







Original



Efficacy and Safety of Combination Therapy with Tadalafil and Sertraline for Premature Ejaculation: A Double-blind Randomized Controlled Trial

Reza Shahrokhi Damavand¹ , Gholamreza Mokhtari¹ , Iradj Khosropanah¹ , Ali Roushani¹, Samaneh Esmaili¹ , Ehsan Kazemnezhad¹ , Hamidreza Baghani Aval¹ 

¹ Department of Urology, Urology Research Centre, Razi Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Abstract

Article history:

Received: 11 June 2023

Revised: 11 June 2023

Accepted: 29 June 2023

ePublished: 28 October 2023

*Corresponding author: Samaneh Esmaili, Department of Urology, Urology Research Centre, Razi Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran.
Email: samaneh_815@yahoo.com

Background and Objective: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are effective in patients with premature ejaculation (PE), but the effect of combination therapy with tadalafil as a phosphodiesterase-5 inhibitor (PDE5I) and sertraline (an SSRI) in these patients has been less studied. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of tadalafil with sertraline compared with sertraline and placebo.

Materials and Methods: 107 patients with lifelong PE and no erectile dysfunction (ED) and an intravaginal ejaculation latency time (IELT) of less than 60s were treated for 6 weeks. Subjects were randomly divided into two groups: the placebo group (n=51) and the tadalafil group (n=51), who received sertraline 50 mg daily plus placebo on demand or sertraline 50 mg daily plus tadalafil 10 mg on demand. Premature ejaculation profile (PEP) and IELT were used to evaluate PE. The change in mean IELT, mean change in all four measures of PEP, and adverse effects in 2 groups were recorded.

Results: Mean IELT before and after treatment was 35.29s and 87.55s, respectively, in the placebo group ($P < 0.0001$) and 40.1s and 153.63s, respectively, in the tadalafil group ($P < 0.0001$). Mean IELT improved significantly in the tadalafil group compared with the placebo group (113.53s vs. 52.25s, $P < 0.0001$). All four measures of PEP scores also improved in the tadalafil group compared with the placebo group. Drug-related adverse events occurred more frequently in group B than in group A.

Conclusion: Combination therapy with tadalafil and sertraline in the treatment of premature ejaculation is more effective than sertraline alone despite more side effects.

Keywords: Premature Ejaculation; Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; Sertraline; Tadalafil

Please cite this article as follows: Shahrokhi Damavand R, Mokhtari Gh, Khosropanah I, Roushani A, Esmaili S, Kazemnezhad E, Baghani Aval H. Efficacy and Safety of Combination Therapy with Tadalafil and Sertraline for Premature Ejaculation: A Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Res Urol*. 2023; 6(2): 85-91. Doi: 10.32592/jru.6.2.85



اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی تادالافیل و سرتالین در انزال زودرس: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسوکور

رضا شاهرخی دماوند^۱، غلامرضا مختاری^۱، ایرج خسروپناه^۱، علی روشنی^۱، سمانه اسماعیلی^{۱*}، احسان کاظم نژاد^۱، حمیدرضا باغانی اول^۱

^۱ گروه ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، بیمارستان رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

چکیده

سابقه و هدف: مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در بیماران دارای انزال زودرس مؤثر هستند، اما تأثیر درمان ترکیبی تادالافیل به‌عنوان یک مهارکننده فسفودی استراز تیپ پنج با سرتالین کمتر بررسی شده است. هدف این مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی درمان ترکیبی تادالافیل با سرتالین در مقایسه با سرتالین و دارونما است.

مواد و روش‌ها: ۱۰۷ بیمار با انزال زودرس و بدون اختلال عملکرد نعوظ، با زمان تأخیر انزال داخل واژن [intravaginal ejaculatory latency time (IELT)] کمتر از ۶۰ ثانیه به مدت شش هفته درمان شدند. افراد به‌طور تصادفی در دو گروه ۵۱ نفره به ترتیب برای دریافت ۵۰ میلی گرم سرتالین روزانه به همراه دارونما قبل از هر مقاربت و ۵۰ میلی گرم سرتالین روزانه به همراه ۱۰ میلی گرم تادالافیل قبل از هر مقاربت قرار گرفتند. برای ارزیابی انزال زودرس از پروفایل انزال زودرس [Premature ejaculation profile (PEP)] و IELT استفاده شد. تغییرات در میانگین IELT، میانگین چهار پارامتر PEP و عوارض داروها در دو گروه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین IELT پیش و پس از درمان به ترتیب در گروه دارونما، ۳۵/۲۹ و ۸۷/۵۵ ثانیه ($P < 0/0001$) و در گروه تادالافیل، ۴۰/۱ و ۱۵۳/۶۳ ثانیه بود ($P < 0/0001$). IELT به‌طور معنی‌داری در گروه تادالافیل در مقایسه با گروه دارونما بهبود یافت (۱۱۳/۵۳ در مقابل ۵۲/۲۵ ثانیه، $P < 0/0001$). همچنین، هر چهار معیار PEP در گروه تادالافیل نسبت به گروه دارونما بهبود یافت. عوارض جانبی داروها در گروه تادالافیل نسبت به گروه دارونما شایع‌تر بود.

نتیجه‌گیری: درمان ترکیبی با تادالافیل و سرتالین برای انزال زودرس علیرغم داشتن عوارض بیشتر، مؤثرتر از سرتالین به‌تنهایی است.

واژگان کلیدی: انزال زودرس، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، سرتالین، تادالافیل

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۲۱
تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۲۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۴/۰۸
تاریخ انتشار مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۰۶

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: سمانه اسماعیلی، دپارتمان ارولوژی، مرکز تحقیقات ارولوژی، بیمارستان رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

ایمیل: samaneh_815@yahoo.com

استناد: شاهرخی دماوند، رضا؛ مختاری، غلامرضا؛ خسروپناه، ایرج؛ روشنی، علی؛ اسماعیلی، سمانه؛ کاظم نژاد، احسان؛ باغانی اول، حمیدرضا. اثربخشی و ایمنی درمان ترکیبی تادالافیل و سرتالین در انزال زودرس: یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسوکور. مجله تحقیقات در ارولوژی، پاییز و زمستان ۱۴۰۱؛ ۹۱-۸۵ (۲): ۹۱-۸۵

مقدمه

معمولاً به دو دسته مادام‌العمر (اولیه) یا اکتسابی (ثانویه) طبقه‌بندی می‌شود [۴].

انزال زودرس اولیه از زمان شروع بلوغ جنسی ظاهر شده و در تمام طول زندگی به‌عنوان یک مشکل باقی خواهد ماند. در انزال زودرس اولیه، انزال تقریباً در تمام موارد دخول و در بیشتر مواقع (در ۸۰٪ افراد) در مدتی کمتر از ۳۰ تا ۶۰ ثانیه رخ می‌دهد [۵]. انزال زودرس اکتسابی پس از یک فاصله زمانی از عملکرد طبیعی جنسی اتفاق می‌افتد و انزال پیش از شروع مشکل، طبیعی بوده است [۶]. شیوع انزال زودرس

انزال زودرس [premature ejaculation (PE)] شایع‌ترین اختلال جنسی مردان در سراسر جهان است و تأثیر مخربی بر اعتمادبه‌نفس و رابطه با شریک جنسی دارد [۱، ۲]. طبق تعریف، زود انزالی زمانی رخ می‌دهد که انزال همیشه یا تقریباً همیشه در کمتر از یک دقیقه پس از دخول واژینال اتفاق افتد و شخص در به‌تأخیرانداختن انزال در تمام یا تقریباً تمام موارد دخول واژینال ناتوان باشد. این مشکل با پیامدهای منفی در فرد مبتلا مانند احساس اضطراب و پریشانی، ناراحتی، ناامیدی یا اجتناب از برقراری رابطه جنسی همراه است [۳]. انزال زودرس

(*IEEF*)، افراد دارای سابقه اختلال عمده روان‌پزشکی یا بیماری جسمی (مانند دیابت یا بیماری کبدی)، بیماران دارای عفونت دستگاه ادراری تناسلی، افراد با سابقه سوء‌مصرف مواد اعتیادآور یا الکلی، بیمارانی که در زمان انجام این پژوهش از سرتالین یا تادالافیل استفاده می‌کردند و کسانی که به *PDE5I* یا *SSRI* حساسیت داشتند.

طراحی مطالعه

در مجموع ۱۰۷ مرد بدون اختلال عملکرد نعوظ در طول یک سال، پس از بررسی معیارهای ورود و خروج در این کارآزمایی شاهددار تصادفی شده دوسوکور شرکت کردند. برای ارزیابی انزال زودرس از شاخص‌های *IELT* و [*Premature ejaculation profile (PEP)*] استفاده شد. زمان تأخیر انزال پیش از درمان با استفاده از کرومتر توسط شریک جنسی در طول یک دوره سه‌هفته‌ای اندازه‌گیری شد. از بیماران خواسته شد حداقل سه بار در هفته رابطه جنسی داشته باشند. پس از این دوره غربالگری اولیه سه‌هفته‌ای، بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه *A* و *B* تقسیم شدند. ۵۴ بیمار در گروه *A* قرص سرتالین ۵۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز به همراه دارونما دو ساعت پیش از مقاربت برنامه‌ریزی‌شده دریافت کردند. ۵۳ بیمار در گروه *B* نیز قرص سرتالین ۵۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز به همراه قرص تادالافیل ۱۰ میلی‌گرم دو ساعت پیش از هر مقاربت دریافت کردند. قرص‌های دارونما با داروی فعال (تادالافیل) از نظر شکل ظاهری یکسان بودند. تمامی بیماران و محققین در مورد نوع درمان دریافتی بیماران در دو گروه بی‌اطلاع بودند. از بیماران خواسته شد در طول مدت درمان حداقل شش مرتبه مقاربت داشته باشند و در طول این درمان شش‌هفته‌ای، هر *IELT* (مدت‌زمانی که طول می‌کشد تا پس از دخول واژینال، انزال رخ دهد) را با استفاده از کرومتر ثبت کنند. همچنین از بیماران درخواست شد که از کاندوم، کرم‌ها یا اسپری‌های بی‌حس‌کننده موضعی آلت تناسلی استفاده نکنند. آزمودنی‌ها هر دو هفته یک‌بار برای ثبت علائم حیاتی و عوارض جانبی داروها به محققین مراجعه می‌کردند. در پایان این درمان شش‌هفته‌ای، چهار *IELT* آخر برای هر فرد ثبت شد. پرسش‌نامه *PEP* شامل چهار بخش رضایت جنسی، کنترل بر انزال، پریشانی مرتبط با انزال و مشکلات بین فردی مرتبط با انزال برای بیماران تکمیل شد. در این پرسش‌نامه هر بخش دارای یک پرسش و هر پرسش دارای پنج پاسخ احتمالی با امتیاز صفر تا چهار بود.

تحلیل آماری

داده‌ها در نرم‌افزار *SPSS (v. 2016)* آنالیز شدند. آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به نرمال بودن داده‌ها، برای مقایسه مقادیر *IELT* و *PEP* پیش و پس از درمان و بین دو گروه از آزمون *t* مستقل استفاده شد. برای مقایسه عوارض بین دو گروه از آزمون کای-دو استفاده شد. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

اكتسابی ۴٪ و انزال زودرس مادام‌العمر ۲/۳٪ گزارش شده است [۷]. روش‌های مختلف پیشنهادی برای درمان انزال زودرس، شامل رفتاردرمانی، داروهای موضعی، اسپری‌ها و درمان‌های خوراکی است. در حال حاضر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین [*Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs)*] در درمان خط اول (*off-table*) در بیماران مبتلا به انزال زودرس محسوب می‌شوند و در بسیاری از مطالعات به علت عوارض جانبی کم، چه به‌صورت روزانه و چه در موارد نیاز (*on-demand*) به‌عنوان اولین انتخاب در درمان انزال زودرس به‌کار برده شده‌اند [۸، ۹].

مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع پنج ۵ [*Phosphodiesterase 5 (PDE5Is)*] مانعند تادالافیل، درمان مؤثری برای اختلال نعوظ [*Erectile dysfunction (ED)*] هستند. با این حال چندین مطالعه اثر این داروها را به‌تنهایی [۱۱، ۱۰] یا همراه با *SSRIs* [۱۴-۱۲] در درمان انزال زودرس گزارش کرده‌اند. مکانیسم‌های احتمالی *PDE5Is* در درمان انزال زودرس مبتنی بر نقش آن‌ها در سیستم انتقال اکسید نیتریک (*NO*)/*CGMP* به‌عنوان یک واسطه مرکزی و محیطی مهارکننده انتقال عصبی نیترژیک غیر آدرنژیک و غیر کولینرژیک در سیستم ادراری تناسلی است [۱۵]. طولانی کردن مدت نعوظ و افزایش اعتمادبه‌نفس و در نتیجه رضایت کلی جنسی، *PDE5Is* را به درمان جذابی برای انزال زودرس تبدیل می‌کند. مطالعات گذشته داروهای مختلفی را از دسته دارویی *PDE5Is* و *SSRIs* در درمان انزال زودرس بررسی کرده‌اند اما تأثیر درمان ترکیبی تادالافیل با سرتالین کمتر بررسی شده است.

از این‌رو مطالعه حاضر با هدف مقایسه ایمنی و اثربخشی تادالافیل همراه با سرتالین در مقابل سرتالین به‌همراه پلاسبو در طولانی کردن زمان تأخیر انزال داخل واژن (*intravaginal ejaculatory latency time (IELT)*)، بهبود رضایت از رابطه جنسی، کنترل انزال، کاهش پریشانی مرتبط با انزال و مشکلات بین فردی با شریک جنسی انجام شد.

روش کار

تمامی مردان سالم مبتلا به انزال زودرس مادام‌العمر (در محدوده سنی ۲۰ تا ۵۵ سال) که به کلینیک اورولوژی مرکز آموزشی درمانی رازی، رشت مراجعه کرده بودند، در این مطالعه وارد شدند. همه مردان متأهل بودند و حداقل شش ماه رابطه ثابت داشتند. انزال زودرس به‌عنوان انزال کنترل نشده که کمتر از یک دقیقه پس از مقاربت واژینال رخ می‌دهد، تعریف شد. همه بیماران تحت معاینه فیزیکی قرار گرفتند و سابقه پزشکی و جنسی آن‌ها به‌طور دقیق بررسی شد. توضیحات لازم پیرامون نوع و شیوه مطالعه، به همه شرکت‌کنندگان داده و رضایت‌نامه کتبی از آن‌ها گرفته شد. میانگین *IELT* پایه (اولیه) زیر ۶۰ ثانیه از شرایط ورود به مطالعه بود که در طول دوره‌ی سه هفته‌ای غربالگری ثبت شد.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیماران مبتلا به انزال زودرس ثانویه، بیماران دارای سایر اختلالات جنسی از جمله اختلال نعوظ (*ED*) بر اساس شاخص بین‌المللی عملکرد نعوظ

نتایج

در مقایسه با سرتالین و دارونما شد (۱۱۳/۵۳) در مقابل ۵۲/۲۵ ثانیه، $(P=0/0001)$ (جدول ۲). میانگین امتیاز هر چهار پارامتر پرسش‌نامه PEP در هر دو گروه پس از شش هفته افزایش یافت، اما در درمان ترکیبی با سرتالین و تادالافیل در مقایسه با گروه سرتالین و دارونما تغییرات بیشتر بود هرچند در حوزه پربشانی و اضطراب ناشی از انزال تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/105$). (جدول ۳) بیشترین میانگین تغییر در نمره رضایتمندی ($0/86 \pm 0/784$) در گروه دارونما و $1/0 \pm 37/937$ (در گروه تادالافیل) مشاهده شد. بروز عوارض در درمان ترکیبی با تادالافیل و سرتالین شایع‌تر بود. بیشترین عوارض به ترتیب در گروه تادالافیل و دارونما شامل استفراغ ($29/4\%$ در مقابل $13/7\%$)، سرگیجه ($25/5\%$ در مقابل $11/8\%$) و سردرد ($21/6\%$ در مقابل $5/9\%$) بود. سایر عوارض گزارش‌شده شامل گرگرفتگی، میل جنسی کم و خواب‌آلودگی بودند. (جدول ۴)

از ۱۰۷ شرکت‌کننده، سه نفر در گروه دارونما و دو نفر در گروه تادالافیل در کمتر از یک هفته از ادامه‌ی مطالعه انصراف دادند. در مجموع ۱۰۲ نفر (۵۱ نفر در هر گروه) مطالعه را ادامه دادند و اطلاعات آن‌ها ثبت گردید و مورد ارزیابی قرار گرفت. میانگین سن بیماران به ترتیب $34/27 \pm 8/21$ و $34/90 \pm 7/93$ در گروه دارونما و تادالافیل بود ($P=0/696$). هیچ تفاوت آماری معنی‌داری در ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی پایه بین بیماران دو گروه، وجود نداشت. (جدول ۱) در گروه دارونما میانگین IELT پیش و پس از درمان به ترتیب $35/29$ و $87/55$ ثانیه بود (برابر افزایش یافت) ($P<0/001$). در گروه تادالافیل میانگین IELT پیش و پس از درمان به ترتیب $40/1$ و $153/63$ ثانیه بود (برابر افزایش یافت) ($P<0/0001$). درمان ترکیبی با تادالافیل و سرتالین باعث افزایش معنی‌دار میانگین IELT

جدول ۱: مشخصات پایه بیماران پیش از درمان در دو گروه

متغیرها	گروه A (سرتالین+دارونما)	گروه B (سرتالین+تادالافیل)	P-Value
IELT	$35/29 \pm 22/19$	$40/10 \pm 23/14$	0/287
پرسش‌نامه PEP n (%)			
* رضایت جنسی	40 (78/4)	42 (82/3)	
* کنترل بر انزال	48 (94/1)	49 (96/0)	
** مشکلات بین فردی مرتبط با انزال	18 (35/2)	16 (31/3)	
** پربشانی مرتبط با انزال	38 (74/5)	40 (78/4)	
* خستگی ضعیف یا ضعیف. ** زیاد یا خیلی زیاد			

جدول ۲: تغییرات در زمان تأخیر انزال داخل واژن (IELT)

متغیر	گروه A (سرتالین+دارونما)	گروه B (سرتالین+تادالافیل)	میانگین \pm خطای استاندارد	P-Value
زمان تأخیر انزال داخل واژن (IELT)	$52/25 \pm 52/66$	$113/53 \pm 82/67$	$61/27 \pm 13/7$	0/0001

جدول ۳: تغییرات در نمره پرسش‌نامه PEP

پرسش‌نامه PEP	گروه A (سرتالین+دارونما)	گروه B (سرتالین+تادالافیل)	P-Value
رضایت جنسی	$0/86 \pm 0/775$	$1/37 \pm 0/937$	0/006
کنترل بر انزال	$0/84 \pm 0/784$	$1/2 \pm 0/825$	0/029
مشکلات بین فردی مرتبط با انزال	$0/47 \pm 0/578$	$0/76 \pm 0/651$	0/017
پربشانی مرتبط با انزال	$0/78 \pm 0/702$	$1/02 \pm 0/707$	0/105

جدول ۴: عوارض در دو گروه

عوارض n (%)	گروه A (سرتالین+دارونما) n (%)	گروه B (سرتالین+تادالافیل) n (%)	P-Value
سردرد	3 (5/9)	11 (21/6)	0/021
سرگیجه	6 (11/8)	13 (25/5)	0/071
استفراغ و سوءهاضمه	7 (13/7)	15 (29/4)	0/054
گرگرفتگی	0 (0)	6 (11/8)	0/013
کاهش میل جنسی	5 (9/8)	1 (2/0)	0/102
خواب‌آلودگی	4 (7/8)	(7/8)	0/642

با اینکه استفاده مزمن (روزانه) از *SSRIs* به تنهایی در به تأخیر انداختن انزال مؤثر شناخته شده است، اما عوارضی از جمله کاهش میل جنسی و گاهی اختلال در عملکرد نعوظ نیز گزارش شده است [۱۶]. از این رو برخی از محققین پیشنهاد کرده‌اند *PDE5Is* در ترکیب با *SSRIs* برای مقابله با این اثرات نامطلوب جنسی استفاده شوند [۱۳، ۱۲].

Salonia و همکاران استفاده از پاروکستین به تنهایی و همراه با سیلدنافیل را در بیمارانی که از انزال زودرس شکایت داشتند، بررسی کردند [۱۲]. آن‌ها نشان دادند که بهبود *IELT* در گروه دریافت‌کننده پاروکستین به همراه سیلدنافیل در مقایسه با بیمارانی که به تنهایی پاروکستین دریافت کرده بودند، به طور قابل توجهی بیشتر بود (میانگین *IELT*، 0.02 ± 0.03 دقیقه ($P < 0.01$) در درمان ترکیبی در مقابل 0.03 ± 0.04 دقیقه ($P < 0.01$) در درمان پاروکستین به تنهایی). بیمارانی که از درمان ترکیبی استفاده کردند، رضایت بیشتری از مقابله جنسی نسبت به بیمارانی که درمان تک دارویی داشتند، گزارش کردند ($P < 0.05$). میل جنسی در دو بیمار از گروه «پاروکستین به تنهایی» کاهش یافت. از طرف دیگر، بیمارانی که درمان ترکیبی دریافت کردند، به طور قابل توجهی سردرد و اپیزودهای برافروختگی بیشتری را نسبت به گروه تک‌دارویی گزارش کردند ($P < 0.01$). اگرچه در این مطالعه نتایج به دست آمده از درمان ترکیبی در بهبود *IELT* مشابه مطالعه پیش‌رو بود، با این حال طراحی دو مطالعه متفاوت بود.

طول مدت مطالعه *Salonia* و همکارانش بیشتر از این مطالعه بود، که می‌تواند یکی از دلایل بالاتر بودن میانگین *IELT* در مطالعه آن‌ها باشد. اما آن‌ها دیگر پارامترهای دارای اهمیت (شامل کنترل بر انزال، میزان پریشانی و اضطراب ناشی از انزال و روابط بین فردی که نقش مهمی در تعریف انزال زودرس دارند) را ارزیابی نکردند. همچنین آن‌ها برای اندازه‌گیری پارامتر میزان رضایت مندی دخول به جای استفاده از پرسش‌نامه معتبر *PEP* که مختص انزال زودرس است، از پرسش‌نامه *IEEF* که مخصوص بیماران مبتلا به اختلال نعوظ است، استفاده کردند. لازم به یادآوری است در مطالعه *Salonia* و همکارانش [۱۲] عوارض جانبی مشاهده شده در درمان ترکیبی در مقایسه با این مطالعه کمتر بود.

البته حمیدی مدنی و همکارانش در سال ۲۰۱۸ گزارش دادند که علیرغم افزایش میانگین نمرات *IELT* و *PEP* پس از مصرف پاروکستین ۲۰ میلی‌گرم پیش از مقابله، تفاوت معناداری بین پاروکستین و دارونما وجود نداشت [۱۷].

PDE5Is درمان مؤثری برای اختلال عملکرد نعوظ است. گزارش شده حداقل ۳۰ درصد از مردان مبتلا به انزال زودرس دارای اختلال نعوظ هم‌زمان هستند [۱۸، ۱۹]. علیرغم اینکه مطالعات مرور سیستماتیک از *PDE5Is* به تنهایی برای درمان انزال زودرس (به‌غیر از مردانی که هم‌زمان دچار اختلال نعوظ هستند) کافی

نیست [۲۰، ۲۱]، *Aversa* و همکاران [۲۲] در یک مطالعه روی ۴۲ بیمار بدون اختلال نعوظ، افزایش ۷/۵ برابری در *IELT* را پس از درمان با واردنافیل (یک *PDE5I*) گزارش کرده‌اند. همچنین بهبود معناداری را در پارامترهای پرسش‌نامه [*Index of premature ejaculation (IPE)*] در کنترل انزال، اعتماد به نفس، دیسترس و رضایت جنسی نشان دادند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که نقش *PDE5Is* باید در سایر مطالعات با طراحی و روش‌های خوب ارزیابی شود [۲۲].

اثر بخشی *PDE5Is* به تنهایی یا در ترکیب با *SSRIs* برای درمان انزال زودرس توسط سایر محققین نیز مورد بررسی قرار گرفته است. *Mattos* و همکاران [۱۴] در یک مطالعه تصادفی شده دوسوکور آینده‌نگر و کنترل‌شده با دارونما، ارتباط تادالافیل و فلوکستین را برای طولانی کردن *IELT* در مردان مبتلا به انزال زودرس مادام‌العمر ارزیابی کردند. ۶۰ بیمار با *IELT* کمتر از ۹۰ ثانیه بدون اختلال عملکرد نعوظ، در مطالعه آن‌ها بررسی شد. تفاوت معنی‌داری در میزان *IELT* پس از درمان ترکیبی با فلوکستین به همراه تادالافیل مشاهده شد. این نتایج مشابه نتایج مطالعه تحقیق حاضر است. با این حال، *IELT* پایه برای تعریف انزال زودرس در این پژوهش کمتر/مساوی ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شده است. *Mattos* و همکارانش نیز برای ارزیابی اعتماد به نفس و اضطراب، تأثیر انزال زودرس بر روابط با شریک جنسی و کنترل انزال از یک پرسش‌نامه استاندارد و قابل اعتماد استفاده نکردند.

در یک *RCT* دیگر که توسط *Polat* و همکارانش [۲۳] در سال ۲۰۱۵ انجام شد، ۱۵۰ بیمار مبتلا به انزال زودرس اولیه بدون اختلال عملکرد نعوظ در سه گروه ۵۰ نفره مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول بیمار ۲۰ میلی‌گرم پاروکستین یک‌بار در روز به مدت یک‌ماه، گروه دوم ۲۰ میلی‌گرم تادالافیل دو ساعت پیش از مقابله و گروه سوم ۲۰ میلی‌گرم پاروکستین روزانه همراه با ۲۰ میلی‌گرم تادالافیل دو ساعت پیش از مقابله دریافت کردند. *IELT* در هر سه گروه به طور معنی‌داری افزایش یافت (٪۱۴۵ در گروه درمان ترکیبی، ٪۹۴ در گروه پاروکستین تنها و ٪۶۱ در گروه تادالافیل تنها) این افزایش در گروه درمان ترکیبی نسبت به دو گروه تک دارویی به طور معنی‌داری بیشتر بود.

همان‌طور که گفته شد، برخی شواهد نشان می‌دهند که نقش تک درمانی *PDE5Is* در درمان انزال زودرس محدود است و *PDE5Is* ممکن است برای مردانی که هم‌زمان مبتلا به انزال زودرس و اختلال عملکرد نعوظ هستند، مفید باشد [۲۰، ۱۰]. این داروها ممکن است اضطراب عملکرد را به دلیل نعوظ بهتر و تنظیم آستانه نعوظ به سطح بالاتری از برانگیختگی جنسی کاهش دهند، به طوری که برای رسیدن به آستانه انزال نیاز به افزایش سطح برانگیختگی جنسی باشد [۲۰]. نتایج یک مطالعه موازی کنترل‌شده با دارونما روی سیلدنافیل سیترات برای درمان انزال زودرس توسط *McMahon* و همکارانش [۱۰] نشان داد که اگرچه تغییر در *IELT* پس از مصرف سیلدنافیل در مقایسه با دارونما بیشتر بود اما از نظر آماری این تغییرات معنی‌دار نبودند. با این حال

نسبت کوتاه بود و این ممکن است بر نتایج پایانی تأثیر بگذارد زیرا احتمال افزایش *IELT* در صورت ادامه مطالعه در هر دو گروه وجود دارد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه، احتمال وجود خطا در اندازه‌گیری *IELT* است زیرا زمان *IELT* چه در دوره غربالگری و چه در دوره درمان، توسط شریک جنسی اندازه‌گیری و ثبت شده است و این معیار تنها وابسته به گزارش خود بیماران بوده است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد ترکیب تادالافیل و سرتالین در درمان انزال زودرس اولیه مؤثرتر از سرتالین به تنهایی است، حتی در مردان بدون اختلال عملکرد نعوظ؛ اما عوارض داروها در درمان ترکیبی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و شاید بهتر باشد از درمان ترکیبی (در صورت پاسخ نگرفتن با درمان تک دارویی) استفاده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی کارکنان درمان بیمارستان رازی، مرکز تحقیقات ارولوژی و همچنین بیماران برای همکاری در این مطالعه قدردانی می‌نمایند.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارضی در منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان تأیید و در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. از بیماران برای شرکت در طرح رضایت نامه کتبی گرفته شد. بیماران برای خروج از مطالعه در هر زمان آزاد بودند.

سهم نویسندگان

مفهوم‌سازی و طراحی مطالعه: غلامرضا مختاری، رضا شاهرخی دماوند کسب، تحلیل و تفسیر داده‌ها: رضا شاهرخی دماوند، سمانه اسماعیلی، حمیدرضا باغانی اول
تهیه پیش‌نویس دست‌نوشته: رضا شاهرخی دماوند، سمانه اسماعیلی
بازبینی نقادانه دست‌نوشته برای محتوای فکری مهم: غلامرضا مختاری، ایرج خسروپناه، علی روشنی
تحلیل آماری: احسان کاظم‌نژاد، سمانه اسماعیلی
جذب منابع مالی: -

حمایت اداری، فنی یا موادی: غلامرضا مختاری، ایرج خسروپناه، علی روشنی
نظارت بر مطالعه: غلامرضا مختاری، ایرج خسروپناه، علی روشنی

حمایت مالی

مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان تأیید و در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است. از بیماران برای شرکت در طرح رضایت نامه کتبی گرفته شد. بیماران برای خروج از مطالعه در هر زمان آزاد بودند.

بیمارانی که سیلدنافیل (در مقابل دارونما) مصرف کردند به‌طور قابل توجهی افزایش کنترل بر انزال، افزایش اعتمادبه‌نفس در انزال و نمرات رضایت جنسی بهتری را در شاخص انزال زودرس (*IPE*) گزارش کردند ($P < 0.05$). نویسندگان نشان دادند که *PDE5Is* تأثیر قابل توجهی بر *IELT* در مردان مبتلا به انزال زودرس مادام‌العمر و عملکرد نعوظ طبیعی ندارد. مورد آخر در تضاد با گزارش *Aversa* و همکاران [۲۲] در درمان انزال زودرس با یک *PDE5I* به‌تنهایی است.

نتایج کارآزمایی‌های بالینی دارویی بر روی انزال زودرس، زمانی قابل اعتماد است که در جمعیتی کاملاً تعریف‌شده و ثابت و از طریق یک مطالعه دوسوکور کنترل‌شده با دارونما و با استفاده از ابزار معتبر برای ارزیابی پیامدها انجام شود. در پژوهش حاضر تأثیر درمان ترکیبی با تادالافیل به همراه سرتالین بر روی انزال زودرس با استفاده از یک شاخص معتبر (*PEP*) که شامل چندین پارامتر از جمله میانگین *IELT* کنترل انزال، رضایت از مقاربت، وضعیت اضطراب و پریشانی و رابطه با شریک جنسی است، بررسی شد. همچنین در این مطالعه فقط بیماران مبتلا به انزال زودرس مادام‌العمر بررسی شدند. *IELT* با کرونومتر اندازه‌گیری و *IELT* پایه در یک دوره سه هفته‌ای پیش از آغاز درمان ثبت شد. نتایج این پژوهش نه تنها بهبود قابل توجهی را در کنترل انزال، رضایت جنسی و نمرات روابط بین فردی گزارش نموده است، بلکه میزان *IELT* را در بیمارانی که تادالافیل را به همراه سرتالین دریافت کردند به‌طور معناداری بیشتر از مردان دریافت‌کننده سرتالین به همراه دارونما نشان می‌دهد. این مطالعه نشان می‌دهد که حتی در مردان بدون *PDE5Is* *ED* ممکن است مورد استفاده قرار گیرند و در بهبود انزال زودرس نقش داشته باشند. با این حال، بروز عوارض جانبی داروها که در مطالعه حاضر در گروه دریافت‌کننده تادالافیل به همراه سرتالین بیشتر از گروه سرتالین به همراه دارونما بود و منجر به قطع ادامه درمان در تعداد بیشتری از بیماران دریافت‌کننده درمان ترکیبی شد نیز باید مورد توجه قرار گیرد. چراکه عوارض بیشتر بر روی انتخاب نوع درمان توسط بیمار تأثیرگذار است و لازم است این نکته پیش از آغاز درمان، توسط پزشک معالج به بیمار یادآوری شود. بنابراین با توجه به این نتایج ممکن است لازم باشد که اضافه کردن *PDE5Is* به یک *SSRI* تنها در موقعیت‌های خاص مانند پاسخ ندادن به درمان توسط یک *SSRI* به‌تنهایی انجام شود.

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر که باید به آن پرداخته شود مورد توجه قرار نگرفتن رضایت شریک جنسی (همسر) بیماران است. به دلیل همکاری نکردن همسران بیماران، امکان ارزیابی این مورد مهم فراهم نشد. علت این همکاری نکردن، دلایل شخصی و حفظ حریم شخصی افراد بیان شد. در حالی که نتایج گزارش شده توسط همسر باید به‌عنوان معیاری مهم در تعیین انزال زودرس در نظر گرفته شود. همچنین همان‌طور که پیش‌تر گفته شد، مدت‌زمان این مطالعه به

REFERENCES

1. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The premature ejaculation prevalence and attitudes (pepa) survey: prevalence, comorbidities, and

- professional help-seeking. *Eur Urol*. 2007;51(3):816-23. PMID: 16934919 DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.004
2. Althof SE, Abdo CH, Dean J, Hackett G, McCabe M,

- McMahon CG, et al; International society for sexual medicine. international society for sexual medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med.* 2010;**7**(9):2947-69. PMID: [21050394](#) DOI: [10.1111/j.1743-6109.2010.01975.x](#)
3. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, 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;**5**(7):1590-606. PMID: [18466262](#) DOI: [10.1111/j.1743-6109.2008.00901.x](#)
 4. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther.* 1989;**15**(2):130-4. PMID: [2769774](#) DOI: [10.1080/00926238908403817](#)
 5. McMahon CG. The DSM-IV-TR definition of premature ejaculation and its impact upon the results of epidemiological studies. *Eur Urol.* 2008;**53**(5):887-9. PMID: [18083296](#) DOI: [10.1016/j.eururo.2007.11.061](#)
 6. Cooper AJ, Cernovsky ZZ, Colussi K. Some clinical and psychometric characteristics of primary and secondary premature ejaculators. *J Sex Marital Ther.* 1993;**19**(4):276-88. PMID: [8308914](#) DOI: [10.1080/00926239308404371](#)
 7. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, Asci R, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med.* 2011;**8**(2):540-8. PMID: [21054799](#) DOI: [10.1111/j.1743-6109.2010.02095.x](#)
 8. McMahon CG. Treatment of premature ejaculation with sertraline hydrochloride: a single-blind placebo controlled crossover study. *J Urol.* 1998;**159**(6):1935-8. PMID: [9598491](#) DOI: [10.1016/S0022-5347\(01\)63201-4](#)
 9. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2006;**368**(9539):929-37. PMID: [16962882](#) DOI: [10.1016/S0140-6736\(06\)69373-2](#)
 10. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med.* 2005;**2**(3):368-75. PMID: [16422868](#) DOI: [10.1111/j.1743-6109.2005.20351.x](#)
 11. Abdel-Hamid IA. Phosphodiesterase 5 inhibitors in rapid ejaculation: potential use and possible mechanisms of action. *Drugs.* 2004;**64**(1):13-26. PMID: [14723556](#) DOI: [10.2165/00003495-200464010-00002](#)
 12. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002;**168**(6):2486-9. PMID: [12441946](#) DOI: [10.1016/S0022-5347\(05\)64174-2](#)
 13. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology.* 2003;**61**(1):197-200. PMID: [12559295](#) DOI: [10.1016/s0090-4295\(02\)02075-7](#)
 14. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urol Int.* 2008;**80**(2):162-5. PMID: [18362486](#) DOI: [10.1159/000112607](#)
 15. Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology.* 2003;**61**(6):1079-85. PMID: [12809865](#) DOI: [10.1016/s0090-4295\(03\)00131-6](#)
 16. Nurnberg HG, Gelenberg A, Hargreave TB, Harrison WM, Siegel RL, Smith MD. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry.* 2001;**158**(11):1926-8. PMID: [11691705](#) DOI: [10.1176/appi.ajp.158.11.1926](#)
 17. Hamidi-Madani A, Motiee R, Mokhtari G, Nasseh H, Esmaeili S, Kazemnezhad E. The efficacy and safety of on-demand tramadol and paroxetine use in treatment of life long premature ejaculation: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Reprod Infertil.* 2018;**19**(1):10-15. PMID: [29850442](#)
 18. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. 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;**17**(1):39-57. PMID: [15215881](#) DOI: [10.1038/sj.ijir.3901250](#)
 19. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA.* 1999;**281**(6):537-44. PMID: [10022110](#) DOI: [10.1001/jama.281.6.537](#)
 20. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int.* 2006;**98**(2):259-72. PMID: [16879663](#) DOI: [10.1111/j.1464-410X.2006.06290.x](#)
 21. Asimakopoulos AD, Miano R, Finazzi Agrò E, Vespasiani G, Spera E. Does current scientific and clinical evidence support the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of premature ejaculation? a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2012;**9**(9):2404-16. PMID: [22248110](#) DOI: [10.1111/j.1743-6109.2011.02628.x](#)
 22. Aversa A, Pili M, Francomano D, Bruzziches R, Spera E, La Pera G, et al. Effects of vardenafil administration on intravaginal ejaculatory latency time in men with lifelong premature ejaculation. *Int J Impot Res.* 2009;**21**(4):221-7. PMID: [19474796](#) DOI: [10.1038/ijir.2009.21](#)
 23. Polat EC, Ozbek E, Otunctemur A, Ozcan L, Simsek A. Combination therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Andrologia.* 2015;**47**(5):487-92. PMID: [24811578](#) DOI: [10.1111/and.12289](#)