

# PREMATÜR EJAKÜLASYON TEDAVİSİNDE CLOMİPRAMİN VE SERTRALİNİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

## EFFICACY AND SAFETY OF CLOMIPRAMINE AND SERTRALINE IN THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

İsa ÖZBEY, Yılmaz AKSOY, Okan BIÇĞI, Özkan POLAT, Nazan AYDIN, Azam DEMİREL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji (İÖ, YA, OB, ÖP, AD) ve Psikiyatri (NA) Anabilim Dalları, Erzurum

### Özet

Bu çalışmanın amacı, prematür ejakülasyon (PE) tedavisinde clomipramin ve sertralinin etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmaktır. Çalışmaya gerçek PE tanısı konulan yaşları 23-45 yıl (ortalama: 30.5 yıl) arasında olan toplam 33 hasta dahil edildi. Oniki hastaya clomipramin, 11 hastaya sertralin ve 10 hastaya plasebo 8 hafta süre ile verildi. Her bir ilacın etkinliği, intravajinal ejakülasyon süresi, hastalar ve cinsel partnerlerinin seksüel tatmin düzeyleri ile değerlendirildi ve yan etki oranları kaydedildi. İntravajinal ejakülasyon süresi clomipramin, sertralin ve plasebo gruplarında sırasıyla, 1.45 dakikadan (0.5-2 dakika),  $5.5 \pm 2$  dakikaya,  $5$  dakika  $\pm 2$  dakikaya ve  $2.5 \pm 1.5$  dakikaya değiştiği tespit edildi. Hasta ve cinsel partnerlerinin tatmin düzeyleri bu sürelerle paralellik gösteriyordu. Clomipramin grubunda yan etki oranı % 90 ve sertralin grubunda % 60 idi. Etkinlik bakımından clomipramin ve sertralin arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.5$ ), yan etki bakımından 2 grup arasında anlamlı fark vardı ( $p<0.01$ ). Sonuç olarak, PE'nun farmakoterapisinde sertralinin, daha az yan etkiye sahip ve clomipramin kadar etkili olduğundan, ilk seçenek olması gerektiği kanısına varıldı.

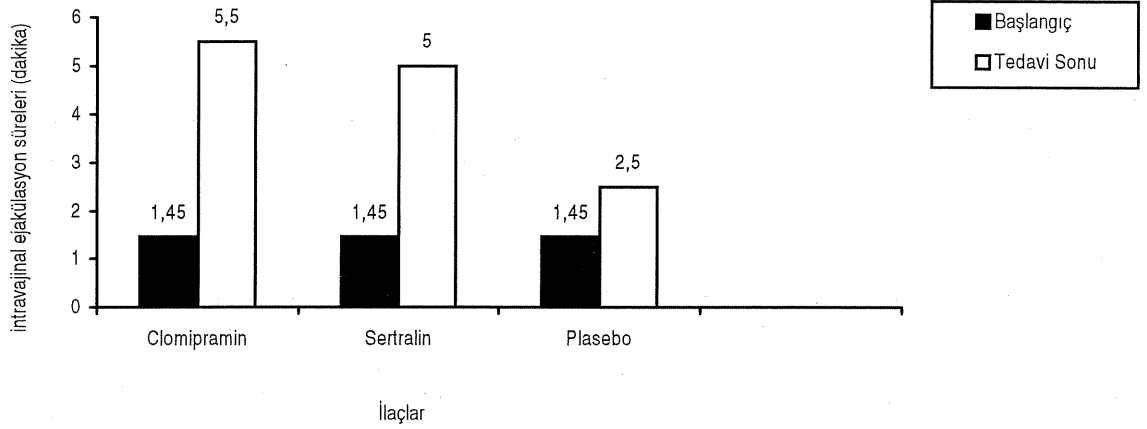
**Anahtar kelimeler:** *Prematür Ejakülasyon, Sertralin, Clomipramin*

### Summary

The aim of this study is to compare the efficacy and safety of clomipramine and sertraline in patients with premature ejaculation. The study included total 33 patients, with true premature ejaculation (PE), age ranged from 23 to 45 years old (mean: 30.5 years). The patients were randomly divided into 3 groups; 12 patients as clomipramine group, 11 patients as sertraline group and 10 patients as placebo group. Each patient took 1 capsule daily for the first week, then 2 daily for the remaining 7 weeks. The efficacy of each drug was assessed with intravaginal ejaculation latency time and sexual satisfaction rate of patient and partner, and side effects of drugs were recorded. Mean intravaginal ejaculation time increased from 1.45 minutes (0.5-2 minutes) to  $5.5 \pm 2$  minutes,  $5 \pm 2$  minutes and  $2.5 \pm 1.5$  minutes in clomipramine, sertraline and placebo-groups respectively. Sexual satisfaction rates of patients and partners were parallel with that intravaginal ejaculation durations. Side effect ratios were 90 % in clomipramine group and 60 % in sertraline group. Although the incidence of side effects with clomipramine was significantly higher compared to that of sertraline ( $p<0.01$ ), no significant difference was obtained between clomipramine and sertraline in terms of efficacy ( $p>0.5$ ). As a result sertraline is as effective as clomipramine in treatment of PE with minimal side effects compared to those of clomipramine. Thus, we recommend that sertraline should be the first choice in the treatment of PE.

**Key words:** *Premature Ejaculation, Sertraline, Clomipramine*

Şekil 1. Clomipramin, Sertralin ve Plasebonun Ortalama İnvajinal Ejakülasyon Geciktirme Süreleri



## Giriş

Prematür Ejakülasyon (PE), seksüel aktivite esnasında, arzu edilen zamandan önce ejakülasyon ve orgazmın meydana geldiği, oldukça sık rastlanılan erkek seksüel disfonksiyonlarından biridir (1). Çok sık rastlanılmasına rağmen, etyolojisi ve tedavisi konusunda kesin bir protokol oluşturulamamıştır (2). PE'nun tedavisi öncelikle davranış ve seksüel terapi olmasına rağmen, bu tedavi yönteminin hastalar ve partnerleri tarafından çoğunlukla tercih edilmemesinden dolayı, son yıllarda farmakoterapiye yönelim olmuştur (1,3,4). Bu amaçla günümüzde genellikle selektif serotonin re-uptake'ini inhibe eden ajanlar (fluoksetin, fluvoxamin, sertralin ve paroksetin gibi) ve clomipramin gibi trisiklik antidepresan ajanlar kullanılmaktadır (1-11). Bu ilaçların genel anlamda yan etkilerinden faydalanılmaktadır. Bu prospektif, çift-kör çalışmada sertralin ve clomipraminin PE'nun tedavisindeki etkinlik ve güvenilirlikleri plasebo ve birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

## Hastalar ve Yöntem

PE tanısı konulan 33 hastadan randomize olarak 3 grup oluşturuldu; clomipramin grubu 12 hasta (1. grup), sertralin grubu 11 hasta (2. grup) ve plasebo grubu 10 hasta (3. grup). Hastaların yaş ortalaması 30.5 yıl (23-45 yıl) idi ve şikayetleri ortalama 12 aydır (4-24 ay) süregelmekteydi. Hastalar anamnez, fizik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri, ürogenital sistem enfeksiyonu araştırmak amacıyla ile ürogram, idrar kültürü ve antibiyogram, prostat sekret mikroskopisi ve kültürü, üretral sürüntü mikroskopisi ve kültürü uygulandıktan sonra Psikiyatri konsültasyonu ile değerlendirildiler. Çalışmaya heteroseksüel, evli veya bekar, en az 1 yıldır düzenli

seksüel ilişkiyi devam ettiren, haftada en az 1 kez seksüel ilişkide bulunan, psikiyatrik hastalığı, erektil disfonksiyon, belirgin medikal hastalığı bulunmayan hastalar alındı. Alkol ve ilaç bağımlılığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. İnvajinal ejakülasyon sürelerini doğru saptamak için eğitim ve sosyo-kültürel düzeyi yüksek bir çalışma grubu seçilmesine özen gösterildi ve tümüne çalışma ve yan etkiler konusunda bilgi verildi. Birinci gruptaki hastalara clomipramin (Anafranil 25 mg draje ®) ilk hafta 1X1 po daha sonraki 7 haftada ise 2X1 po olmak üzere, 2. gruptaki hastalara sertralin (Lustral 50 mg kapsül ®) yine aynı şekilde ilk hafta 1X1 po daha sonraki 7 haftada ise 2X1 po olmak üzere ve plasebo grubundaki hastalara ise aynı şekilde plasebo uygulandı. Tüm hastalara ilaç alınımından 1 hafta sonra başlamak üzere haftada 1 veya 2 kez cinsel ilişkiye girmeleri ve girdikleri her ilişkide intravajinal ejakülasyon sürelerini ölçmeleri istendi. Sekiz haftalık tedaviden sonra hastalar ve cinsel partnerleri kontrole çağrılarak, intravajinal ejakülasyon gecikme süreleri, seksüel tatmin düzeyleri ve ilaçların yan etkileri bakımından sorgulandılar. Ortalama intravajinal ejakülasyon gecikme süresi her ilişkideki sürelerin toplamlarının ilişki sayısına bölünmesi ile elde edildi.

Tatmin düzeyleri ise hastalar ve cinsel partnerleri tarafından az, orta, iyi olarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede, her bir ilaç için başlangıç ve tedavi sonrası intravajinal ejakülasyon sürelerinin karşılaştırılmasında paired-t testi, ilaçların intravajinal ejakülasyonu geciktirme süreleri Duncan's varyans analizi ve ilaçların yan etki bakımından karşılaştırılma larında ki kare testi kullanıldı. Bu değerlendirmelerde  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1. Clomipramin ve Sertralinin Yan Etkileri**

	clomipramin (n=10)		sertralin (n=10)	
	n	%	n	%
yan etkiler (toplam)	9	90	4	40
halsizlik	4	40	2	20
ağız kuruluğu	2	20	2	20
potens azalması	1	10	-	-
bulantı-kusma	2	20	-	-

## Bulgular

Tedavi süresi tamamlandığında clomipramin grubunda 2 hasta, sertralin grubunda 1 hasta ve plasebo grubunda 3 hasta kontrollerine gelmediğinden toplam değerlendirme 27 hasta (clomipramin grubu 10 hasta, sertralin grubu 10 hasta ve plasebo grubu 7 hasta) üzerinden yapılabildi. Hastaların tedavi öncesi belirlenen intravajinal ejakülasyon süresi ortalama 1.45 dakika (0.5-2 dak) idi. Randomize olarak verilen ilaçların kullanımına başladıktan ortalama 9.2 günde (8-13 gün) tedaviye yanıt alındı. Toplam 8 hafta sonunda clomipramin ve sertralin grubunda tüm hastaların değişik seviyelerde tedaviye olumlu yanıt verdikleri görüldü. Clomipramin grubunda ortalama  $5.5 \pm 2$  dak, sertralin grubunda ortalama  $5 \text{ dak} \pm 2 \text{ dak}$  ve plasebo grubunda ise  $2.5 \text{ dak} \pm 1.5 \text{ dak}$  intravajinal ejakülasyon süreleri elde edildi (Şekil-1). Bu elde edilen sürelerle göre, clomipramin ve sertralin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ( $p>0.5$ ), her iki ilacın plaseboya göre intravajinal ejakülasyon süresini anlamlı derecede ( $p<0.01$ ) arttırdığı saptandı. Bütün gruplardaki her iki partnerin tatmin düzeyleri saptanan intravajinal ejakülasyon süreleri ile paralellik gösteriyordu. İlaçların yan etkileri değerlendirildiğinde halsizlik, ağız kuruluğu, potens azalması ve bulantı-kusmanın en sık görülen yan etkiler olduğu belirlendi. Clomipramin grubunda toplam 9 hastada (% 90), sertralin grubunda 4 hastada (% 40) bu gibi yan etkiler gözlenirken, plasebo grubunda yan etki gözlenmedi (Tablo-1). Yan etkileri bakımından clomipramin ve sertralin grubu arasındaki istatistiksel fark anlamlı idi ( $p<0.05$ ).

## Tartışma

Ejakülasyon, seminal emisyon, ekspüsiyon ve mesane boynunun kapanması ile karakterize karmaşık bir olaydır. Emisyon fazı ve mesane boynunun kapanması sempatik, ekspüsiyon fazı ise kolinerjik sistem ile kontrol edilir (12). Aslında ejakülasyonun nörofizyolojisi iyi anlaşılmış bir konu değildir. Deneysel

çalışmalarda ejakülasyonun fizyolojisinde santral selektif serotoninerjik etkiler araştırılmıştır. Bu çalışmalarda hipotalamusta medial preoptik alanın ejakülasyon zamanının kısaltılmasında etkili olduğu (13) ve ventral medulla oblongatada lokalize paragigantosellülarisin ejakülasyonun gecikmesini inhibe ettiği saptanmıştır (14). Ayrıca periferik sempatik  $\alpha 1$  sinir stimülasyonu ile ejakülasyonun gerçekleştiği bilinmektedir (15,16). Hsieh ve ark. yaptıkları deneysel çalışmalarında, serotoninerjik ve sempatolitik ajanların veziküla seminalislerde intraluminal basıncı azaltarak ejakülasyonu geciktirdiklerini bildirmişlerdir (17).

PE'nun toplumdaki gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, ürologlar günlük pratiklerinde bu tür hastalarla sıkça karşılaşmaktadırlar. Gerçek PE tanısı koymak için, PE'a sebep olabilecek faktörlerin (psikolojik rahatsızlıklar, alkol, ilaç kullanımı ve prostatit gibi) ekarte edilmesi gerekmektedir. PE tedavisinde davranış tedavisi yıllarca ilk aşama olarak kullanılmıştır (1,3,4). Ancak hasta ve cinsel partnerlerinin bu tedavi yöntemine fazla ilgi göstermemelerinden dolayı farmakoterapiye bir yönelim olmuştur. Bu amaçla son yıllarda yapılan çalışmalarda trisiklik antidepresanların ve selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin ejakülasyonu önemli derecede geciktirdikleri saptanmış, ancak etki mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Kim ve ark. PE tedavisinde clomipramin, sertralin ve fluoksetini aynı hasta grubunda ardışık kullanarak etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmış, clomipramini en etkili ancak yan etki oranlarını da en fazla olarak saptamış bu nedenle fazla yan etki görülen hastalarda sertralini alternatif tedavi olarak önermişlerdir (4). Bizim çalışmamızda ise clomipramin ve sertralinin PE tedavisindeki etkinlikleri bakımından istatistiksel bir fark saptanmamış ancak diğer çalışmalarda olduğu gibi clomipramin verilen hastalarda daha fazla yan etki gözlenmiştir. Clomipraminin dopamin, norepinefrin ve serotonin re-uptake'ini inhibe etmesi yanında genital bölgedeki sensoriyal uyarı eşliğini yükselterek ejakülasyonun gecikmesinde etkili olabileceği de gösterilmiştir (18). Sertralin ise yalnızca selektif olarak serotonin re-uptake'ini inhibe etmektedir. Çalışmamızda PE tedavisinde clomipramin ve sertralinin etkinliklerinin benzer oranlarda olması PE'da serotoninerjik sistemin dominant olduğu kanaatini uyandırmaktadır.

Sonuç olarak; çalışmanın ışığında PE tedavisinde sertralini en az clomipramin kadar etkili olduğu ve yan etki oranlarının daha düşük olması nedeniyle PE'nun farmakoterapisinde ilk seçenek olması gerektiğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Haensel SM, Rowland DL, Kallan KTHK, Slob AK. Clomipramine and sexual function in men with premature ejaculation and controls. *J Urol* 1996; 156:1310-5
2. Strassberg DS, Mahoney JM, Schaugoard M, Hale VE. The role of anxiety in premature ejaculation: a psychophysiological model. *Arch Sex Behav* 1990; 19:251-7
3. Rosen RC, Ashton AK. Prosexual drugs: empirical status of the new aphrodisiacs. *Arch Sex Behav* 1993; 22:521-3
4. Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 1998; 159:425-7
5. Althof SE. Pharmacologic treatment of rapid ejaculation. *Psychiatr Clin N Amer* 1995; 18:85-92
6. Althof SE. Pharmacologic treatment for rapid ejaculation: preliminary strategies, concerns and questions. *J Sex Marital Ther* 1995; 10:247-50
7. Assalian P. Clomipramine in the treatment of premature ejaculation. *J Sex Res* 1988; 24:213-6
8. Bech P. A review of the antidepressant properties of serotonin reuptake inhibition. *Adv Biol Psychiatr* 1988; 17:58-61
9. Segraves RT, Saran A, Segraves K, Maguire E. Clomipramine versus placebo in the treatment of premature ejaculation: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1993; 19:198-203
10. Wise TN. Sertraline as a treatment for premature ejaculation. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:417-20
11. Çulha M, Mutlu N, Merder E, Baykal M, Rodoplu H, Canbazoğlu N. Prematür ejakülasyonda değişik medikal tedavi seçenekleri. *Türk Üroloji Dergisi* 1998; 24:79-82
12. Benson GS. Erection, emission, and ejaculation: Physiologic mechanisms. In: Lipshultz LI, Howards SS, (eds). *Infertility In The Male*. Missouri: Mosby. 1997: 156-68
13. Robinson BW, Mishkin M. Ejaculation evoked by stimulation of the preoptic area in monkey. *Physiol Behav* 1966; 1:269-72
14. Marson L, McKenna KE. The identification of a brainstem site controlling spinal sexual reflexes in male rats. *Brain Res* 1990; 515:303-8
15. Rodriguez M, Castro R, Hernandez G, Mas M. Different roles of catecholaminergic and serotonergic neurons of the medial forebrain bundle on male rat sexual behavior. *Physiol Behav* 1984; 33:5-10
16. Segraves RT. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatr* 1989; 46:275-9
17. Hsieh T, 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* 1998; 82:237-40
18. Colpi GM, Fanciullacci F, Aydos K, Grugnetti C. Effectiveness mechanism of clomipramine by neurophysiological tests in subjects with true premature ejaculation. *Andrologia* 1991; 23:45-7

### Yazışma Adresi:

Dr. İsa ÖZBEY

Atatürk Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum