sn'ye, paroksetin alan grupta 31 sn'den 370 sn'ye ve plasebo alan grupta 34 sn'den 55 sn'ye artmıştır. Dapoksetinin paroksetine göre daha az ve plaseboya göre daha fazla etkin olduğu bulunmuştur (41).

Dapoksetini PE tedavisinde IELT baz alınarak inceleyen yedi çalışma yakın zamanda yayımlanmıştır. Kronometre ile ölçümle 9 ile 24 hafta arasında değişen sürede çalışılmış ve ortalama IELT değerleri ortaya konulmuştur. Dapoksetin 30 mg ya da 60 mg ile tedavi edilen grupta plaseboya oranla IELT'nin tüm olgularda arttığı ve PE de iyileşme sağladığı görülmüştür.

Kanıtı dayalı yedi çalışmadan biri olan McMahon ve arkadaşlarının 1067 kişiyi kapsayan ve 12 hafta izlenen çift kör randomize kontrollü çalışmasında, dapoksetin verilen grupta başlangıç dozundan sonra IELT de anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Dapoksetin 30 mg (1.1 [0.45] -2.7 [2.68] dakika), 60 mg (1.1 [0.48]—3.0 [3.19] dakika) ve plasebo (1.0 [0.47] -1.8 [1.71]; P < 0.001) bulunmuştur (42).

Dapoksetin ile fosfodiesteraz tip 5 inhibitörlerinin birlikte kullanılması ile ilgili tadalafil 20 mg ve sildenafil 100 mg ile yapılan çalışmada önemli bir etkileşim görülmemiştir (43).

Yan etki profili açısından tipik olarak gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi yan etkileri gözlenir. Bulantı, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk, halsizlik ve nazofarenjit en sık rastlanılan yan etkilerdir. Klasik SSRI (antideprasan) aksine dapoksetinin cinsel işlev bozukluğu yan etkisi daha düşüktür. Tüm yan etkiler doz bağımlıdır ve farmakokinetik profil ile uyumlu olarak

1.3 saat (pik seviye süresi) başlayıp 1.5 saat sürer ve hafif orta şiddettedir. Tedaviyi bırakma oranları plasebo, 30mg gereğinde, 60mg gereğinde, 60mg günlük için %1, %3.5, %8,8 ve %10'dur (2). Gereğinde kullanım ile kronik serotonerjik uyarılmanın olmaması, serotonin reseptör duyarsızlaşmasını ve postsinaptik serotonin reseptörlerinin down-regülasyonunu önlemektedir.

Elektrofizyolojik ve hemodinamik olarak kardiyovasküler bir risk oluşturmaz. QT/QTc aralığını uzatmaz. Beş olguda gözlenen senkop, vazovagal tabiattadır ve dozdan 3 saat sonra gözlenir, genellikle ilk doz sonrasında bildirilmiştir ve ortostatik manevralar veya damar içienjeksiyon gibi girişimlerle ilişkili bulunmuştur. Bu anlamda vazovagal (nörokardiyojenik) senkop ile ilişkili olabileceği söylenebilir.

Nörokognitif güvenlik açısından, depresyon tedavisinde kullanılan SSRI grubu ilaçların anksiyete, hipomani, akathizi ve mood değişikliği riskleri hatta genç popülasyonda artmış intihar girişimi riski bildirilmekle beraber dapoksetin'in nörokognitif yan etkileri bildirilmemiştir (2).

Herhangi bir ilaç etkileşimi de bildirilmemiştir. Alkol, alfa adrenerjik bloker ya da Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ile birlikte kullanımında farmakokinetiğinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Dapoksetinin kullanımı üzerine yayınlanan hiçbir sağlık ekonomisi çalışması bulunmamaktadır. Dapoksetinin ekonomik maliyeti yerel sağlık yapısı, para birimi ve alternatif tedavi maliyetlerine göre değişmekle beraber ajanın onaylandığı tüm ülkelerde ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Sonuç

Dapoksetin (PriligyTM, Johnson and Johnson, Raritan, NJ) 18-64 yaş arası erkeklerde erken boşalma tedavisinde (PE) kullanılan özel olarak formüle edilmiş lisanslı ilk ve tek üründür. Dapoksetinin kendine özgü bir farmakolojik yapısı vardır, bu durum hasta için büyük kolaylık ve esneklik sağlayan isteğe bağlı dozaj için idealdir. Bugüne kadar yayımlanan klinik kanıt dapoksetin 30 mg ya da 60 mg kullanımını IELT de anlamlı artış sağlamıştır. Dapoksetin PE için umut verici bir tedavi seçeneğidir ve kullanımı hasta cinsel yaşamının kaliteli olmasını sağlamaktadır (44). Şu anda dapoksetin toplam 10 ülkede lisanslı ilaç olarak PE tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında Avrupa (İsveç, Avusturya, Finlandiya, Almanya, İtalya ve Portekiz), Meksika, Güney Kore ve Yeni Zelanda bulunmaktadır (32,45).

Oral dapoksetin PE şikayeti olan 18-64 yaş arası erkek-

lerin tedavisinde endikedir. Önerilen başlangıç dozu cinsel ilişkiden (24 saatte bir en fazla doz frekansı ile) 1-3 saat önce 30 mg (su ile uygulanan)'dir. Doz etkinliği ve hasta toleransına göre 60 mg ye (önerilen en yüksek doz) yükseltilebilir. Her film kaplı tablet 30 mg ya da 60 mg dapoksetin hidroklorür içerir. Aç veya tok karına kullanılabilir. Dapoksetin şiddetli karaciğer yetmezliği olan erkeklerde ve güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri (örn; ketokonazol, ritonavir, telitromisin), tiyoridazin, monoaminoksi-

daz inhibitörleri, serotonin geri alım inhibitörleri (örneğin; SSRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar) veya serotonerjik etkileri olan (örneğin; Hypericum) diğer bitkisel / tıbbi ürünler ile beraber kullanımı kontrendikedir. Dapoksetin ağır böbrek yetmezliklerinde tavsiye edilmez ancak hafif ve orta şiddetli böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir. Dapoksetin alırken alkol ve keyif amaçlı alınan uyuşturuculardan kaçınılmalıdır. (Yukarıdaki bilgiler ürün prospektüsünden alınmıştır*)

Kaynaklar

1. McCarty Ej, Dinsmore WW: Dapoxetine: an evidence-based review of its effectiveness in treatment of premature ejaculation. *CoreEvidence*, 2012, 7: 1-14.
2. McMahan CG: Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol*, 2012, 4(5): 233-251.
3. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):39-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881>
4. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
5. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and Professional help-seeking. *EurUrol* 2007 Mar;51(5):816-23;discussion 824.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919>
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM III*. 3rd edition. Washington DC: APA; 1980.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM IV-TR*. 4th edition revised. Washington DC: APA; 2000.
8. *International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th Ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
9. McMahan CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul;5(7):1590-606. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>
10. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1377-9
11. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989 Summer;15(2):130-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
12. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II-proposals for DSM-V and ICD-11. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):693-705. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
13. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):591-9, vii-viii. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
14. Hellstrom WJ. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:37-46.
15. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 24: 665-675, 1986.
16. Morales A: Evolving therapeutic strategies for premature ejaculation: the search for on-demand treatment - topical versus systemic. *Can Urol Assoc J*, 2012 6(5): 380-5.
17. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int*. 2004;93(7):1018-1021.
18. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int*. 2007;100(3):493-501.
19. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547-68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
20. Giuliano F, Hellstrom WJ. The pharmacological treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2008;102:668-75.
21. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *EurUrol* 2007;52:1331-9.
22. McMahon CG, Stuckey BG, Anderson M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J SexMed*. 2005;2(3):368-375.
23. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, et al. 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* 1998 Aug;82(2):237-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722759>
24. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J SexMed* 2004 Jul;1(1):6-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
25. 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 ImpotRes* 11: 261-264, 1999
26. 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 ImpotRes* 2004 Aug;16(4):369-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
27. Patel K, Hellstrom WJ. Central regulation of ejaculation and the therapeutic role of serotonergic agents in premature ejaculation. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10(7):681-690. [PubMed]
28. Waldinger MD, Berendsen HH, Blok BF, Olivier B, Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. *Behav Brain Res* 1998;92:111-8.
29. Jern P, Santtilla P, Johansson A, et al. Evidence for a genetic etiology to ejaculatory dysfunction. *Int J ImpotRes*. 2009;21(1):62-67. [PubMed]
30. Safarinejad MR. Analysis of association between the 5-HTTLPR and STIN2 polymorphisms in the serotonin-transporter gene and clinical response to a selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline) in patients with premature ejaculation. *BJU Int*. 2010;105(1):73-78. [PubMed]
31. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005;2(Suppl 2):103-9.
32. Feige AM, Pinsky MR, Hellstrom WJ. Dapoxetine for premature ejaculation. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(1):125-128.
33. Andersson KE, Mulhall JP, Wyllie MG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic features of dapoxetine, a novel drug for on-demand treatment of premature ejaculation. *BJU Int* 2006;97:311-5.
34. Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake

- inhibitors. Pharmacol Ther. 2000;85(1):11–28.*
35. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, Lin D, Desai D, Gupta S. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol. 2006;46(3):301–309.*
 36. Thyssen A, Sharma O, Tianmei S, et al. Pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride in healthy Chinese, Japanese, and Caucasian men. *J Clin Pharmacol. 2010;50(12):1450–1460.*
 37. Lakemedelsverket Medical Products Agency. Public assessment report: scientific discussion: Priligy dapoxetine hydrochloride film coated tablets, 30 and 60 mg; December 2008. Available at: http://www.lakemedelsverket.se/SPC_PIL/Pdf/par/Priligy%20film-coated%20tablet.pdf. Accessed November 6, 2011.
 38. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, et al; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet. 2006 Sep;368(9539):929–37.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962882>
 39. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, et al. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int. 2008 Sep;102(7):824–8.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647300>
 40. 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*
 41. Safarinejad MR. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Clin Neuropharmacol. 2006;29:243–52.*
 42. McMahon C, Kim SW, Park NC, et al; Dapoxetine 3003 Study Investigators. Treatment of premature ejaculation in the Asia-Pacific region: results from a phase III double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *J Sex Med. 2010;7(1 Pt 1):256–268.*
 43. Dresser MJ, Desai D, Gidwani S. Dapoxetine, a novel treatment for premature ejaculation does not have pharmacokinetic interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Impot Res. 2006;18:104–110.*
 44. McCarty EJ, Dinsmore WW. Premature ejaculation: treatment update. *Int J STD AIDS. 2010;21(2):77–78.*
 45. McMahon CG. Dapoxetine for premature ejaculation. *Expert Opin Pharmacother. 2010;11(10):1741–175.*