

早發性射精的藥物與治療

高雄長庚紀念醫院藥劑科藥師 許博淳、李浩銓

摘要

俗稱早洩的早發性射精是一種常見且令人困擾的男性性功能障礙，成因可能是因為陰莖過度敏感、中樞神經傳導異常或是心理緊張所造成，但確切的致病機轉目前仍不清楚。目前建議的治療方法為合併心理與藥物治療；心理治療方面主要為建立病人的自信心、降低情緒的過度緊張。希望在治療後能使病人與伴侶雙方能夠互相信任與了解，去除因心理因素引發的早發性射精。藥物治療方面，傳統上建議第一線用藥為 SSRI 類藥品，例如 fluoxetine 或 paroxetine，需要服用至少數周後治療效果才會顯現，但停藥後會失效且長期服用可能會導致其他副作用。其他種類的藥物也許對於早發性射精有幫助，但效果存疑。Dapoxetine 是新一代治療早發性射精的 SSRI 類藥品，其特點為不需持續服用，僅需要時使用即可。且因代謝較快，副作用較傳統 SSRI 類藥品少，但仍需注意相關藥物的交互作用。雖然在研究上證實藥物可以有效延緩射精時間，但對患者來說，時間並非評量性生活是否成功的唯一標準，必須額外考量病人的心理影響及生活品質是否改善。

關鍵字：早發性射精、早洩、dapoxetine、SSRI off label use、PE、premature ejaculation

壹、前言

早發性射精 (premature ejaculation, PE) 與勃起功能障礙 (erectile dysfunction, ED) 是男性最常發生的兩種性功能障礙。根據問卷統計，亞太地區可能有 PE 問題的18-65歲男性達44%左右¹，但仍未有台灣本地的 PE 盛行率報告。不同的地區與研究機構獲得的研究報告數字各異，但總體而言 PE 的盛行率約在20-40%，但可能因為病人未尋找工作正規醫療而低估。大約30%的 PE 病人同時患有程度各異的 ED，或是性伴侶同時具有性冷感 (anorgasmia)、性交疼痛或陰道痙攣

(vaginismus) 等，嚴重可能會導致不孕。造成早發性射精的原理與機轉目前仍不明，一般認為的原因可能是心理上過度緊張及陰莖過度敏感所造成的。神經細胞學上的研究假說指出可能是中樞神經傳導物質分布異常問題，或是為了特定藥物的生理排毒功能…等機制造成，但確切原因仍不清楚。而致病的原因有可能是攝護腺炎、使用娛樂性用藥、慢性骨盆痛症候群、甲狀腺機能異常等。但其關聯仍待更大型的研究進行確認。

貳、定義

不同組織與專家學者對於 PE 有不

同的分類與定義方法，其中國際性醫學會 (International Society of Sexual Medicine, ISSM) 對於 PE 的定義是自陰莖進入陰道開始計算²，至無法控制地射精的時間 (intravaginal ejaculation latency time, IELT) 短於一分鐘，並伴隨著病人心理上的挫折感、影響與性伴侶之間的人際關係。或是可利用國際早洩評估量表 (Premature Ejaculation Diagnostic Tool, PEDT) 作自我評估³，分數大於8分可能有早洩的問題。PE 不僅只有病人本身生理上射精時間的計算，也部份包括了人際關係上的心理、社會問題。早發性射精可以分類成先天性 (lifelong PE, LPE) 與後天性 (acquired PE, APE)²。先天性的 LPE 指的是病人從第一次進行性行為起，便因為 PE 而無法正常進行性行為，且之後持續發生。這類的患者有可能是因為過於緊張，或甚至是生理上的構造異常所引起的。後天性的 APE 患者一開始仍能進行正常的性行為，但因為某些因素影響導致進行性行為後射精時間短於三分鐘以內。有些比較特異性的情況下也有不同的分類法，例如偶發的 PE，有時正常有時異常的情況會被分類為自然變異型 (natural variable PE)⁴。

參、治療

目前對於 PE 的治療通常是雙管齊下，同時進行行為與藥物治療，會比僅單用其一更為有效。行為治療主要是改善病人與伴侶的關係、降低病人的精神緊張、建立病人本身的自信心等心理教育。PE 藥品治療雖然有很多種類可以選擇，但目前僅 dapoxetine 獲得許可證，核可於治療 PE，其他藥品仍屬於仿單外標示使用 (off-label use)。

一、 Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI

SSRI 類藥品通常做為 PE 的第一線治療，其中被證實具有療效的藥品包含 paroxetine、sertraline、fluoxetine 及 citalopram 等。目前的統合分析結果顯示以 paroxetine 的治療效果最佳，可延長 IELT 達7.83倍。其次為 sertraline (延長3.13倍)、fluoxetine (延長2.95倍)⁵。在相關調控的中樞或突觸的訊息傳遞可能是透過血清素作為神經傳導物質，故 SSRI 在射精的調控上具有治療效果。治療通常在一開始是沒有效果的，必須服藥後二到三個星期效果才會開始顯現，但若停藥後治療效果也會漸漸消失。但是長期使用也有產生副作用的隱憂，因 SSRI 類藥品具有刺激5-HT₂受體的作用，反而會產生焦慮、失眠、性功能失調等副作用，使得心理上之感受更加惡化。

二、 Tricyclic antidepressant, TCA

若是因為其他因素而無法使用 SSRI 類藥品時，可以選用 clomipramine 做為治療 PE 的第二線選擇。Clomipramine 必須每日服用，但因 TCA 類藥品同時具有抗組織胺、抗膽鹼、拮抗 α_1 等效果，會因此而產生其他副作用。如因抗膽鹼引起的口乾、抗組織胺效果所引起的嗜睡，或是 α_1 拮抗所導致的低血壓、頭暈等。因此需要更加小心相關的禁忌症如尿液滯留、青光眼、心臟疾病，以及注意若要使用 MAOI 時至少需間隔三周。

三、治療 ED 類藥品

Sildenafil 等 PDE-5抑制劑類藥品在 ED 的治療上具有卓越的效果，但在 PE 的治療效果並不是太好，或許僅改善心理因素。陰莖局部注射 PGE-1 (alprostadil) 也是相同的情形，但因為是局部注射，必須要注意相關

Therapeutics of Clinical Drugs

的注射安全問題，如注射處傷口的疼痛與紅斑等副作用。故此類藥品通常不建議單獨用來治療 PE，僅在兩者同時發生時，作為治療的一個選項。

四、其他

Tramadol 在中樞能夠抑制血清素與正腎上腺素的回收，與 SSRI 類藥品具有類似效

果，因此也被認為能夠治療 PE⁶。Tramadol 一般是需要時才使用，但目前相關的研究仍然不齊全，且藥品本身是嗎啡類管制藥，不建議作為第一線使用。另外 PE 可能是陰莖過於敏感所造成的，所以局部麻醉劑也被用來治療 PE，但如此一來雙方都會產生麻痺、不適感，仍然不是好的治療方式。各種治療藥品之使用方式、副作用如表一所示。

表一 早發性射精治療藥品分類

藥品分類	名稱	劑量	用法	副作用/缺點	備註
SSRI	Paroxetine	10-40 mg	每日服用	ED、性慾喪失、情緒改變、SSRI 戒斷症狀	臨床試驗效果最佳
	Sertraline	50-200 mg	每日服用		
	Fluoxetine	20-40 mg	每日服用		
	Citalopram	20-40 mg	每日服用		
	Dapoxetine	30-60 mg	需要時使用	噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、暈眩、思睡等	美國未上市
TCA	Clomipramine	12.5-50 mg	每日服用	嘔吐、嘴乾和疲倦	SSRI 後的第二線藥品
PDE-5抑制劑	Sildenafil 等	50-100 mg	需要時使用	頭痛、胃痛、腹瀉、潮紅、暈眩、無力、搔癢、紅疹、辨色力異常	僅併有 ED 時使用，單獨對 PE 效果不佳，或許只是心理作用
止痛劑	Tramadol	25 mg	需要時使用	噁心、嘔吐、眩暈、頭痛、嗜睡、出汗、口乾	不建議第一線使用
局部麻醉劑	EMLA (lidocaine+prilocaine)		前五分鐘使用	麻痺感、不適感	
PGE-1	Alprostadil	200-300 mcg	性行為前注射	注射處灼熱感與紅斑等注射副作用	局部注射操作不便

肆、新上市藥品

Dapoxetine 是第一個被核准，且為目前唯一專門治療 PE 的 SSRI 類藥品。相較於其他 SSRI 類藥品必須每日服用，中斷服用便失去治療 PE 的效果，dapoxetine 可以在需要時才使用，病人的方便性更佳。服藥後大約一至二小時後達到血中最高濃度，在血中分布大於99%與蛋白結合，食物不影響口服吸收程度。血中半衰期約18.7至21.9小時，故通常建議病人一日內不要服用超過一次。也因其代謝速率較快，留在中樞的

時間不長，較不會有其他 SSRI 類藥品在中樞所引起的副作用，例如進而引發 ED、性慾喪失、情緒改變，或是在停藥時產生的 SSRI 戒斷症狀。分布後經由肝腎 CYP2D6、CYP3A4代謝，於尿液中排出。

臨床試驗顯示 dapoxetine 可以顯著延遲進入陰道後的射精時間，以及使受試者具有更高的控制力、滿足感，降低心理壓力、人際壓力等⁷。試驗中被記錄的主要副作用為噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、暈眩、思睡等，其中發現少見（約0.19%）但嚴重的副作用為暈厥，發生率與劑量呈正相關。這有可

能與心血管有關，故病人若患有心衰竭、心律不整、缺血性心臟病等症狀時不建議使用 dapoxetine。

病人用藥指導須特別留意是否有服用相關的 SSRI、SNRI 或 MAOI 類藥品，以及 CYP2D6 抑制劑如 fluoxetine、terbenafine 或 CYP3A4 抑制劑如 ketoconazole、rotonavir 等。通常建議 dapoxetine 在性行為前一到三小時口服使用，一次 30 至 60 毫克，避免在 24 小時內重複服用。並提醒病人使用時不要使用其他類娛樂用藥及飲酒，以降低產生不良反應的風險。且若有前驅症狀如頭暈、頭痛、心悸或無力等時，需立即改變姿勢例如立即坐下等以避免暈厥。Dapoxetine 在 2003 年開始進行新藥上市申請，目前已在歐洲、

拉丁美洲、澳洲及亞洲一些國家上市，但仍未在美國上市，台灣已於今年上市。

伍、結論

相較於 ED 藥品的蓬勃發展，PE 的治療藥品便顯得缺乏許多。ED 藥品已在其他各領域已有了深入的研究，然而 PE 用藥仍多屬 off-label 的用法。目前神經細胞學上的抑制與促進仍然無法精確地解釋對於病人的射精時間的調控，因此更精確的治療機轉仍待未來研究發現。除了先前所提到的各種藥品治療，最重要的還是心理層面、自信心上的問題必須解決。射精時間不是完全正比於性生活層面上的滿足度，更應改善性伴侶雙方的互動與信任；而伴侶更應給予支持與協助，才能獲得最佳的治療效果。

Treatment and Management of Premature Ejaculation in Adults

Po-Chun Hsu, Haw-Chyuan Li

Department of Pharmacy, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital

Abstract

Premature ejaculation is a common, bothering male sexual disorder. It may be caused by penile hypersensitivity, the abnormality of cerebral neurotransmission, or the psychological panic. But the precise mechanism is still unclear. The recommend therapies of PE are combining medicine, psychological and educational training. The training is major to rebuild the patient's self-confidence and relieve the patient's feelings of annoyance and nervous. The aim of the training is that patient and partner can trust each other and recognize where the problem is. The goal is to solve premature ejaculation result from psychological factor. First-line choice of medicine is SSRIs, such as fluoxetine or paroxetine. The delayed ejaculation

effects of SSRIs will appear after long-term daily dosing regimens about several weeks, but it may lose effectiveness after medicine discontinued. The adverse effects of SSRIs may worsen the sexual ability of patient. Other therapeutic options may be helpful, but the effects are still doubtful. Dapoxetine is the first, and only medicine that approved for PE treatment. It's taken as-needed, and has less side effect because of rapid metabolization. But we still need to pay attention on the drug-drug interaction between dapoxetine and others, especially other SSRIs or MAOIs. Although medicine may delay the time of ejaculation, time is not the absolute principle to determine someone's sexual life. On the other hand, the points we have to assess are psychological factors and interpersonal relationships, and after training and medication, does patient have a better quality of life or not.

參考資料：

1. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adaihan PG. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the asia-pacific region. *The journal of sexual medicine.* 2012; 9: 454-465.
2. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaihan PG, et al: An update of the international society of sexual medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (pe). *The journal of sexual medicine.* 2014; 11: 1392-1422.
3. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, et al: Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *European urology.* 2007; 52: 565-573.
4. 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. *The journal of sexual medicine.* 2006; 3: 693-705.
5. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *International journal of impotence research.* 2004; 16: 369-381.
6. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: A double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2006; 26: 27-31.
7. McMahon C, Kim SW, Park NC, Chang CP, Rivas D, Tesfaye F, et al: Treatment of premature ejaculation in the asia-pacific region: Results from a phase iii double-blind, parallel-group study of dapoxetine. *The journal of sexual medicine.* 2010; 7: 256-268.



燦爛的色彩