

โรคหลังเร็ว

(Premature ejaculation)

กวีรัช ตันติวงษ์*
ศุภางค์ ศรีทอง*

Tantiwongse K, Srithong S. Premature ejaculation. Chula Med J 2018 Sep – Oct; 62(5): 891 - 910

Premature ejaculation is a condition in men that has numerous effects on women. It can be identified 20 - 30% in men of every age group. The definition is different in patient perspective. In medical aspect, it could be defined in term of time, controllability, and mental disturbance. Because this condition involves multiple organ systems but more on neurological system and erectile tissue of the penis. Most studies aimed to understand the mechanism of erection and ejaculation. After then treatments could be applied on every step of the ejaculation pathway: the brain as a main sensory and motor control, the spinal cord and nerves as a signal transducer, and peripheral nerves at the penis as an input and output impulses. The medical treatments involve the control of sympathetic nervous system and decrease penile sensation. Surgical management mainly desensitized the dorsal nerve of the penis. The outcome of each technique varies in the success rate and all need long term follow up.

Keywords : *Premature ejaculation, sexual dysfunction, penile disorders.*

Correspondence to: Tantiwongse K. Department of Surgery, King Chulalongkorn Memorial Hospital, The Thai Red Cross Society, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. June 26, 2018.

กวีรัช ต้นดวงษ์, ศุภางค์ ศรีทอง. โรคหลังเร็ว (Premature ejaculation). จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2561 ก.ย. – ต.ค.;62(5): 891 – 910

โรคหลังเร็ว (premature ejaculation, PE) หรือที่เรียกกันว่า “ลุ่มปากอ่าว”, “นกกระจอกไม่ทันกินน้ำ” เป็นโรคที่พบได้มากที่สุด ในปัญหาสุขภาพทางเพศของชายทั่วโลก พบได้ถึงร้อยละ 20 - 30 ในชายทุกกลุ่มอายุ นอกจากจะทำให้เกิดความไม่พึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์ทั้งฝ่ายชายและฝ่ายหญิงแล้ว ยังส่งผลกับผู้ป่วยด้านความมั่นใจ ความเครียด เสี่ยงบุคลิกภาพ รวมไปถึงเกิดปัญหาชีวิตคู่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อมีอาการหลังเร็วมักอายุที่จะเข้าไปรับคำปรึกษาจากแพทย์ บางส่วนไม่ทราบว่าโรคนี้สามารถรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับ premature ejaculation จะได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ในช่วงกว่าร้อยปีที่ผ่านมา แต่ในปัจจุบันคำจำกัดความที่เป็นสากลของโรค กลไกการเกิดโรค และสาเหตุนั้นยังไม่ชัดเจนแต่เกี่ยวข้องกับเวลา ความสามารถในการควบคุมการหลัง และความกังวลในการใช้ชีวิตคู่

คำสำคัญ: โรคหลังเร็ว, หย่อนสมรรถภาพทางเพศชาย, ความผิดปกติทางองคชาต.

ความชุกของโรค (prevalence)

ความชุกของ premature ejaculation (PE) ในแต่ละการศึกษามีตัวเลขไม่เท่ากัน ขึ้นอยู่กับคำจำกัดความของโรค และเกณฑ์การวินิจฉัยที่ผู้ทำการศึกษาเลือกใช้ในการศึกษาความชุกและทัศนคติของโรค (The premature ejaculation prevalence and attitude, PEPA) โดย Porst H.⁽¹⁾ ซึ่งถือเป็นการศึกษาขนาดใหญ่มีจำนวนผู้เข้าร่วมศึกษาถึง 12,133 ราย ทำการศึกษาใน 3 ประเทศ คือ สหรัฐอเมริกา, เยอรมัน, และอิตาลี พบความชุกของโรคโดยเฉลี่ย ร้อยละ 22.7 ในสหรัฐอเมริกา ร้อยละ 24, เยอรมัน ร้อยละ 20.3, อิตาลี ร้อยละ 20 โดยพบว่าความชุกของโรคไม่สัมพันธ์กับอายุ ในเอเชียแปซิฟิกมีการศึกษาความชุกของโรคใน 10 ประเทศ (ออสเตรเลีย, นิวซีแลนด์, จีน, ฮองกง, อินโดนีเซีย, มาเลเซีย, ฟิลิปปินส์, เกาหลีใต้, ไต้หวัน และไทย) โดย McMahon C.⁽²⁾ โดยใช้แบบสอบถามเป็นเครื่องมือในการวินิจฉัย (Premature ejaculation diagnostic tool, PEDT) ซึ่งแบ่งผู้เข้ารับการศึกษากันเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มเป็น PE, กลุ่ม borderline PE และกลุ่มไม่เป็น PE โดยพบความชุกของโรคโดยเฉลี่ยร้อยละ 16, borderline PE ร้อยละ 5 และผู้เข้ารับการศึกษากันเป็นผู้วินิจฉัยตนเองว่าเป็นโรค ร้อยละ 13 สำหรับในประเทศไทยอ้างอิงจากการศึกษาข้างต้น พบความชุกของโรค PE ร้อยละ 13, borderline PE ร้อยละ 23 และผู้เข้ารับการศึกษากันเป็นผู้วินิจฉัยตนเองว่าเป็นโรค ร้อยละ 5

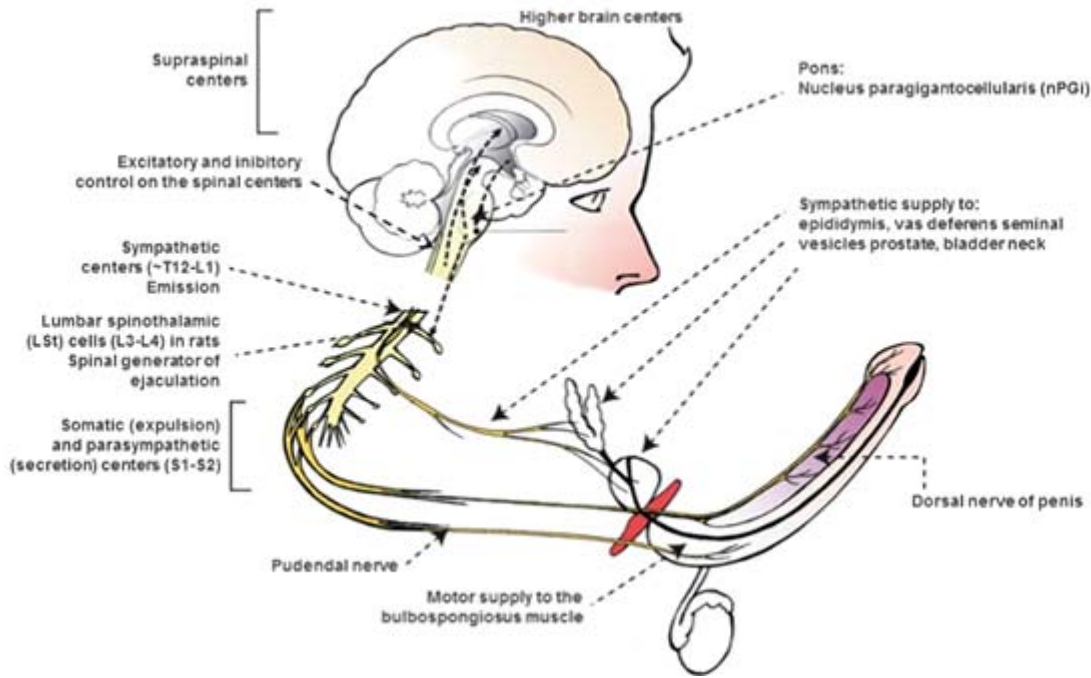
กลไกการหลั่งน้ำอสุจิ

กลไกทางเพศชาย (male sexual cycle) เริ่มจากเกิดความต้องการทางเพศ (sexual desire), อวัยวะเพศแข็งตัว (erection), หลั่งน้ำอสุจิ (ejaculation) และถึงจุดสุดยอด (orgasm) ในขั้นตอนการหลั่งน้ำอสุจิ อาศัยการทำงานร่วมกันของระบบประสาทและการทำงานเฉพาะส่วนของอวัยวะสืบพันธุ์ โดยแบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ

ระยะกักน้ำอสุจิ (emission phase) และระยะขับน้ำอสุจิให้พุ่งออกไป (expulsion phase) ในระยะแรกการกักน้ำอสุจิเริ่มจากรวมน้ำอสุจิ (seminal fluid) จากหลอดนำอสุจิ (vas- deferens), ถุงพักน้ำอสุจิ (seminal vesicle) และต่อมลูกหมาก (prostate) ไปกักไว้ที่ท่อปัสสาวะส่วนต้น (posterior urethra) ในช่วงนี้จะมีการปิดกั้นหลอดท่อปัสสาวะส่วนในที่ bladder neck เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำอสุจิไหลกลับเข้าไปในกระเพาะปัสสาวะ ระยะนี้อาศัยการทำงานของระบบประสาท sympathetic โดย sympathetic fiber ระดับ T10 - L2 ทำให้เกิดการบีบตัวสอดคล้องกันของท่อพักน้ำอสุจิ (epididymis), หลอดนำอสุจิ, ถุงพักน้ำอสุจิ, ต่อมลูกหมาก และมีการปิดหลอดท่อปัสสาวะที่ bladder neck⁽³⁾

ระยะที่สอง การขับน้ำอสุจิให้พุ่งออกไปเกิดจากการหดตัวของกล้ามเนื้อ 5 ส่วน ได้แก่ กล้ามเนื้อหุ้มรอบโคนองคชาติ (bulbospongiosus, bulbocavernosus muscle) จะหดตัวเป็นจังหวะ (rhythm contraction), กล้ามเนื้อเรียบรอบท่อปัสสาวะ (penile urethra), หลอดท่อปัสสาวะส่วนในที่บริเวณ bladder neck (เพื่อป้องกันไม่ให้น้ำอสุจิไหลกลับเข้าไปในกระเพาะปัสสาวะ), กล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน (pelvic floor muscle) และกล้ามเนื้อหูรูดที่ทวารหนักชั้นนอก (external anal sphincter) ในขณะที่หูรูดท่อปัสสาวะส่วนนอก (external urinary sphincter) จะคลายตัว กระบวนการเหล่านี้ทำให้เกิดการขับน้ำอสุจิ พุ่งออกไปทางท่อปัสสาวะที่หัวองคชาติ กระบวนการในช่วงนี้อาศัยการทำงานของระบบประสาท somatic และระบบประสาทที่ sympathetic (sacral spinal cord S2 - S4 ผ่าน pudendal nerve)⁽⁴⁾

กลไกควบคุมการหลั่งอสุจิ อาศัยการทำงานร่วมกัน 3 ส่วน ได้แก่ ส่วน peripheral (sex organs), spinal center และ higher brain center ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. แสดงกลไกการหลั่งอสุจิ⁽⁴⁾

เส้นประสาท dorsal nerve of penis สามารถรับรู้การกระตุ้นที่องค์ขาตไปสู่อุ hypogastric nerve fiber ซึ่งรวบรวม sensory จาก shaft penis, perineum และ testis วิ่งไปตาม spinal cord ไปจบที่ medial dorsal horn และ dorsal grey column of spinal cord ระดับ T-L-S segments เพื่อกระตุ้น ejaculatory reflex อันเกิดขึ้นที่ "Spinal ejaculation generator (SEG)" ตำแหน่ง lateral ต่อ central canal ใน lamina X และ medial portion of lamina VII ของ L3-L4 (SEG ทำหน้าที่หลักในการควบคุมการหลั่งอสุจิในระดับ spinal cord) และ sensory เหล่านี้จะส่งไปกระตุ้น sensory reflex ในสมอง ตำแหน่ง hypothalamus, midbrain, และ brainstem ในช่วงที่มีการหลั่งอสุจิ

Efferent: เกิดการกระตุ้น dopamine receptor (D₂) ที่ central และ spinal efferent fiber ถ่ายทอดสัญญาณมาที่ sympathetic ganglion (T10 - L2) และ parasympathetic ganglion (L-segment) ทั้ง sympathetic และ parasympathetic fiber รวมกันเป็น pelvic plexus ไปเลี้ยงอวัยวะที่เกี่ยวข้องในการหลั่งอสุจิ

นอกจาก sympathetic และ parasympathetic แล้ว ยังมี somatic motor neuron ส่งสัญญาณจากระดับ S2 - S4 ผ่าน motor branch ของ pudental nerve ไปเลี้ยง pelvic floor striated muscles, bulbospongiosus และ ischiocavemosus muscles ทำให้เกิดการหลั่งอสุจิ

ระบบสารส่งผ่านประสาทในการหลั่ง (Neurotransmitter systems in ejaculation)

สารส่งผ่านประสาท ที่มีบทบาทหลัก ควบคุมการหลั่งอสุจิ ได้แก่ dopamine และ serotonin ซึ่งออกฤทธิ์ตรงข้ามกัน โดย dopamine จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่งอสุจิผ่านทาง D2 receptor ในขณะที่ serotonin ซึ่งเป็น mediator ที่สำคัญที่สุดในการควบคุมการหลั่งอสุจิเมื่อมีอยู่ใน synaptic cleft ปริมาณมาก ยับยั้งการหลั่ง dopamine มาที่ synaptic cleft ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งอสุจิ นอกจากนั้นยังมีสารส่งผ่านประสาทอื่น ๆ ที่มีบทบาทรองในการควบคุมการหลั่งอสุจิ ได้แก่ acetylcholine, adrenaline, neuropeptides, oxytocin, gamma aminobutyric acid (GABA) และ nitric oxide

(NO)⁽⁵⁾ หาก neurotransmitter ทั้งส่วนที่กระตุ้น และยับยั้ง การหลั่งอสุจิออกฤทธิ์ไม่สมดุลกัน จะทำให้เกิด premature ejaculation และ delay ejaculation

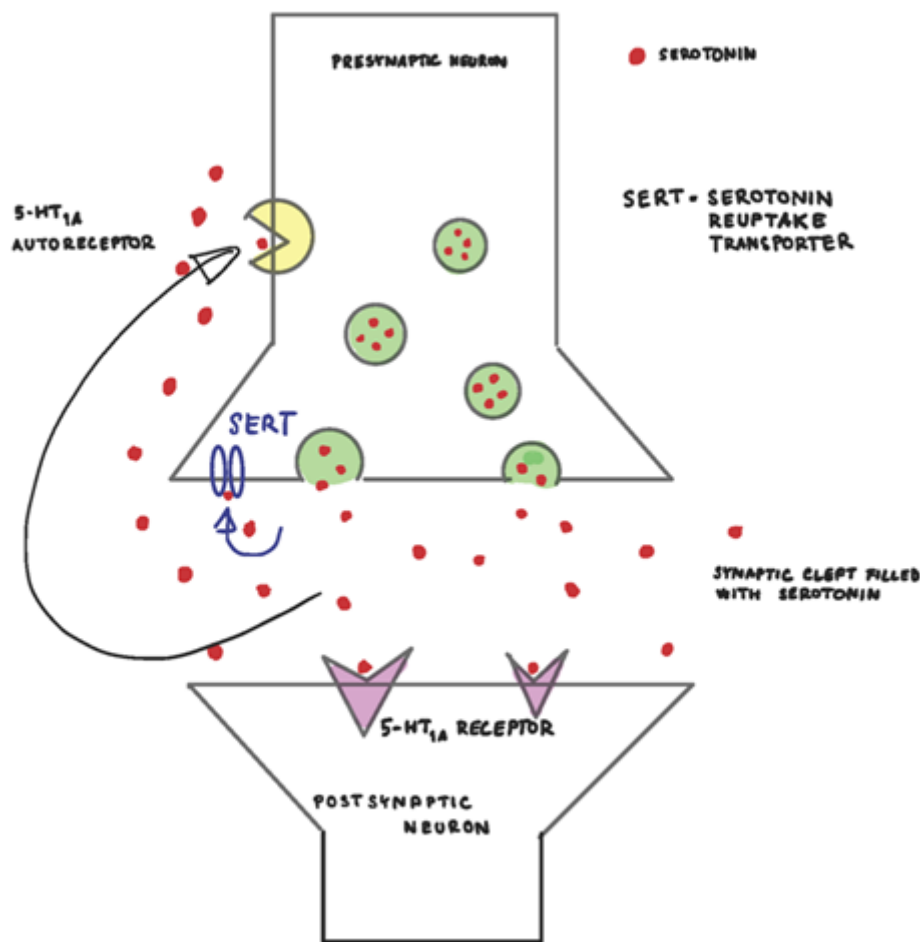
การหลั่งของ serotonin ใน synaptic cleft ถูกควบคุมด้วย 5-HT transporters (5-HTT) ซึ่งมีหน้าที่ จับกับ serotonin ใน synapse แล้วนำกลับไปให้ pre-synaptic neuron ทำให้ serotonin ใน synapse ลดน้อยลง ป้องกัน overstimulation ที่ post-synaptic 5-HT receptors ปัจจุบันยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษา premature ejaculation อย่างกว้างขวางมากที่สุด คือ selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) ออกฤทธิ์ยับยั้ง 5-HTT mechanisms ทำให้ serotonin ที่ synapse มีมากขึ้น จะยับยั้งการหลั่ง dopamine มาที่ synapse จึงทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่งอสุจิได้ (รูปที่ 2)

คำจำกัดความ (definition)

ในปัจจุบันไม่มีคำจำกัดความที่เป็นสากลของ โรคหลังเร็ว แต่องค์ประกอบสำคัญ ที่ใช้เป็นหลักในการ วินิจฉัยเหมือนกัน ได้แก่

- 1) มีช่วงระยะเวลาในการหลั่งน้ำอสุจิเร็ว
- 2) ขาดความสามารถในการควบคุมให้หลั่งน้ำอสุจิ ช้าลง
- 3) มีความกังวลใจ ก่อให้เกิดปัญหาให้กับตนเองและกับ คู่นอน โดยเป็นผลจากการหลังเร็ว

ทั้งข้อ 1) และข้อ 2) นั้น เฉพาะเจาะจงกับโรค หลังเร็ว ในขณะที่ข้อ 3) พบได้ในโรคความผิดปกติทาง เพศ อื่น ๆ เช่นเดียวกัน โดยคำจำกัดความที่นำมาใช้ อ้างอิงมากที่สุด เพื่อวินิจฉัย premature ejaculation ทั้งในทางปฏิบัติ และเพื่อการศึกษาวิจัย คือ ของ



รูปที่ 2. แสดง serotonin transporter⁽⁵⁾

international society of sexual medicine (ISSM) พัฒนาล่าสุด ปีพ.ศ. 2558 ได้แก่ Ejaculation that always or nearly always occurs prior to or within about 1 minute of vaginal penetration from the first sexual experience (LPE), a clinically significant reduction in latency time, often to about 3 minutes or less (APE); Inability to delay ejaculation on all or nearly all vaginal penetrations ; and Negative personal consequences, such as distress, bother, frustration and/or the avoidance of sexual intimacy

ชนิดของโรคหลังเร็ว (subtype)

Waldinger M.⁽⁶⁾ ได้แบ่งโรคหลังเร็ว ออกเป็น 4 ชนิด ตามลักษณะของโรค ได้แก่

1) Lifelong (primary) PE : ผู้ป่วยจะหลังอสุจิเร็วมากเกือบทุกครั้งที่มีเพศสัมพันธ์ กับคู่นอน (ผู้หญิง) เกือบทุกคน ตั้งแต่ครั้งแรกที่เริ่มมีเพศสัมพันธ์และหลังอสุจิเร็วมาโดยตลอด ค่า intravaginal ejaculation latency time (IELT) น้อยกว่าหรือใกล้เคียง 1 นาที ผู้ป่วยบางคนหลังอสุจิขณะเล้าโลมคู่นอน บางคนหลังอสุจิก่อนจะมีการสอดใส่อวัยวะเพศไปในช่องคลอด (ejaculatio ante portas) หรือบางคนหลังอสุจิในทันทีที่อวัยวะเพศชายแตะช่องคลอด (ejaculatio intra portas)

2) Acquired (secondary) PE : ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีปัญหาด้านกาย ทางจิตใจ หรือมีโรคร่วมอื่น ๆ ซ่อนอยู่ ยกตัวอย่างเช่น ความเครียด วิตกกังวลใน sexual performance, มีโรคทางจิตเวช, อวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction, ED), ต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis), ไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism), มีอาการติดยาหรือถอนยา, มีการใช้สารเสพติด เป็นต้น อาการหลังเร็วเกิดขึ้นในช่วงชีวิตหนึ่ง หลังจากที่เคยหลังอสุจิปกติมาก่อนหน้านี้ อาการเกิดอย่างค่อยเป็นค่อยไปหรือหลังเร็วขึ้นทันที ในผู้ป่วย acquired PE จำเป็นต้องวินิจฉัยและรักษาโรคร่วมอื่น ๆ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการหลังเร็วร่วมด้วยเสมอ

3) Natural variable PE : เกิดในชายที่หลังอสุจิเร็วเฉพาะในสถานการณ์ใดสถานการณ์หนึ่ง ระยะเวลาในการหลังอสุจิอาจแตกต่างกันไปในคู่นอนแต่ละคน อาการเกิดขึ้นไม่สม่ำเสมอ เป็นความผันแปรตามธรรมชาติใน sexual performance ชายในกลุ่มนี้จะยังสามารถควบคุมการหลังอสุจิให้ช้าลงได้ การรักษาในกลุ่มนี้จึงต้องให้ความรู้ และสร้างความมั่นใจให้กับผู้ที่มีอาการดังกล่าว โดยไม่จำเป็นต้องรับประทานยา หรือจิตบำบัด (psychotherapy) ร่วมด้วย

4) Premature like ejaculation dysfunction (subjective) PE : เกิดในชายที่มี IELT อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือนานกว่าปกติ (ระหว่าง 5 – 25 นาที) แต่มีความสามารถในการชะลอการหลังอสุจิน้อยลง ชายในกลุ่มนี้จะรู้สึกวุ่นวายในขณะมีเพศสัมพันธ์หลังอสุจิเร็วกว่าปกติ หรือจินตนาการก่อนมีเพศสัมพันธ์ว่าจะหลังอสุจิเร็ว หรือไม่สามารถควบคุมการหลังอสุจิได้ subjective PE จึงไม่นับว่าเป็นโรค แต่เกิดจากการรับรู้ที่ผิดปกติของผู้ชาย ซึ่งอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความเครียด หรือระยะเวลาในการหลังอสุจิเร็วเกินกว่าจะทำให้คู่นอนถึงจุดสุดยอดได้ การรักษาในกลุ่มนี้จึงไม่จำเป็นต้องใช้ยา แต่ใช้ psychotherapy เป็นหลัก

การวินิจฉัย

1. การซักประวัติ

การวินิจฉัยโรคหลังเร็วอาศัยการซักประวัติเป็นหลัก ได้แก่ ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการมีเพศสัมพันธ์โดยละเอียด ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้ การซักประวัติที่ดีจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นได้ โดยเฉพาะโรคทางจิตเวชและ erectile dysfunction ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กันรวมถึงช่วยแยก subtype ได้

2. การตรวจร่างกาย

สำหรับ Lifelong PE การตรวจร่างกายอาจทำควบคู่ไปด้วย แต่ไม่เฉพาะเจาะจงกับการวินิจฉัยโรค ขณะที่ acquired PE จุดประสงค์หลักในการตรวจร่างกายเพื่อค้นหาโรคร่วมอื่น ๆ และ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค

ได้แก่ erectile dysfunction, hyperthyroidism และ prostatitis ซึ่งจำเป็นต้องส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย

3. Intravaginal ejaculation latency time (IELT)

IELT คือ ระยะเวลา นับตั้งแต่สอดใส่อวัยวะเพศผ่านทางช่องคลอด จนถึงมีการหลั่งน้ำอสุจิในช่องคลอด ถูกคิดค้นขึ้น โดย Waldinger M.⁽⁷⁾ เพื่อใช้เป็นข้อมูลปรนัย (subjective data) ช่วยในการวินิจฉัยโรคหลังเร็ว นอกเหนือจากการซักประวัติ ซึ่งเป็นข้อมูลอัตนัย (objective data) เพียงอย่างเดียว ในช่วงแรกใช้วิธีวัด IELT โดยให้ผู้เข้าร่วมศึกษาทั้งผู้ป่วยและคู่นอน (partner) ประมาณเวลาเอง (estimate IELT) จากนั้นในการศึกษาต่อ ๆ มาได้พัฒนามาใช้นาฬิกาจับเวลา (stopwatch IELT) เพื่อเพิ่มความน่าเชื่อถือของ IELT โดยคู่นอนเป็นผู้จับเวลา แต่ข้อเสียของการจับเวลาด้วยนาฬิกา คือ นอกจากจะต้องอาศัย ความร่วมมือของคู่นอนแล้ว ยังทำให้เกิดความรู้สึกไม่เป็นธรรมชาติ ส่งผลกับอารมณ์ขณะมีเพศสัมพันธ์

มีการศึกษาของ Lee WK.⁽⁸⁾ พบว่าค่า estimate IELT มีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับ stopwatch IELT แต่ค่าเฉลี่ย (mean) และค่ามัธยฐาน (median) ของ estimate IELT จะสูงกว่า stopwatch IELT 1.2 นาที และ 1 นาที ตามลำดับ ดังนั้นการใช้ค่า IELT ทั้งสองแบบจึงต้องระมัดระวัง เพราะค่าไม่เท่ากัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อนำมาใช้ในการศึกษาเพื่อวินิจฉัย primary PE อย่างไรก็ตาม ปัจจุบัน International society of sexual medicine (ISSM), European Association of Urology (EAU) และ American Psychiatric Association (APA) แนะนำให้ใช้ค่า IELT ทั้งสองแบบ ทดแทนกันได้ในทางปฏิบัติ เพื่อวินิจฉัย premature ejaculation โดยมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับร้อยละ 80⁽⁹⁾

Waldinger M.⁽¹⁰⁾ ทำการศึกษาค่า IELT ใน 5 ประเทศ ได้แก่ เนเธอร์แลนด์, สเปน, อังกฤษ, ตุรกี และอเมริกา โดยใช้บันทึกประจำวันแบบอิเล็กทรอนิกส์

(electronic diary) และนาฬิกาจับเวลา (blinded timer) พบค่าเฉลี่ย และค่ามัธยฐานของ IELT เท่ากับ 5.7 นาที และ 6 นาที ตามลำดับ ในแต่ละประเทศมีการกระจายตัวของค่า IELT ที่แตกต่างกัน โดยอังกฤษมีค่าเฉลี่ย IELT สูงที่สุด เท่ากับ 10 นาที ในขณะที่ตุรกีมีค่า IELT สั้นที่สุด เท่ากับ 4.4 นาที ค่า IELT ที่แตกต่างกันอาจเป็นความแปรผันตามธรรมชาติในแต่ละบุคคล แปรผันกับประชากร และวัฒนธรรมในท้องถิ่น

4. เครื่องมือวินิจฉัย

ปัจจุบันมีการพัฒนาแบบสอบถามมากมาย เพื่อใช้ในการวินิจฉัย ประเมินผล และใช้ติดตามการรักษา โดยอ้างอิงมาจากคำจำกัดความของโรคจากองค์กรต่าง ๆ ควบคู่กับการศึกษาวิจัย ปัจจุบัน ISSM 2015 แนะนำ Premature Ejaculation Profile (PEP), Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PDET) และ Index of Premature Ejaculation (IPE) ให้เป็นแบบสอบถามที่มีความน่าเชื่อถือ และตรงกับคำจำกัดความโรคของ ISSM มากที่สุด อย่างไรก็ตาม ISSM 2015 ไม่ได้แนะนำให้ใช้แบบสอบถามในทางปฏิบัติ

การรักษา

1. การรักษาด้วยการผ่าตัด

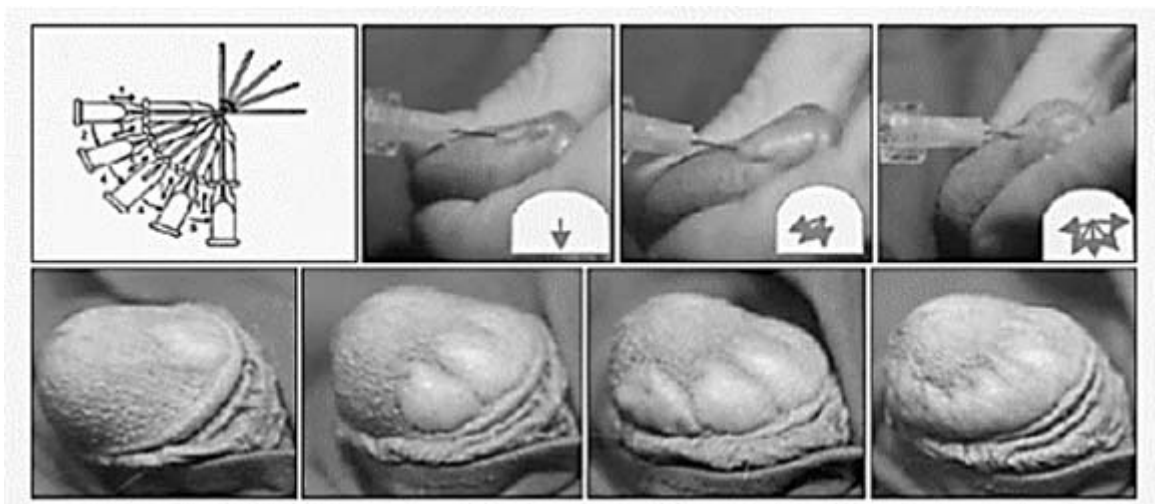
1.1 Hyaluronic Acid Gel Injection

นายแพทย์ Moon DG.⁽¹¹⁾ ริเริ่มนำ hyaluronic acid (HA) มาฉีดเพิ่มขนาดองศาติเป็นคนแรก โดยทดลองใน New Zealand White rabbits และ beagle dogs สำหรับ hyaluronic acid นั้น ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 ในหลายสาขา ได้แก่ จักษุวิทยา (viscoelastic), ศัลยกรรมกระดูก (เติมไขข้อ), ศัลยกรรมตกแต่ง (กระตุ้นการหายของแผล, แก้ไขความผิดปกติบนใบหน้า) และที่เป็นที่นิยมในปัจจุบันคือ ศัลยกรรมความงาม โดย HA พบใน connective tissue ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด เป็นสาร polysaccharide ที่มีองค์ประกอบทางเคมี และโมเลกุล เหมือนกันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกสายพันธุ์ จึงสามารถนำ HA จากสัตว์

มาใช้ ในคนได้ โดยไม่เกิดปฏิกิริยาต่อต้านสิ่งแปลกปลอม (foreign body reaction)⁽¹³⁾ HA จึงเป็นสารในอุดมคติที่ใช้สำหรับสร้างเนื้อเยื่อ เพราะมีคุณสมบัติเข้ากันได้ดีมากกับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) ไม่ก่อให้เกิดอันตรายกับร่างกาย (noninflammatory, nontoxic, nonpyrogenic) ใช้งานง่าย ไม่เคลื่อนที่ คงอยู่ได้นาน แต่ดูดซึ่มได้ ดูเป็นธรรมชาติ และไม่แพลงจนเกินไป^(3, 14)

จากความเชื่อว่าสาเหตุหนึ่งของการหลังอสุจิเร็วเกิดจากมี penile hypersensitivity จึงมีการนำ HA มาฉีดเพิ่ม space ในชั้น lamina propria สร้าง barrier ระหว่าง stimuli กับ receptor เพื่อลด sensory ที่องคชาติ⁽⁵⁾ การฉีด HA เพื่อเพิ่มขนาดองคชาติ และเพื่อยืดระยะเวลาในการหลังอสุจินั้น ยังไม่มีรูปแบบที่เป็นสากล ที่นิยมใช้กันในปัจจุบันคือ เริ่มจากทายาชาเฉพาะที่ 30 นาที ก่อนเริ่มฉีด (ผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถทน เจ็บได้ อาจมีการฉีดยาชาเฉพาะที่ร่วมด้วย แต่พบเป็นส่วนน้อย) จากนั้นจึงฉีด HA subcutaneously ตำแหน่ง 1/3 จากปลายของ glans penis ถึง coronal sulcus เทคนิคที่นิยมใช้คือ fan technique (รูปที่ 3) และ multiple puncture technique จากการศึกษาของ Abdallah H.⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วย premature ejaculation 49 ราย พบว่าการฉีด HA ที่องคชาติ ช่วยเพิ่ม IELT ได้ นอกจากนั้นยังพบว่าทั้งสองเทคนิคในการฉีด HA มีประสิทธิภาพไม่ต่างกันในการเพิ่ม IELT แต่พบว่า multiple puncture technique

สามารถกระจายตัวได้ดีกว่าเจ็บน้อยกว่าเพราะแบ่งฉีดในปริมาณที่ละน้อย ๆ แต่ข้อเสียคือใช้ระยะเวลาฉีดนานกว่า การศึกษาของ Alessandro L.⁽¹⁷⁾ พบว่า HA เพิ่ม IELT ได้จริง จาก 88.34 ± 3.14 วินาที เพิ่มเป็น 293.14 ± 8.16 วินาที ขนาดเส้นรอบวงองคชาติเพิ่มจาก 98.51 ± 0.71 mm เป็น 114.35 ± 0.66 mm ที่ 6 เดือนหลังฉีด ต่อมา Kwak TI.⁽¹⁸⁾ ได้ทำการศึกษา และติดตามผลของการฉีด HA เป็นระยะเวลานานที่สุดคือ 6 เดือนเทียบกับ 5 ปี หลังฉีด มีผู้เข้ารับการศึกษา 38 ราย โดยค่า IELT เฉลี่ยก่อนฉีด HA เท่ากับ 84.2 วินาที เมื่อติดตามการรักษาที่ 6 เดือน และ 5 ปี พบว่าค่า IELT เท่ากับ 376.71 นาที และ 352.21 นาที ตามลำดับ ขนาดเส้นรอบวงองคชาติเพิ่มขึ้น 16.58 ± 0.85 mm และ 14.10 ± 0.65 mm ที่ 6 เดือน และ 5 ปีหลังฉีด ตามลำดับ เมื่อติดตามการรักษาไป 5 ปี ขนาดองคชาติลดลงประมาณร้อยละ 15 ซึ่งเป็นค่าที่ได้จากการวัดด้วยสายวัด ผู้รับการฉีดสังเกตไม่เห็นความเปลี่ยนแปลงของขนาดองคชาติด้วยตา ผู้เข้ารับการศึกษาและคู่นอน มีความพึงพอใจ ไม่เปลี่ยนแปลง แม้เมื่อผ่านไป 5 ปี การหลังอสุจิเร็วขึ้น และขนาดขององคชาติลดลงกว่า 6 เดือนแรกก็ตาม ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ผิวงองคชาติไม่เรียบ เป็นคลื่น และเจ็บ การฉีด HA เพิ่มขนาดองคชาติ เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา premature ejaculation ซึ่งนิยมใช้ในประเทศเกาหลี ช่วยเพิ่มความมั่นใจ เพิ่มความพึงพอใจให้กับผู้รักษา



รูปที่ 3. แสดงการฉีด HA ที่ glans penis แบบ fan technique⁽¹⁵⁾

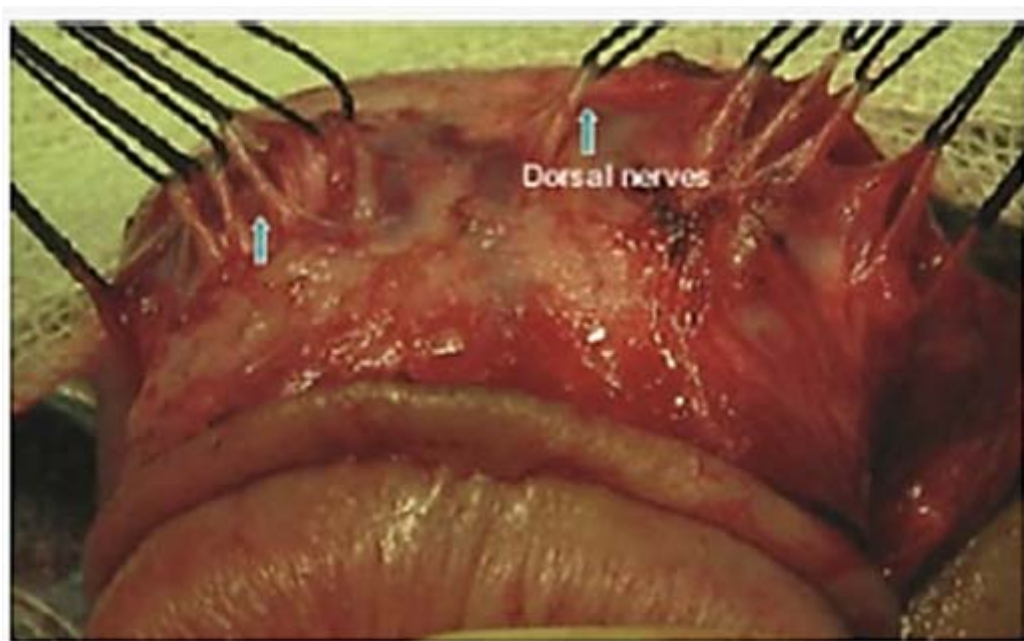
เนื่องจากมีขนาดองคชาติที่ใหญ่ขึ้น IELT สูงขึ้น แต่มีข้อจำกัด คือ เทคนิคในการฉีดจำเป็นต้องอาศัยผู้ที่มีความชำนาญอย่างมาก เพราะฉีดยาก หากฉีดผิดตำแหน่งฉีดเข้าเส้นเลือด ฉีดตื้นจนเกินไป หรือฉีดในปริมาณที่มากจนเกินไป อาจเกิด ischemic necrosis ได้ เทคนิคในการฉีด ผลข้างเคียง และผลการรักษาในระยะยาว จำเป็นต้องได้รับการศึกษาและพัฒนาต่อไปในอนาคต ปัจจุบัน ISSM ไม่แนะนำ วิธีนี้ในการรักษา premature ejaculation เพราะอาจทำให้องคชาติ สูญเสียการรับสัมผัสถาวรได้

1.2 Selective Dorsal Neurotomy (SDN) และ Cryoablation of Dorsal Penile Nerve

การตัด dorsal penile nerve ซึ่งเป็น main afferent somatosensory pathway ของ penis (รูปที่ 4) มักทำในผู้ป่วยที่เลือกรักษาด้วยวิธีผ่าตัด และมี penile hypersensitivity (วินิจฉัยจาก penile vibration perception hypersensitivity) และตอบสนองต่อการทายาเฉพาะที่ จากการศึกษารายงานของ Zhang G.⁽¹⁹⁾ ในผู้ป่วย premature ejaculation 32 ราย ทำ SDN เทียบกับกลุ่มควบคุม 46 ราย พบว่ากลุ่มที่ทำ SDN สามารถควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น IELT เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 1.1 ± 0.9 นาที เพิ่มขึ้นเป็น 3.8 ± 3.1 นาที) แต่ข้อจำกัดของ SDN คือ เป็นหัตถการที่ invasive หาก

ทำแล้วไม่สามารถแก้ไขได้ไม่มีเทคนิคที่เป็นสากล และที่สำคัญคือ อาจทำให้สูญเสีย sexual function ถาวร นอกเหนือจากนั้น ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นหลังจากผ่าตัด ได้แก่ อาการหลังเร็วกลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 69.3), ปวดหรือชาบริเวณองคชาติ (ร้อยละ 59.9), บวม (ร้อยละ 32.8), เกิดแผลเป็น (ร้อยละ 21.1), ห้อยเลือด (ร้อยละ 18.2), อวัยวะเพศไม่แข็งตัว (ร้อยละ 18.8) และแผลไม่ติด (ร้อยละ 15.9)⁽²⁰⁾

ต่อมา นายแพทย์ David P.J.⁽²¹⁾ ได้ใช้ CT-guide cryoablation ทำลาย dorsal penile nerve ในผู้ป่วย premature ejaculation จำนวน 24 ราย พบว่าได้ผลดีทุกราย สามารถเพิ่ม IELT ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า IELT สูงขึ้นมากในช่วงแรก แล้วค่อย ๆ ลดลงในระยะเวลาต่อมา แต่ยังคงสูงกว่าค่าเริ่มต้น จากการศึกษาดังกล่าวพบผลข้างเคียงจากการ cryoablation ได้แก่ เกิดอวัยวะเพศไม่แข็งตัว 4 ราย รู้สึกเหมือนโดนเข็มแทงตามแนว dorsal penile nerve 3 ราย (อาการหายไปเองในภายหลัง) และถุงหุ้มอัณฑะบวม 1 ราย ปัจจุบัน ISSM 2015 ไม่แนะนำ SDN และ cryoablation of dorsal penile nerve ในการรักษาโรคหลังเร็วจนกว่าจะมีงานวิจัยที่รับรองประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการผ่าตัดที่นำเชื้ออ้อมมากขึ้น



รูปที่ 4. แสดง dorsal nerve of penis⁽¹⁹⁾

2. การรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดและจิตบำบัดทางเพศ

ผู้เข้ารับการรักษาโรคหลังเร็วทุกคน ควรได้รับการให้ความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับโรค และจิตบำบัด (psychotherapy) ร่วมด้วย เช่น การให้ข้อมูลความชุกของโรค ค่าเฉลี่ย IELT ในคนทั่วไป แนะนำวิธียืดระยะเวลาความสุขในกิจกรรมทางเพศ เพื่อให้เกิดความมั่นใจที่จะเริ่มรักษา ลดความวิตกกังวล และพัฒนาการมีเพศสัมพันธ์ให้สมบูรณ์แบบมากขึ้น⁽²²⁾ ผู้ป่วยควรเรียนรู้เทคนิคการควบคุมการหลังอสุจิ การชะลอการหลังอสุจิ เพื่อเพิ่มความมั่นใจขณะมีเพศสัมพันธ์ และพัฒนาทักษะการมีเพศสัมพันธ์ให้มีความสุขร่วมกัน

เทคนิคที่เป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย เป็นการฝึกเพื่อให้หลังอสุจิช้าลงได้แก่ “Start-Stop technique” และ “Pause- Squeeze technique” นายแพทย์ James Semens, คิดค้น “Start-Stop technique” โดยหยุดการกระตุ้นอารมณ์ทางเพศ หยุดการสอดใส่อวัยวะเพศเมื่อกำลังจะหลังอสุจิ เมื่อยับยั้งการหลังอสุจิได้แล้ว จึงเริ่มกระตุ้นอารมณ์ทางเพศใหม่ เป็นการฝึกให้ผู้ป่วยรับรู้ความรู้สึกก่อนจะถึงจุดสุดยอด (pre orgasm) เพื่อให้สามารถควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น ต่อมานายแพทย์ Masters และ Johnson, ได้คิดค้น “Pause-Squeeze technique” โดยเมื่อใกล้จะหลังอสุจิ ให้หยุดการสอดใส่อวัยวะเพศ และบีบเส้นสองสลิ้ง (frenulum) ประมาณ 30 วินาที จนทำให้เกิดอวัยวะเพศไม่แข็งตัวชั่วคราวและยับยั้งการหลังอสุจิได้ สำหรับ Pause-Squeeze technique นั้น ศึกษาโดยนายแพทย์ Keith H. พบว่าร้อยละ 64 ของผู้ใช้เทคนิคนี้ ประสบผลสำเร็จ สามารถควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น⁽²³⁾ แต่เมื่อติดตามการรักษาใน 3 ปีต่อมาพบว่า 1/3ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่านั้นที่ยังคงควบคุมการหลังอสุจิให้ช้าลงได้⁽²⁴⁾

ข้อดีของพฤติกรรมบำบัดและจิตบำบัดทางเพศ คือ เป็นการแก้ปัญหาที่ตรงจุด ไม่เป็นอันตราย ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน เปิดโอกาสให้คู่อภิเษกได้เปิดอกคุยกันเรื่องเพศมากขึ้น แต่ข้อเสียคือ นักบำบัดทางเพศ (sex

therapist) มีน้อย สิ้นเปลืองเวลาและเงินในการบำบัด ต้องอาศัยความร่วมมือจากคู่อภิเษกไม่เห็นผลทันที และผลการรักษาที่ได้รับการยืนยันจาก การทำวิจัยยังมีน้อย โดยเฉพาะผลในระยะยาว

3. การรักษาด้วยรับประทานยา (ตารางที่ 1)

3.1 Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor (SSRI)

3.1.1 การใช้ยาตามความต้องการ (On demand treatment)

ยา Dapoxetine (Priligy) ได้รับการยอมรับให้ใช้รักษาโรคหลังเร็วมากกว่า 50 ประเทศทั่วโลก ในยุโรป แอฟริกาใต้ และเอเชียแปซิฟิก (แต่ยังไม่ได้รับการยอมรับจากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา) เป็นยาชนิดแรกที่ถูกผลิตมาเพื่อรักษาโรคหลังเร็วโดยเฉพาะ ด้วยคุณสมบัติที่เป็น potent SSRI⁽²⁵⁾ Tmax 1.4 - 2.0 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 19 ชั่วโมง ระดับยาตกลงอย่างรวดเร็ว เหลือ Cmax 5% ที่ 24 ชั่วโมง ยาดูดซึมเร็ว สะสมน้อย อาหารและ ethanol ไม่มีผลต่อการบริหารยา⁽²⁶⁾ metabolite ที่ตับและขับออก ทางไต

นายแพทย์ McMahon C.⁽²⁷⁾ ได้รวบรวมผลการศึกษา ซึ่งทำใน 25 ประเทศทั่วโลก รวมผู้เข้ารับการศึกษารวม 6,081 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ยา dapoxetine 30 mg, 60 mg ก่อนมีเพศสัมพันธ์ 1- 3 ชั่วโมง และกลุ่มที่ได้ยา dapoxetine 60 mg ทุกวัน เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่า dapoxetine เพิ่ม IELT ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ใช้ยาและคู่อภิเษกมีความพึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์มากขึ้น (วัดจาก Premature Ejaculation Profile (PEP) และ Clinical global impression of change (CGIC) ผลข้างเคียงของยาสัมพันธ์กับขนาดยาและปริมาณยาที่ได้รับ คือ ร้อยละ 47, 60.3 และ 67.9 ในกลุ่มที่ได้ dapoxetine 30 mg, 60 mg ก่อนมีเพศสัมพันธ์และกลุ่มที่ได้ dapoxetine 60 mg ทุกวัน ตามลำดับ อาการได้แก่ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ท้องเสีย, รู้สึกอ่อนแรง สอดคล้องกับการศึกษาของนายแพทย์ Fa-Gui Y.⁽²⁸⁾ ซึ่งทำการศึกษา

รวบรวมจากผู้เข้ารับการศึกษา 6,576 ราย พบว่า dapoxetine ใช้รักษาโรคหลังเร็วได้จริง ทั้ง primary PE และ acquired PE โดยพบว่า dapoxetine 60 mg เพิ่ม IELT เพิ่มความพึงพอใจให้กับผู้ใช้ได้มากกว่า dapoxetine 30 mg และยาหลอก ไม่มีรายงานการเกิด sexual dysfunction หรือ suicide event ในผู้ใช้ dapoxetine ต่อมานายแพทย์ Cormio L.⁽²⁹⁾ ได้ทำการแบ่งผู้เข้ารับการศึกษาเป็นสองกลุ่ม กลุ่ม A 25 ราย ใช้ dapoxetine 30 mg ก่อนมีเพศสัมพันธ์เทียบกับกลุ่ม B 25 ราย ใช้ dapoxetine 30 mg ก่อนมีเพศสัมพันธ์ร่วมกับ sexual behavioral treatment (ได้แก่ Start-Stop technique, Squeeze technique, couples counseling) พบว่าที่ 24 สัปดาห์ กลุ่ม B เพิ่ม IELT ได้ดีกว่ากลุ่ม A (IELT จาก 92 ± 33.6 วินาที เพิ่มเป็น 370.7 ± 130.5 วินาที เทียบกับกลุ่ม A IELT จาก 85 ± 34.5 วินาที เพิ่มเป็น 160 ± 36.6 นาที) และมีความพึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่ม A

ปัจจุบัน ISSM 2015 และ EAU 2015 แนะนำประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ on demand dapoxetine ใน primary PE และ acquired PE recommendation grade 1A ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เริ่มต้นที่ 30 mg ปรับเพิ่มได้จนถึงขนาดสูงสุด 60 mg ขึ้นกับการตอบสนองต่อยา ความสามารถในการทนต่อผลข้างเคียงของยา

3.1.2 การใช้ยาเป็นประจำทุกวัน (Daily treatment with SSRI)

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ paroxetine 10 - 40 mg, sertraline 50 - 200 mg, fluoxetine 20 - 40 mg, citalopram 20 - 40 mg และ clomipramine 12.5 - 50 mg เป็นขนาดยาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพ ผู้ใช้สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ การหลังออกสุจิจะช้าลงหลังจากเริ่มรับประทานยา 5 - 10 วัน แต่จะออกฤทธิ์ชะลอการหลังออกสุจิได้สูงสุดต้องใช้เวลา 2 - 3 สัปดาห์ จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ทุกวันในระยะยาว โดย paroxetine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ชะลอการหลังออกสุจิได้ดีที่สุดในกลุ่ม⁽³⁰⁾ เพิ่ม IELT ได้ 8.8 เท่า เทียบกับก่อนรับประทานยามีการศึกษา on-demand paroxetine, clomipramine,

sertraline และ fluoxetine โดยรับประทาน 3 - 6 ชั่วโมงก่อนมีเพศสัมพันธ์ พบว่าผู้ใช้สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ดีมาก ผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ทุกวัน แต่ความสามารถในการชะลอการหลังออกสุจิต่ำกว่า on-demand use ของยาในกลุ่มนี้ จึงอาจนำมาใช้ในช่วงเริ่มต้นรักษา หรือ ใช้ on-demand use ควบคู่กับ low dose daily treatment

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้พบน้อย ส่วนมากเกิดในช่วงสัปดาห์แรกของการรับประทานยา และหายได้เองในสัปดาห์ที่ 2 - 3 ได้แก่ รู้สึกอ่อนแรง, หาวบ่อย, คลื่นไส้, ท้องเสีย, เหงื่อออก จากการศึกษารวบรวมของ Waldinger M. พบว่าผลข้างเคียงด้าน sexual function เช่น ความต้องการทางเพศลดลง หรือ erectile dysfunction พบได้น้อย โดยเฉพาะในคนที่ไม่มีประวัติซึมเศร้าอยู่เดิม⁽³¹⁾ ผลข้างเคียงด้าน neurocognitive effect เช่น agitation, hypomania อาจเกิดขึ้นได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้กับผู้ป่วยที่มีประวัติ bipolar depression⁽³²⁾ นอกเหนือจากผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น ข้อควรระวังในการใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ หยุดยาทันที หรือลดขนาดยาเองอย่างรวดเร็ว เพราะอาจทำให้เกิด "SSRI withdrawal syndrome" ได้แก่ อ่อนเพลีย, ปวดเมื่อยตามตัว, ปวดศีรษะ, ลำไส้แปรปรวน, หน้ามืดเป็นลม, วิดกกังวล, หงุดหงิด, อารมณ์แปรปรวน เป็นต้น

จากการศึกษาวิเคราะห์ systemic analysis ของการให้ยาด้านซึมเศร้า (antidepressants) ในผู้ป่วย depressive และ anxiety disorder พบว่าเพิ่มโอกาสเกิด suicidal idea หรือ suicidal attempt ในวัยรุ่น แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงในผู้ใหญ่ ในขณะที่ผู้ใช้ยา antidepressant ที่ไม่มี depressive disorder ร่วมด้วยในการรักษาโรคหลังเร็ว นั้น ไม่มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด suicidal idea หรือ suicidal attempt แต่อย่างใด อย่างไรก็ตาม ISSM แนะนำให้ระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยโรคหลังเร็ว อายุต่ำกว่า 18 ปี หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติ depressive disorder โดยเฉพาะในรายที่มี suicidal idea ร่วมด้วย

ปัจจุบัน ISSM รับรองผลและความปลอดภัย *recommendation level 1A* ของ daily dose SSRIs (paroxetine, sertraline, citalopram, fluoxetine และ clomipramine) และ on-demand clomipramine, paroxetine และ sertraline

3.2 Opioid Analgesic

ยา Tramadol เป็น potent centrally acting synthetic opioid analgesic ที่ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) ใช้เป็นยาบรรเทาอาการปวด หลังจากรับประทานยาใช้เวลา 95 - 110 นาที จะถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดของยา (peak concentration) ค่าครึ่งชีวิตในการขับออกของยาเฉลี่ยเท่ากับ 6 ชั่วโมง⁽³³⁾ bioavailability ร้อยละ 70 หลังจากรับประทานยาครั้งแรก และเข้าสู่ร้อยละ 100 หลังจากรับประทานยาครั้งต่อไป Tramadol metabolite ที่ขับ ขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 90 และทางอุจจาระร้อยละ 10⁽³⁴⁾ จึงต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ และไตบกพร่อง โดยทั่วไป ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในแต่ละวันอยู่ในช่วง 50 - 400 mg (อ้างอิงจาก US FDA) on demand use Tramadol จะลดโอกาสในการติดยาได้ พบว่าต้องรับประทานยา 400 mg ต่อเนื่องนานกว่า 3 เดือน จึงจะมีโอกาสติดยา⁽³⁵⁾ อัตราการติดยา Tramadol นั้น พบได้น้อย และมักพบในผู้ป่วย ซึ่งเคยมีประวัติติดยาเสพติดมาก่อน อย่างไรก็ตามปัจจุบันไม่พบรายงานผู้ป่วยติดยาจากการใช้ tramadol รักษาโรคหลังเร็ว

กลไกของ Tramadol ที่ทำให้เกิดการหลั่งออกซิจีนาลนั้น ยังไม่ชัดเจน แต่กลไกที่อาจเป็นไปได้ คือ 5-HT transporter antagonist ยับยั้งการดูดกลับของ norepinephrine และ serotonin จาก randomized double-blind control trial ของ Adel K.⁽³⁶⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย premature ejaculation 125 ราย พบว่า Tramadol เพิ่ม IELT ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถึงร้อยละ 53.6 และร้อยละ 85.6 ด้วย Tramadol 150 mg และ 100 mg ตามลำดับ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาในกลุ่มนี้

พบผลข้างเคียงของยา ร้อยละ 21.6 และร้อยละ 45.6 จากการใช้ Tramadol 50 mg และ 100 mg ตามลำดับ ได้แก่ คลื่นไส้ (พบมากที่สุด), อาเจียน, ท้องผูก, ปัสสาวะหยดเมื่อปัสสาวะเสร็จ (postmicturation dribble), หลั่งอสุจิชั่ว (weak scanty ejaculation) และอาการครึ่งหลับครึ่งตื่น ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาแปรผันตรงกับขนาดยาที่ได้รับ สอดคล้องกันกับ systemic review ของ James MS.⁽³⁷⁾ พบว่า Tramadol เพิ่ม IELT ได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อรักษานาน 8 - 12 สัปดาห์เป็นต้นไป เทียบกับยาหลอก ผลข้างเคียงที่พบ คือ ผู้ป่วยทุกคนมีอาการง่วงนอน นอกเหนือจากนั้น อาจเกิด erectile dysfunction, ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ปากแห้ง และคันตามตัว อย่างไรก็ตามไม่มีรายงานผู้ป่วยคนใดเกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรงจากการใช้ยา จากการศึกษาของ Bayoumy E.⁽³⁸⁾ นอกจาก Tramadol เพิ่ม IELT ได้แล้วนั้น ยังเพิ่มระดับการแข็งตัวของอวัยวะเพศ (รายงานผลโดยผู้ป่วยและคู่นอน) ผู้ป่วยส่วนใหญ่รู้สึกว่าการไวต่อสิ่งเร้าของอวัยวะเพศ โดยเฉพาะบริเวณองคชาตลดลง มีรายงานการเกิดผลข้างเคียง จากการใช้ยา เช่นเดียวกับ การศึกษาอื่น ๆ ข้างต้น โดยอาการดังกล่าวจะหายได้เอง ใน 10 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา

กล่าวโดยสรุปยา Tramadol เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา premature ejaculation ในรายที่รักษาด้วยวิธีอื่น ๆ แล้วไม่เห็นผล แต่ต้องระมัดระวังการใช้เนื่องจากผลข้างเคียงของยา และโอกาสในการติดยา ห้ามใช้คู่กับยากลุ่ม SSRI เพราะอาจเกิด "serotonin syndrome" เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ปัจจุบัน EAU 2015 รับรองผลและความปลอดภัยของยา Tramadol เป็น on demand treatment recommendation grade B อย่างไรก็ตามขนาดยาที่เหมาะสมจะใช้ในการรักษา premature ejaculation ผลข้างเคียงจากการใช้ยาในระยะยาว และโอกาสในการติดยา จำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

3.3 Phosphodiesterase-5 Inhibitors (PDE5i)

โรคหลังเร็ว และ erectile dysfunction มีความ

สัมพันธ์กัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน acquired PE โดยผู้ป่วย premature ejaculation ส่วนหนึ่ง มี erectile dysfunction ตามมา เนื่องจากเกิดความวิตกกังวลว่าเมื่อมีเพศสัมพันธ์ จะหลังอสุจิเร็ว ในขณะที่เดียวกันผู้ป่วย erectile dysfunction จะรีบหลังอสุจิ ก่อนที่อวัยวะเพศจะเริ่มไม่แข็งตัว จากการศึกษพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย erectile dysfunction มี premature ejaculation ร่วมด้วย จึงมีการพยายามนำยาในกลุ่ม PDE5i ซึ่งได้แก่ Vardenafil, Tadalafil และ Sildenafil ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปให้ใช้รักษา erectile dysfunction มาใช้รักษา premature ejaculation

Li X.⁽³⁹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย premature ejaculation ที่เกิด erectile dysfunction ร่วมด้วย 45 ราย โดยผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับ Sildenafil 50 - 100 mg ในช่วง 1- 3 เดือน พบว่าร้อยละ 88.88 อวัยวะเพศแข็งตัวดีขึ้น, ร้อยละ 60 IELT สูงขึ้น มีความพึงพอใจในการหลังอสุจิมากขึ้น และผู้ป่วยทั้ง 27 ราย ในกลุ่มนี้ มีอวัยวะเพศแข็งตัวดีขึ้น เมื่อได้รับ Sildenafil 50 mg คะแนนความพึงพอใจของผู้ใช้ ร้อยละ 81.48 ต่อมา McMahon C.⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย premature ejaculation ที่มีการแข็งตัวของอวัยวะเพศเป็นปกติ โดยแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับ Sildenafil 79 ราย และกลุ่มยาหลอก 78 ราย พบว่า Sildenafil เพิ่ม IELT ได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญ แต่ทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจ มีความมั่นใจในการหลังอสุจิมากขึ้น

จากการศึกษาดังกล่าว พบผลข้างเคียงจากการใช้ยา ได้แก่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 15), ร้อนวูบวาบ (ร้อยละ 15), ปวดท้อง (ร้อยละ 5), ตามองเห็นไม่ชัด (ร้อยละ 5) และ มีอาการคล้ายไข้หวัด (ร้อยละ 5)

กล่าวโดยสรุป Sildenafil ช่วยเพิ่ม IELT ลดความวิตกกังวลขณะมีเพศสัมพันธ์ เนื่องจากอวัยวะเพศแข็งตัวได้ดีขึ้นช่วยเพิ่มความมั่นใจ เพิ่มความพึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์เฉพาะในผู้ป่วยโรคหลังเร็วที่มี erectile dysfunction ร่วมด้วย ในผู้ป่วย premature ejaculation ที่การแข็งตัวของอวัยวะเพศเป็นปกตินั้น การใช้ Sildenafil ไม่มีผล ปัจจุบัน The Third International Consultation

on sexual Medicine (ICSM) รับรองผลการใช้และความปลอดภัยของ Sildenafil ในการรักษาโรคหลังเร็วที่มี erectile dysfunction ร่วมด้วย (level 1) และรับรองผลการรักษาและความปลอดภัยของ Sildenafil ในการรักษา erectile dysfunction ที่มี Premature ejaculation ร่วมด้วย level 3⁽⁴¹⁾

4. ยาระงับความรู้สึกเฉพาะที่ Topical Local Anesthetic

4.1 Lidocaine Spray

ประกอบด้วย lidocaine ร้อยละ 9.6 เป็นที่รู้จักในชื่อ inter alia, 'Stud100' , 'Premjact' มีชายยาวนานกว่า 25 ปี ในหลายประเทศทั่วโลก⁽⁴²⁾ สามารถซื้อได้ทั่วไปโดยไม่ต้องใช้ใบสั่งยา⁽⁴³⁾ ใช้สเปรย์ที่อวัยวะเพศ รวมถึงองคชาติ 5 - 15 นาที ก่อนมีเพศสัมพันธ์ออกฤทธิ์เหมือนยาชาเฉพาะที่แบบอื่น ๆ ทำให้เกิด desensitized ที่อวัยวะเพศและองคชาติชั่วคราว เนื่องจากข้อสันนิษฐานที่ว่าสาเหตุหนึ่งของการหลังเร็วเกิดจาก penile hypersensitivity อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยยืนยันประสิทธิภาพของ lidocaine spray

4.2 Lidocaine-Prilocaine Cream

Lidocaine-prilocaine cream (EMLA; AstraZeneca London, UK) ประกอบด้วย 2.5% lidocaine และ 2.5% prilocaine ไม่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายเนื่องจากใช้เวลานานในการออกฤทธิ์ (20 - 30 นาที)⁽⁴⁴⁾ ใช้งานไม่สะดวก เพราะต้องใช้คู่กับถุงยางอนามัย และทำให้เกิดอาการชาทั่วทั้งอวัยวะเพศ นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า Lidocaine-prilocaine cream ดูดซึมในช่องคลอด ได้ทำให้คู่นอนเกิดอาการชาในช่องคลอดและไม่ถึงจุดสุดยอด ถึงแม้ผู้ใช้ได้สวมถุงยางอนามัยแล้วก็ตาม

4.3 Lidocaine-Prilocaine Spray (TEMPE)

TEMPE หรือที่รู้จักกันในนามของ "PSD502" (Plethora Solution PLC, London, UK) เป็นสเปรย์ซึ่งประกอบไปด้วย 7.5 mg lidocaine กับ 2.5 mg prilocaine ในการกด 1 ครั้ง (กด 3 ครั้งต่อการใช้งาน

1 ครั้ง) TEMPE ไม่มีส่วนผสมของ alcohol และ น้ำมัน ลักษณะใส มีกลิ่นติดเล็กน้อย เช็ดออกง่าย และไม่จำเป็นต้องใช้ถุงยางอนามัยร่วมด้วย สเปรย์ไม่ซึมผ่าน keratinized epithelium จึงซึมผ่านเฉพาะของคชาติเท่านั้น ภายใน 5 - 10 นาทีหลังจากสเปรย์ Wallace D.⁽⁴⁵⁾ ทำการศึกษาผลจากการใช้ TEMPE ในผู้ป่วย lifelong PE 54 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ TEMPE และกลุ่มยาหลอก โดยให้ผู้เข้ารับการศึกษาสเปรย์ TEMPE 15 นาที ก่อนมีเพศสัมพันธ์พบว่าผู้ใช้ TEMPE มี IELT สูงกว่ากลุ่มยาหลอก 2.4 เท่า สามารถควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น Index of ejaculatory control score (IEC) สูงขึ้น ทำให้ผู้ใช้ และคู่นอนมีความพึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์มากขึ้น (SQoL- Sexual quality of life score สูงขึ้น) จากการศึกษาที่มีรายงานผลข้างเคียงในผู้ใช้ 3 ราย เกิดอาการชาที่อวัยวะเพศ, 1 ราย อวัยวะเพศ ไม่แข็งตัว และอีก 1 ราย คู่นอนเกิดอาการแสบร้อนเล็กน้อยขณะมีเพศสัมพันธ์ ข้อดีของ TEMPE คือ ใช้งานสะดวก ใช้เฉพาะเมื่อต้องการมีเพศสัมพันธ์ออกฤทธิ์เร็วเพียงไม่กี่นาที ไม่มี systemic side effect และมีผลข้างเคียงน้อย ปัจจุบัน ISSM 2015 รับรองผลและความปลอดภัยของ TEMPE ในการรักษา premature ejaculation (level Ib)

4.4 Severance Secret-Cream (SS cream)

คิดค้นโดย Yong-Dong Severance Hospital ในประเทศเกาหลี ผลิตจากสารสกัดธรรมชาติ เป็นสมุนไพรท้องถิ่น 9 ชนิด (Ginseng Radix alba, Angelicae gigantis Radix, Cistanchis Herba, Torilidis Semen, Caryophylli Flos, Cinnamoni Cortex, Zanthoxyli Fructus, Asiasari Radix and Bufonis Veneum) เป็นยาทาใช้ทาที่องคชาติ 1 ชั่วโมง ก่อนมีเพศสัมพันธ์จากนั้นจึงล้างออก ออกฤทธิ์เฉพาะที่ และเพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงองคชาติชั่วคราว จากการศึกษาของ Chol HK.⁽⁴⁶⁾ ในผู้ป่วย Lifelong PE 106 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก พบว่า SS cream ช่วยเพิ่ม IELT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 1.37 ± 0.12 นาที เป็น

10.92 ± 0.95 นาที) ผู้ใช้มีความพึงพอใจในการมีเพศสัมพันธ์มากขึ้น (ร้อยละ 82.19) จากการศึกษาที่มีรายงานร้อยละ 18.49 ของผู้ใช้มีอาการระคายเคือง แสบร้อนเล็กน้อยในบริเวณที่ทา, ร้อยละ 14.72 มีอาการปวดเล็กน้อย ซึ่งอาการดังกล่าวหายได้เองไม่เกิน 1 ชั่วโมงหลังทา ไม่มีผู้ใช้คนใดเกิดอาการแดงบวม หรือเกิดบาดแผลที่องคชาติ มีรายงานผู้ใช้เกิดอวัยวะเพศไม่แข็งตัว 3 ราย หลังอสุจินานกว่า 45 นาที 4 ราย แต่ไม่มีรายงานการเกิด systemic side effect ปัจจุบัน SS cream มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศเกาหลี เนื่องจากใช้งานง่าย สะดวก ผลข้างเคียงน้อย แต่ไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในยุโรปและอเมริกา⁽⁴⁷⁾ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของ SS cream จำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5. เวชศาสตร์ฟื้นฟูสภาพฐานเชิงกราน (Pelvic floor rehabilitation)

กล้ามเนื้ออุ้งเชิงกรานเป็นกล้ามเนื้อที่ใช้ในการควบคุมการกลั้นปัสสาวะ อุจจาระ และยังเป็นกล้ามเนื้อที่มีบทบาทในการหลั่งน้ำอสุจิดังที่ได้กล่าวข้างต้น การบริหารกล้ามเนื้อในส่วนนี้มีจุดประสงค์เพื่อให้ผู้ป่วยควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น และชะลอการหลังให้ช้าลง ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานของ Pelvic Floor Rehabilitation Pastore A. ทำการศึกษาในผู้ป่วย lifelong PE จำนวน 40 ราย Pelvic Floor Rehabilitation เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละ 82.5 (33 ใน 40 ราย) ควบคุมการหลังอสุจิได้ดีขึ้น IELT สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean IELT จาก 39.8 วินาที เพิ่มขึ้นเป็น 112.6 ± 16.4 วินาที) และไม่มีผู้ใช้เข้ารับการศึกษาเกิดผลข้างเคียงจากการบำบัด ข้อดีของการบริหารกล้ามเนื้ออุ้งเชิงกราน นอกจากไม่มีผลข้างเคียงแล้วยังประหยัดค่าใช้จ่ายเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธีอื่น ดังนั้น Pelvic Floor Rehabilitation จึงอาจเป็นทางเลือกในการรักษาโรคหลังเร็ว อย่างไรก็ตามผลการรักษา ในระยะยาว จำเป็นต้องได้รับการศึกษาต่อไป

ตารางที่ 1. แสดงการรักษาโรคหลังเร็วด้วยยา⁽²²⁾

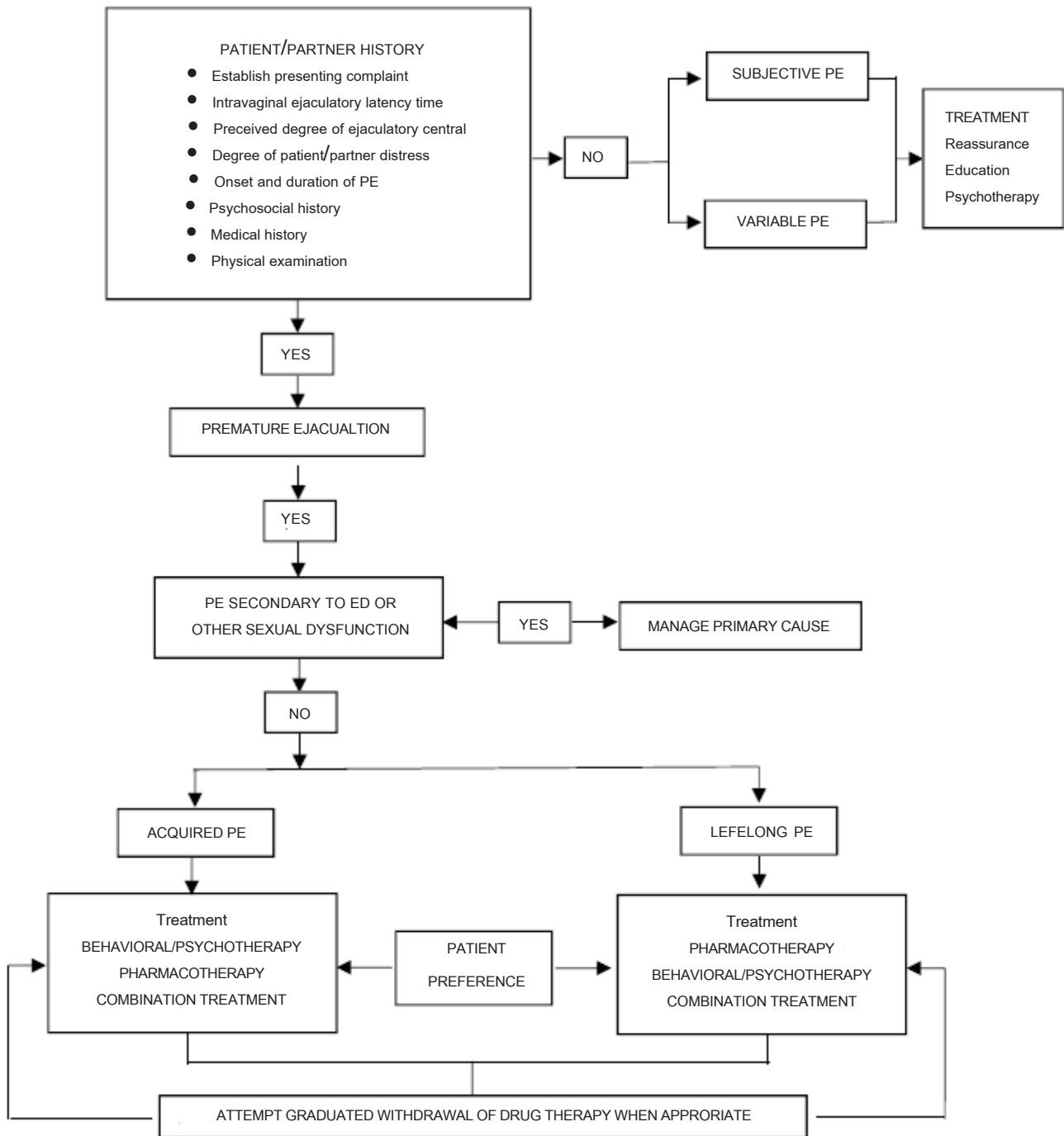
ยา	ขนาด	วิธีบริหารยา	ข้อบ่งชี้	ระดับหลักฐาน
Dapoxetine	30 - 60 mg	On demand, 1 - 3 hours prior to intercourse	Lifelong PE Acquired PE	High
Paroxetine	10 - 40 mg	Once daily	Lifelong PE Acquired PE	High
Sertraline	50 - 200 mg	Once daily	Lifelong PE Acquired PE	High
Fluoxetine	20 - 40 mg	Once daily	Lifelong PE Acquired PE	High
Citalopram	20 - 40 mg	Once daily	Lifelong PE Acquired PE	High
Clomipramine	12.5 - 50 mg	Once daily	Lifelong PE Acquired PE	High
	12.5 - 50 mg	On demand, 3 - 4 hours prior to intercourse	Lifelong PE Acquired PE	High
Tramadol	25 - 50 mg	On demand, 3 - 4 hours prior to intercourse	Lifelong PE Acquired PE	Low
Topical lignocaine/prilocaine	Patient titrated	On demand, 20 - 30 minutes prior to intercourse	Lifelong PE Acquired PE	High
Alprostadil	5 - 20 mcg	Patient administered Intracavernous injection 5 minutes prior to intercourse	Lifelong PE Acquired PE	Very Low
PDE5is	Sildenafil 25 - 100 mg Tadalafil 10 - 20 mg Vardenafil 10 - 20 mg	On demand, 20 - 30 minutes prior to intercourse	Lifelong and acquired PE in men with normal EF Lifelong and acquired PE in men with ED	Very Low Moderate

ED = erectile dysfunction; EF = erectile function; PDE5is = phosphodiesterase type 5 inhibitors; PE = premature ejaculation; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors.

สรุป

โรคหลังเร็ว เป็นปัญหาสุขภาพทางเพศของชายที่พบได้บ่อย ทำให้การมีเพศสัมพันธ์บกพร่อง ส่งผลกับความสัมพันธ์และคุณภาพชีวิตทั้งของผู้ป่วยและคู่ครอง ปัจจุบันแนวทางการรักษาโรคได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง On demand dapoxetine, daily dosing Selective Serotonin Inhibitor (SSRI) และ topical anesthetics และ/หรือควบคู่ไปกับ psychosexual education,

psychosexual / relationship therapy มีหลักฐานยืนยันชัดเจน ว่าได้ผลดี และมีความปลอดภัยในการรักษา (รูปที่ 5) อย่างไรก็ตาม กลไกของโรค สาเหตุ และปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้เกิดโรค ยังไม่ทราบชัดเจน รวมถึงแนวทางการรักษาในรูปแบบอื่น ๆ และการติดตามผลการรักษาในระยะยาว ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต



รูปที่ 5. ขั้นตอนวิธีการรักษาโรคหลังเร็ว⁽⁴⁸⁾, ED = erectile dysfunction; PE = premature ejaculation.

เอกสารอ้างอิง

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;51:816-23.
2. McMahon CG, Lee G, Park JK, Adakan PG. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. *J Sex Med* 2012;9:454-65.
3. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Luconi M, Jannini E, Forti G, et al. Regulation of epididymal contractility during semen emission, the first part of the ejaculatory process: a role for estrogen. *J Sex Med* 2008;5:2010-6
4. Giuliano F, Clement P. Neuroanatomy and physiology of ejaculation. *Annu Rev Sex Res* 2005;16:190-216.
5. Peeters M, Giuliano F. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:438-53.
6. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSM-V. *J Sex Med* 2008;5:1079-87.
7. 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.
8. Lee WK, Cho ST, Lee YS, Lee YG, Oh CY, Yoo C, et al. Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? *Urology* 2015;85:375-80.
9. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 2007;177:1059-64.
10. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009;6:2888-95.
11. Moon DG, Kwak TI, Cho HY, Bae JH, Park HS, Kim JJ. Augmentation of glans penis using injectable hyaluronic acid gel. *Int J Impot Res* 2003;15:456-60.
12. Larsen NE, Poliak CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res* 1993;27:1129-34.
13. Elson ML. Soft tissue augmentation. A review. *Dermatol Surg* 1995;21:491-500.
14. Pollack SV. Silicone, fibrel, and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:957-61.
15. Moon du G, Kwak TI, Kim JJ. Gians penis augmentation using hyaluronic acid gel as an injectable filler. *World J Mens Health* 2015;33:50-61.
15. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, Shamloul R. Treatment of premature ejaculation by glans penis

- augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. *Andrologia* 2012;44 Suppl 1: 650-3.
16. Littara A, Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. A clinical study to assess the effectiveness of a hyaluronic acid-based procedure for treatment of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2013;25:117-20.
17. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2008;20:425-8.
18. Zhang GX, Yu LP, Bai WJ, Wang XF. Selective resection of dorsal nerves of penis for premature ejaculation. *Int J Androl* 2012;35: 873-9.
19. Yang DY, Ko K, Lee WK, Park HJ, Lee SW, Moon KH, et al. Urologist's practice patterns including surgical treatment in the management of premature ejaculation: A Korean Nationwide Survey. *World J Mens Health* 2013;31:226-31.
20. David Prologo J, Snyder LL, Cherullo E, Passalacqua M, Pirasteh A, Corn D. Percutaneous CT-guided cryoablation of the dorsal penile nerve for treatment of symptomatic premature ejaculation. *J Vase Interv Radiol* 2013;24:214-9.
21. McMahon CG. Current and emerging treatments for premature ejaculation. *Sex Med Rev* 2015; 3:183-202.
22. Hawton K, Catalan J. Prognostic factors in sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24:377-85.
23. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24:665-75.
24. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2012;4:233-51.
25. Dresser MJ, Kang D, Staehr P, Gidwani S, Guo C, Mulhall JP, et al. Pharmacokinetics of dapoxetine, a new treatment for premature ejaculation: Impact of age and effects of a high-fat meal. *J Clin Pharmacol* 2006;46: 1023-9.
27. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, Buvat J, Levine SB, Aquilina JW, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011;8:524-39.
28. Yue FG, Dong L, Hu TT, Qu XY. Efficacy of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: a meta-analysis of randomized clinical trials on intravaginal ejaculatory latency time, patient-reported outcomes, and adverse events. *Urology* 2015;85: 856-61.
29. Cormio L, Massenio P, La Rocca R, Verze P, Mirone V, Carrieri G. The combination of dapoxetine and behavioral treatment provides better results than dapoxetine alone in the management of patients with lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2015;12: 1609-15.
30. 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. *Int J*

- Impot Res 2004;16:369-81.
31. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67:547-68.
 32. Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR, Bauer MS, Miyahara S, Allen MH, et al. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD. *J Clin Psychiatry* 2008;69:916-22.
 33. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:27-31.
 34. Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 1981;31:1932-43.
 35. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* 2006;73:90-9.
 36. Kurkar A, Elderwy AA, Abulsorour S, Awad SM, Safwat AS, Altaher A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of "on-demand" tramadol for treatment of premature ejaculation. *Urol Ann* 2015;7: 205-10.
 37. Martyn-St James M, Cooper K, Kaltenthaler E, Dickinson K, Cantrell A, Wylie K, et al. Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2015;15:6.
 38. Eassa BI, El-Shazly MA. Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian J Androl* 2013; 15:138-42.
 39. Li X, Zhang SX, Cheng HM, Zhang WD. Clinical study of sildenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2003;9: 266-9.
 40. 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: 368-75.
 41. Montorsi F, Adaihan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2010;7:3572-88.
 42. Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int* 2012;110:E943-8.
 43. Gur S, Sikka SC. The characterization, current medications, and promising therapeutics targets for premature ejaculation. *Andrology* 2015;3:424-42.
 44. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine- lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002;34:356-9.
 45. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007;99:369-75.
 46. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin zc, Choi YD,

- Lee WH, et al. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000;55:257-61.
47. Linton KD, Wylie KR. Recent advances in the treatment of premature ejaculation. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:1-6.
48. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *Sex Med* 2014;2:60-90.