

# 조루증의 약물요법

김수용\*

서울대학교 의과대학 비뇨의학교실

\*Corresponding author: swkim@snu.ac.kr

## 1. 서론

조루증은 가장 흔한 남성 성기능이상의 유형이지만 발기부전에 비해 이를 독립된 질환으로 인식하고 과학적으로 접근해 해결하려는 노력이 상대적으로 부족하였다. 특히 조루증의 정의에 대한 공통된 의견의 부재는 조루증의 유병률 조사와 치료법의 효과 판정 등에 있어서 커다란 장애 요인으로 작용하였다. 국소마취제의 도포는 오래전부터 사용되어 온 조루증의 치료법 중의 하나이다. 경구약물 중에서는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제들 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)이 대표적인 약물이다. Dapoxetine (상품명 Priligy)은 반감기가 짧은 SSRI 약제로 세계 최초로 개발된 조루증 치료제이다. 미국 FDA의 승인을 얻지는 못했고 2009년 국내에 도입되었다. 저자는 이번 글에서 조루증의 정의를 설명하고 약물요법의 최신 지견을 체계고찰 (systematic analysis)과 메타분석의 결과를 중심으로 요약해 보고자 한다. 그러나 조루증의 정의와 진단 기준, 대상군의 수, 평가변수, 연구 디자인 등에 있어 연구 간 이질성 (heterogeneity)이 커서 신중한 결과 해석이 필요하다.

## 2. 정의

이전부터 다양한 정의가 있었지만, 사정까지의 짧은 시간, 사정 조절 부족, 이로 인한 환자와 파트너의 고통 등 세 가지가 조루증의 정의에 있어 핵심 요소이다 [1,2]. 조루증의 정의와 진단에 있어 질내 사정 잠복시간 (intravaginal ejaculation latency time, IELT) 즉, 질내 삽입으로부터 사정까지 걸리는 시간이 가장 객관적인 지표로 알려져 있다. 2013년 세계성의학회 (International Society of Sexual Medicine, ISSM)는 IELT를 기준으로 일차성 조

루는 1분 이내, 이차성 조루는 3분 이내로 정의하였다 [3]. IELT가 사정 기능의 평가에 있어 가장 객관적 지표이므로 조루증 치료약제의 유효성 평가를 위한 임상시험에서 IELT가 가장 중요한 평가 변수로 사용된다. 그렇지만 성행위 중 stopwatch로 IELT를 측정하는 것은 쉬운 일은 아니므로 실제 임상에서의 사용은 제한적일 수밖에 없다. 조루증 치료 후 IELT의 증가가 환자의 주관 만족도와 항상 일치하지는 않는다. IELT가 조금 증가하여도 매우 만족하는 환자가 있는 반면에 IELT는 치료 후 몇 배 증가하였으나 환자의 만족도는 이에 미치지 못하는 경우도 있다.

## 3. 국소 약제 (topical agents)

가장 오래된 조루증의 약물요법이라 할 수 있다. 성적 자극을 상위 중추로 전달해 주는 primary erogenous area에 해당되는 음경 귀두부의 감각이 지나치게 예민하여 조루증이 유발된다는 가설에 그 이론적 근거를 두고 있으며, 일반적으로 국소마취제 작용을 지닌 약제를 음경 귀두부에 도포한다.

### 3.1. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) 크림

Lidocaine 2.5%와 prilocaine 2.5%의 1:1의 유탁액 (emulsion) 혼합 크림이다. 1995년 발표된 초기 연구결과에 따르면 2.5 g의 크림을 성관계 30분 전 귀두와 음경에 바르고 콘돔을 사용한 결과 81.8% (11명 중 9명)가 사정 지연의 효과를 보고하였고 모든 파트너가 치료 효과에 만족하였다 [4]. Atikeler 등 [5]의 무작위 대조연구 (randomized controlled study, RCT)에 의하면 성행위 전 EMLA 크림의 도포 시간이 길어지면 IELT의 연장 효과도 증가하나 음경 무감각과 같은 부작용 발생빈도도 증가하여



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성행위 20분 전에 바르는 것이 가장 적절하다고 하였다. 42명을 대상으로 한 RCT에서 성행위 10-20분 전에 EMLA 크림을 바른 군에서 평균 IELT가 5.6배 (1.49±0.9분 → 8.45±0.9분) 증가하여 위약군 (1.67±0.7분 → 1.95±0.12분)과 의미 있는 차이를 보여 주었다 [6]. 여러 가지 이유로 연구를 완수한 대상자가 69%로 다소 낮았다.

### 3.2. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE) 분무

EMLA 크림의 사용상 불편감 (콘돔 착용의 번거로움, 음경 체부도 마취되는 등)을 개선하기 위하여 개발된 분무제이다. Lidocaine 7.5 mg과 prilocaine 2.5 mg을 함유하고 있다. 크림 제제와 달리 각질화상피를 통과할 수 없어 귀두로만 흡수가 제한되어 콘돔 착용이 필요하지 않고 음경 무감각 발생빈도가 낮다 [7]. 성행위 5-10분 전에 귀두에 분무한다. 영국과 네덜란드에서 54명을 대상으로 시행한 제2상 임상시험 결과 TEMPE 사용군에서 IELT의 연장이 3.8분으로 관찰되어 위약군의 0.7분에 비하여 유의하게 컸는데 기저치와 비교하여 2.4배 증가된 것이다 [8]. 그러나 사정 조절 능이나 성생활 만족도는 호전되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 유럽 31개 기관 300명을 대상으로 한 3개월의 제3상 임상시험에서 TEMPE 사용군의 IELT 연장은 3.8분 (6.3배)으로 위약군의 1.1분 (1.7배)에 비하여 유의한 차이를 보여주었다 [9]. 또한 설문지로 평가한 주관적인 사정 조절능과 성생활 만족도도 의미있게 향상되었다. TEMPE 분무는 유럽에서 일차성 조루증의 치료 약제로 승인이 되었고 영국을 중심으로 Fortacin이라는 상품명으로 사용되고 있다. 미국 내에서 임상시험이 진행 중이고 그 결과에 따라 FDA 승인이 예상되었으나 아직 새로운 소식은 없다.

### 3.3. Severance secret (SS) 크림

국내에서 개발된 9종의 생약 성분이 포함된 SS 크림도 조루증 치료에 있어 그 유효성이 입증되었다 [10,11]. 약의 효과는 용량의존적이며 106명의 조루증 환자를 대상으로 한 RCT를 통하여 IELT의 증가는 평균 10.92분으로 위약군 (2.45분)에 비하여 사정 지연 효과가 유의하게 뛰어나며 성적 만족도 증가에서 있어서도 27배 효과적인 것으로 알려져 있다 [11]. 성관계 1시간 전에 도포해야 하며, 냄새와 색깔이 환자들에게 불쾌감을 유발할 수 있다는 것이 문제점으로 지적되었다. 현재 생산이 중단되었다.

### 3.4. 체계고찰과 메타분석의 결과 [12]

2014년까지 보고된 조루증 환자를 대상으로 한 국소 약제의 임상연구들 중 RCT이면서 일차 유효 평가변수를 IELT를 사용한 9개의 연구가 분석에 포함되었다. EMLA 크림은 위약에 비해 유의하게 IELT를 증가시켰다 (평균 차이 6.44분). TEMPE 분무와 lidocaine 젤도 모두 위약에 비해 IELT를 유의하게 증가시켰다. Lidocaine 젤은 sildenafil과 paroxetine에 비해 IELT를 유의하게 증가시켰다.

## 4. SSRIs (clomipramine 포함)

2004년 Waldinger 등 [13]은 1943년부터 2003년까지 조루증의 약물치료와 관련되어 발표된 논문들의 메타분석 결과 총 79개의 논문 중 43개가 (1514명) clomipramine이나 SSRIs 관련 논문이었는데 연구의 디자인, 진단, 평가 방법들을 분석한 결과 8개의 논문만이 근거중심의학 (evidence-based medicine)의 범주에 해당한다고 하였다. 분석 결과 paroxetine, clomipramine, sertraline, fluoxetine이 모두 유의한 치료 효과를 보였으나 매일 복용법에 한해서는 paroxetine이 가장 효과 있는 약제였다 [13]. Fluvoxamine은 SSRIs에 속하지만 그 화학적 구조가 다른 SSRI 약제들이나 clomipramine과 연관되어 있지 않으며 이 때문인지 사정 지연 효과가 거의 없는 것으로 알려져 있다 [14]. 이러한 정보는 정상 성기능을 보이는 우울증 환자에서 약제를 선택할 때 도움을 줄 수 있다. SSRIs 중 세로토닌 수용체 선택성이 가장 탁월한 것으로 알려진 escitalopram은 276명의 환자를 대상으로 한 위약대조 연구에서 3개월 약물 복용 후 IELT를 4.9배 증가시키고 (위약군 1.4배) 성관계 만족도를 유의하게 향상시켰다 [15]. 주목할 만한 점은 약물 중단 3개월 후에도 치료군에서 IELT가 3.1배 증가되어 있고 성관계 만족도도 위약군에 비하여 유의하게 높아 약물 중단 후에도 일정 기간 치료 효과가 유지됨을 알 수 있다 [15]. SSRIs의 사정 지연 효과는 빠르면 복용 시작 후 3-7일에, 보통은 2-3주에 나타나 3-4주가 되면 안정화가 되는 것으로 알려져 있다. 일부의 환자들은 반응하지 않고 어떤 환자들은 초기에는 반응이 나타났으나 시간이 지나면서 치료 효과가 없어지기도 하는데 아직 이를 과학적으로 설명하기는 어렵다.

### 4.1. Paroxetine: 체계고찰과 메타분석 [16]

19개의 RCT가 분석 대상에 포함되었다. 연구 간 이질성이 크다는 문제가 있었지만, 분석 결과 paroxetine이 위약, fluoxetine,

escitalopram에 비하여 사정 지연 효과가 의미있게 컸다. 그렇지만 paroxetine의 IELT 지연 효과를 sertraline, tramadol, dapoxetine, phosphodiesterase-5 (PDE5) 억제제, lidocaine 젤과 비교했을 때 의미 있는 차이를 보이지는 못하였다. Paroxetine과 tadalafil의 병합투여가 paroxetine 단독요법에 비하여 더 효과적이었다.

## 4.2. SSRIs (clomipramine 포함)의 필요시 복용법

경구용 발기부전 치료제의 필요시 (as-needed, on-demand) 복용법에 착안하여 조루증 치료에 있어도 필요시 복용법을 적용하는 시도들이 있었다. 필요시 복용을 목적으로 개발된 dapoxetine 이전에도 몇 개의 연구결과들이 보고되었다. 대상군의 수가 그리 많지 않고 각 연구의 디자인에도 다소간의 문제점을 내포하고 있어 결론을 내릴 수는 없으나 매일 복용법에 비하여 치료 효과는 다소 떨어지거나 약물의 부작용과 비용을 감소시킬 수 있었다. Waldinger 등 [17]은 clomipramine과 paroxetine으로 필요시 복용법의 효과를 알아보았는데 clomipramine은 필요시 복용법으로도 약 4배의 IELT 지연 효과를 보였으나 매일 복용법에서 가장 강력한 효과를 보였던 paroxetine은 필요시 복용법에서는 위약군에 비하여 유의한 차이를 보이지는 않았다. SSRIs와 clomipramine 복용과 관련하여 오심, 전신 피로감 등의 부작용이 나타날 수 있으나 시간이 지나면서 부작용이 경감되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 조루증 환자의 치료에 있어서 이들 약제들을 처음부터 필요시 복용법으로 시도해 볼 수 있으나 약물 복용에 대한 순응도를 높이기 위하여 일정 기간 매일 복용법을 시행하는 것이 더 나은 접근법일 수도 있다. Paroxetine의 경우에는 매일 복용법 이후 필요시 복용법으로 전환해도 치료 효과를 유지할 수 있었다 [18]. 필요시 복용법에 있어서 적절한 약물 투여 시간에 대해서는 아직까지 정설이 없으나 성행위 3-6시간 전 복용이 일반적이다.

### Clomipramine의 국내 임상연구

IELT 2분을 기준으로 진단된 조루증 환자 101명을 위약, clomipramine 15 mg, 30 mg 세 군으로 나눈 4주간의 RCT가 국내에서 시행되었다 [19]. 성행위 2-6시간 전에 복용한 clomipramine은 위약에 비하여 IELT를 유의하게 연장시켰고 부작용을 고려할 때 15 mg이 적정 용량임을 제시하였다 [19]. 159명의 조루증 환자를 위약과 clomipramine 15 mg 두 군에 1:2로 무작위 배정한 12주간의 제3상 임상시험에서도 clomipramine 15 mg 복용군에서의 IELT 증가는 평균  $4.40 \pm 5.29$ 배로 위약군 ( $2.68 \pm 2.03$ 배)에 비하여 뚜렷

한 증가를 보여 주었고 주관적인 증상 호전도 뚜렷하였다 [20]. Clomipramine 복용군에서 오심 (15.7%)과 어지럼증 (4.9%)이 가장 흔한 부작용이었는데 정도가 심한 경우는 없었다 [20].

## 4.3. Dapoxetine

구조적으로는 fluoxetine과 관련되어 있는 SSRI 약제로서 조루증 환자들의 필요시 복용법을 염두에 두고 개발된 반감기가 짧은 SSRI 약제이다 [21]. 경구 섭취 한 시간 후 최고 혈장농도에 도달하고 24시간 내에 체외로 배출된다. 동물실험에서는 paroxetine보다 더 유망한 약제로 기대되었다 [22]. 그러나 2개의 제3상 임상시험을 통하여 2614명을 대상군으로 RCT가 이루어졌는데, IELT의 증가는 30 mg, 60 mg 복용군에서 각각 2.8배, 3.3배로 위약군에서의 1.8배에 비하여 유의하게 컸으나 그 효과가 기존에 사용되던 다른 SSRI 약제들의 매일 복용법에 비해서는 낮음을 알 수 있다 [23]. 2018년까지 보고된 11개의 RCT (투약군 8521명, 대조군 4338명)를 대상으로 한 메타분석에서 위약군에 비해 dapoxetine 30 mg, 60 mg 모두 IELT를 유의하게 증가시켰고, 60 mg이 30 mg에 비해 더 나은 효과를 보였다 [24]. 그러나 dapoxetine 30 mg과 60 mg 복용 후 증가한 IELT의 평균에서 대조군에서 증가한 IELT의 평균을 제하면 각각 0.36분과 0.44분에 불과하였다 [24].

## 5. Tramadol

중추신경계에 작용하는 합성 opioid analgesic으로서 세로토닌의 재흡수 차단으로 조루증 효과를 나타내는 것으로 추정된다. 연구 간의 이질성은 컸지만 4개의 RCT (n=721)를 메타분석한 결과 tramadol은 조루증 환자에서 위약에 비하여 IELT를 유의하게 연장시켰다 (평균 차이 1.24분) [25]. 부작용 발생빈도는 용량 의존적이고, 졸음증, 가려움, 오심, 구토, 두통 등이 흔한 합병증이다 [26]. Opioid 계통의 약물이므로 약물 의존성에 대한 우려가 있다.

## 6. Phosphodiesterase-5 (PDE5) 억제제

2007년도에 Chen 등 [27]이 조루증 환자에서 PDE5 억제제의 효과를 조사한 다섯 개의 연구를 분석한 결과 세 개의 연구에서는 유효성이 입증되었으나 두 개의 RCT에서는 치료효과가 입증

되지 않았다. 2015년도에 발표된 체계고찰과 메타분석에는 10개의 RCT (n=775)가 포함되었는데 PDE5 억제제가 위약과 SSRI에 비하여 사정 지연 효과가 더 크고, PDE5 억제제와 SSRI 병용요법이 SSRI 단독요법에 비해 더 효과적이었다 [28]. 2017년도에 발표된 체계고찰과 메타분석에는 15개의 RCT가 포함되었는데 PDE5 억제제의 사정 지연 효과는 위약보다는 컸지만 SSRI와는 차이를 보이지 않았고, PDE5 억제제와 SSRI 병용요법이 SSRI 단독요법에 비해 더 효과적이었다 [29]. 그러나 연구 간의 이질성이 커서 결과에 대한 신중한 해석이 필요하다 [29]. 향후 추가 연구가 필요하겠지만 PDE5 억제제들은 이차성 조루증에 단독요법으로 이용될 수 있으며 일차성 조루증에서 있어서는 단독요법보다는 SSRI 억제제들과의 병용요법이 좀 더 합리적인 접근법이라 여겨진다. 일차성 조루에서는 사정 후에도 발기가 지속될 수 있으며, 사정 후 다음 발기를 좀 더 용이하게 하며, 조루증에 따른 성행위에 대한 수행불안을 감소시킬 수 있어 2차적인 이득은 어느 정도 예상할 수 있다 [30].

## 7. 병용요법

약물요법의 대표적인 병용요법은 앞서 언급한 SSRI와 PDE5 억제제의 병용요법이다. 여러 체계분석과 메타분석을 통하여 두 약제의 병용요법이 단독요법에 비하여 사정 지연 효과가 뛰어나고 입증되었다 [28,29]. 최근 국내에서는 조루증 환자를 대상으로 clomipramine과 sildenafil 복합제의 임상시험이 진행 중인데 향후 그 결과가 기대된다. 경구 약물과 국소 약제의 병용요법에 대한 연구도 있다. Fluoxetine 단독요법의 경우 72%의 환자에서 증상 호전이 있었으나 lidocaine 연고를 추가한 경우 83.3%로 호전율이 증가하였다는 임상보고가 대표적이다 [31].

## 8. 조루증의 약물요법에 대한 체계고찰과 메타분석

조루증의 약물요법에 대한 효과를 약제끼리 직접 비교한 (head-to-head) 연구들이 부족해 일반적인 메타분석으로는 이에 대한 정보를 얻을 수가 없다. 그물 (network) 메타분석은 각 약제별로 시행된 RCT의 결과들을 간접적으로 비교하는 새로운 분석법이다 [32].

2018년 Jian 등 [33]은 조루증의 약물요법에 관한 40개의 연구 결과를 포함하여 그물 메타분석을 시행하고 상대적 약효를 surface under the cumulative ranking (SUCRA)으로 표시하였다 (SUCRA 값이 100%면 최선의 치료, 0%면 최악의 치료). SUCRA로만 평가

하면 국소 약제 (90.0%)와 SSRI와 PDE5 억제제 필요시 병합요법 (89.8%)이 가장 높았고, dapoxetine 30 mg 필요시 복용법 (24.2%)이 가장 낮았다 [33]. 그렇지만 연구자들은 임상연구의 디자인과 규모 등을 감안할 때 dapoxetine 30 mg 사용을 우선적으로 권장하였다. SSRI에 관해서는 paroxetine 20 mg과 fluoxetine 20 mg 매일요법이 sertraline 50 mg 매일요법이나 paroxetine 20 mg 필요시 복용법에 비해 뛰어났다. 약효 면에서 국소 약제가 가장 우수한 평가를 받아 SSRI의 대안이 될 수 있으나 관련 RCT의 수가 제한적이고 대상군의 수가 적고 부작용 발생 빈도도 높아 좀 더 양질의 대규모 RCT가 필요하다고 하였다. SSRI와 PDE5 억제제의 병합요법은 SSRI 단독요법에 비해 효과적이었다. 효과와 안전성 측면에서 tramadol 50 mg 필요시 복용법도 대안으로 고려될 수 있으나 약물 의존성에 대한 우려를 표했다 [33]. 2018년 Sridharan 등 [34]은 44개의 연구를 대상으로 그물 메타분석을 시행하여 비슷한 결과를 발표하였고, 역시 dapoxetine 30 mg을 일차 약제로 추천하였다.

2019년 Qin 등 [35]은 국소 약제를 제외한 조루증의 약물요법에 관한 25개의 RCT를 대상으로 그물 메타분석을 시행하였다. 효과 면에서는 SSRI와 PDE5 억제제의 병용요법이 가장 우수하였으나 부작용을 고려할 때 1차 치료법으로 추천하기에는 어렵다고 하였다 [35].

## 9. 요약

지금까지 발표된 임상연구를 분석해 보면 근거중심의학 측면에서는 조루증의 일차 치료법으로 dapoxetine을 추천할 수밖에 없다. 그러나 dapoxetine은 약리학적 특성은 필요시 복용법에 맞으나 기대에 비하여 사정 지연 효과가 크지 않고 약가도 상대적으로 비싸 실제 임상에서 환자들에게 좋은 평을 얻지는 못하고 있다. 효과 면에서는 국소 약제도 일차 치료법으로 고려될 수 있다. 아직까지 효과와 안전성에 대한 임상자료가 많지 않고 효과가 기대되는 환자를 예측하기 어렵지만 큰 부담 없이 시도해 볼 수 있다는 장점이 있다. 지금까지 발표된 자료를 근거로 할 때 TEMPE 분무가 유망한 약제이며 국내 도입이 필요하다고 생각한다. 국소 약제의 효과에 만족하는 환자에서는 배부신경 차단술을 조심스럽게 고려해 볼 수도 있겠다.

Dapoxetine과 국소 약제는 작용기전이 다르므로 순서에 관계 없이 두 치료법을 우선적으로 시도해 볼 만하다. 두 치료법에 어느

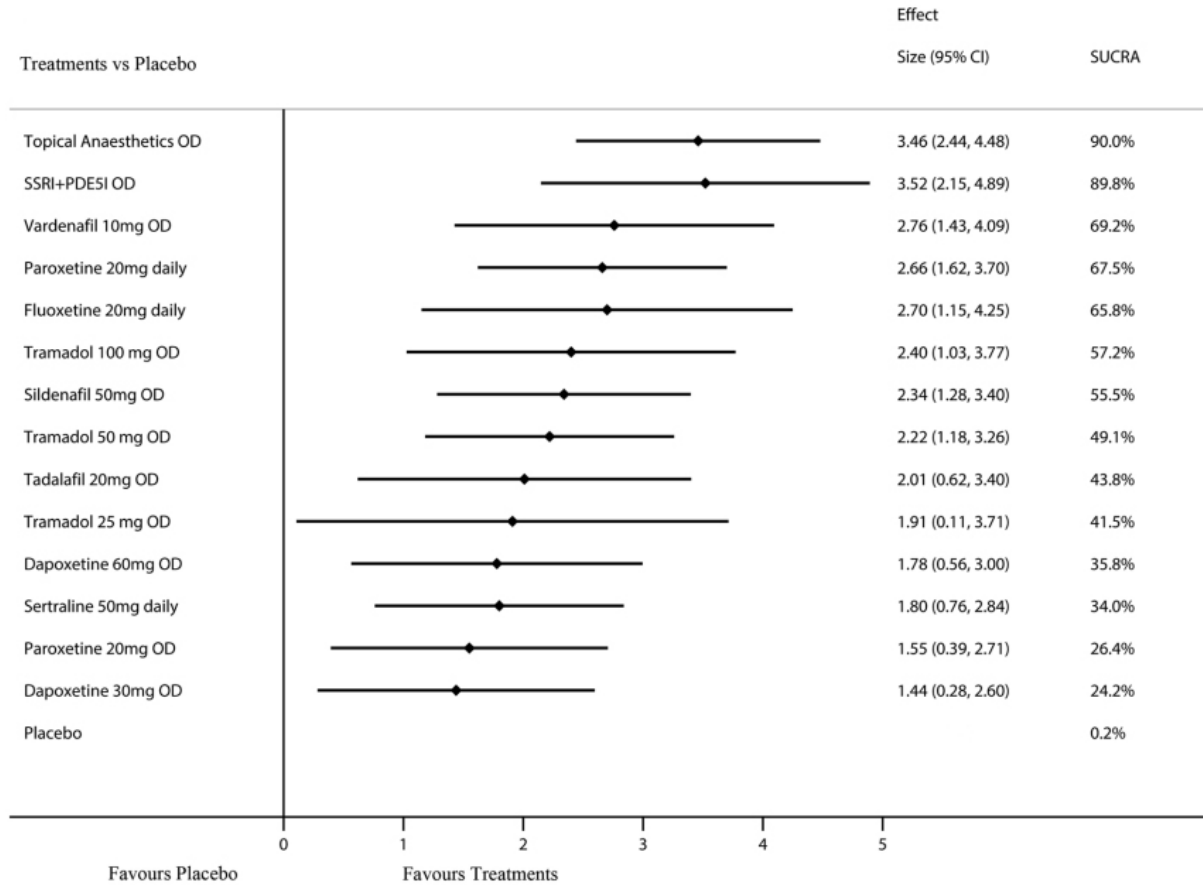


그림 1. Forest plot of different regimens in prolonging IELT compared to placebo for PE, and the SUCRA of each regimen included in network meta-analysis [33]

정도 효과가 있고 부작용이 심하지 않다면 두 치료법의 병용요법을 시도해 볼 수 있다. Dapoxetine에 대한 효과가 부족하다면 경구 약물의 병용요법도 우선적으로 고려할 수 있는 치료법이다. 약효 면에서는 PDE5 억제제와의 병용요법이 권장되나 이에 따르는 부작용을 유념해야 한다. 국내 임상시험이 진행 중인 clomipramine 과 sildenafil 복합제도 그 결과가 기대된다. 발기부전이 동반된 조루증 환자에서는 우선적으로 고려될 수 있다. 과거 연구결과들을 참고하면 paroxetine도 효과적인 약물이다. Paroxetine 20 mg을 2-4주 동안 매일 복용케 하고 효과와 안전성이 만족할 만하면 필요시 복용법으로 전환한다.

## References

1. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV, 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994
2. World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th ed., Geneva, World Health Organization, 1994
3. Serefoglu EC et al., An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation, J Sex Med, 2014
4. Berkovitch M et al., Efficacy of Prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation, J Urol, 1995
5. Atikeler MK et al., Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation, Andrologia, 2002
6. Busato W et al., Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study, BJU Int, 2004
7. Pu C et al., Topical anesthetic agents for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis, Urology, 2013
8. Dinsmore et al., Topical eutectic mixture for premature

- ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation, *BJU Int*, 2007
9. Dinsmore WW et al., PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: Results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study, *BJU Int*, 2009
  10. Choi HK et al., Safety and efficacy study with various doses of SS-cream in patients with premature ejaculation in a double-blind, randomized, placebo controlled clinical study, *Int J Impot Res*, 1999
  11. Choi HK et al., Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation, *Urology*, 2000
  12. Martyn-St James M et al., Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis, *Sex Health*, 2016
  13. Waldinger MD et al., Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis, *Int J Impot Res*, 2004
  14. Waldinger MD et al., The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment, *Psychopharmacology (Berl)*, 2002
  15. Safarinejad MR, Safety and efficacy of escitalopram in the treatment of premature ejaculation: A double blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study, *J Clin Psychopharmacol*, 2007
  16. Zhang D et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis, *BMC Urol*, 2019
  17. Waldinger MD et al., On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment, *Eur Urol*, 2004
  18. McMahon CG et al., Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies, *J Urol*, 1999
  19. Kim SW et al., Tolerability and adequate therapeutic dosage of oral clomipramine for the treatment of premature ejaculation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, parallel-grouped clinical study, *Int J Impot Res*, 2018
  20. Choi JB et al., Efficacy and safety of on demand clomipramine for the treatment of premature ejaculation: A multicenter, randomized, double-blind, phase III clinical trial, *J Urol*, 2019
  21. Modi NB et al., Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation, *J Clin Pharmacol*, 2006
  22. Giuliano F et al., Effect of acute dapoxetine administration on the pudendal motoneuron reflex in anesthetized rats: Comparison with paroxetine, *J Urol*, 2007
  23. Pryor JL et al., Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: An integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials, *Lancet*, 2006
  24. Du Y et al., Efficacy and safety of "on-demand" dapoxetine in treatment of patients with premature ejaculation: a meta-analysis, *Med Sci Monit*, 2019
  25. Martyn-St James M et al., Tramadol for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis, *BMC Urol*, 2015
  26. Eassa BI et al., Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation, *Asian J Androl*, 2013
  27. Chen J et al., The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: A critical analysis of basic science and clinical data, *Eur Urol*, 2007
  28. Sun Y et al., Efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor in men with premature ejaculation: a new systematic review and meta-analysis, *Urology*, 2015
  29. Martyn-St James M et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis, *Eur Urol Focus*, 2017
  30. Sadeghi-Jejad H et al., Premature ejaculation: current medical treatment and new directions, *J Sex Med*, 2008
  31. Atan A et al., Comparison of the efficacy of fluoxetine alone vs. fluoxetine plus local lidocaine ointment in the treatment of premature ejaculation, *Arch Esp Urol*, 2000
  32. Mills EJ et al., Demystifying trial networks and network meta-analysis, *BMJ*, 2013
  33. Jian Z et al., Pharmacotherapy of premature ejaculation: a systematic review and network meta-analysis, *Int Urol Nephrol*, 2018
  34. Sridharan K et al., Pharmacological interventions for premature ejaculation: a mixed-treatment comparison network meta-analysis of randomized clinical trials, *Int J Impot Res*, 2018.
  35. Qin Z, Wang Y, Zhu J et al., Safety and efficacy characteristics of oral drugs in patients with premature ejaculation: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials, *Int J Impot Res*, 2019