

# بررسی تاثیر داروی گیاهی هایپرکوم پرفوراتوم در درمان انزال زودرس

دکتر سیاوش فلاحتکار (MD)<sup>۱</sup> - دکتر سید علاءالدین عسگری (MD)<sup>۱</sup> - دکتر سید حسین حسینی شریفی (MD)<sup>۱</sup> -

دکتر محمد علی جوافشانی (Ph D)<sup>۲</sup> - دکتر سیده عاطفه عمادی (MD)<sup>۱</sup> - فلورا خالدی (MD)<sup>۱</sup>

نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان رازی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری

پست الکترونیک: falahatkar\_s@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۴/۵ تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۲۳

## چکیده

مقدمه: انزال زودرس شایع‌ترین اختلال عملکرد جنسی مردان می‌باشد و تلاش برای تهیه داروهای موثر و با عوارض کمتر برای آن ادامه دارد.

هدف: بررسی تاثیر داروی گیاهی هایپرکوم پرفوراتوم در درمان انزال زودرس.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده دوسوکور، پنجاه نفر از افرادی که در مدت فروردین تا اسفند ماه سال ۱۳۸۶ با تشخیص انزال زودرس به درمانگاه ارولوژی مرکز درمانی رازی رشت مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند و به روش راندوم بلاک در دو گروه قرار گرفتند که در یک گروه دارونما و در گروه دیگر داروی گیاهی هایپرکوم پرفوراتوم به صورت قرص‌های حاوی ۱۶۰ میکروگرم ماده موثره هایپرکوم پرفوراتوم تجویز شد. بیماران فاصله زمانی از شروع دخول تا انزال (Intra vaginal latency time: IVLT) قبل و پس از درمان را ثبت کرده و پرسشنامه International IIEF-15 (Index of Erectile Function) را قبل و بعد از درمان تکمیل کردند. تجزیه و تحلیل نهایی با آزمون‌های کای دو وتی زوج و با برنامه نرم افزاری SPSS 10 انجام شد.

نتایج: پس از ۴ هفته درمان، میانگین زمان IVLT در گروه دارو از ۱/۱۷ به ۵/۸ دقیقه و در گروه دارونما از ۱/۱۲ به ۱/۶۵ دقیقه رسید که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $p < 0/001$ ). همچنین از نظر رضایت‌مندی جنسی بیماران که با پرسشنامه IIEF-15 اندازه‌گیری شد بین دو گروه تفاوت آماری معنی دار بود ( $p < 0/001$ ). عوارض منجر به قطع دارو در ۳ نفر (۱۴٪) بروز کرد که با قطع دارو برطرف شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد داروی گیاهی هایپرکوم پرفوراتوم دارویی موثر و با عوارض کم در درمان انزال زودرس باشد.

## کلید واژه‌ها: انزال / علف جای

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره هجدهم شماره ۶۹، صفحات: ۵۸-۵۳

## مقدمه

انزال زودرس (Premature Ejaculation)، شایع‌ترین اختلال جنسی مردان در سراسر جهان بوده و طبق برخی مطالعات شیوع آن تا ۴۰٪-۲۵٪ برآورده شده است (۱). به‌رغم تعریف‌های متعددی که از این اختلال شده، هنوز تعریف قابل قبول همگان وجود ندارد. طبق تعاریف قدیمی، انزال زودرس (PE)، به مواردی گفته می‌شود که مرد در حداقل ۵۰٪ موارد مقاربت و قبل از ارضای شریک جنسی مؤنث خود، در کمتر از یک دقیقه به اوج لذت جنسی یا انزال برسد. در تعاریف جدید علاوه بر کاهش زمان IVLT (Intra vaginal latency time) که به فاصله زمانی از شروع دخول تا انزال اطلاق می‌شود، به دو جزء دیگر هم توجه می‌شود که شامل کاهش کنترل ارادی بیمار بر انزال و نداشتن رضایتمندی جنسی بیمار و شریک جنسی است (۲).

از درمان‌های فارماکولوژی، داروهای ضد افسردگی سروتونینرژیک مانند فلوکستین، سرتالین و کلومیپرامین را می‌توان نام برد که روزانه یا در موقع نیاز (on demand) تجویز می‌شوند (۳-۵).

علاوه بر آن، داروهای بی‌حس کننده موضعی به صورت ژل، اسپری و کرم نیز کاربرد دارند (۶ و ۷). اخیراً در برخی موارد از مهارکننده‌های ۵-فسفو دی استراز نیز در درمان انزال زودرس استفاده شده است (۸).

چون هیچ دارویی، بدون عارضه جانبی ناخواسته نیست، تحقیق برای کشف داروهای با اثر بخشی بهتر و عوارض کمتر ادامه دارد. داروی گیاهی هایپرکوم پرفوراتوم از درمان‌های قدیمی افسردگی در طب است. این دارو، پرمصرف‌ترین داروی گیاهی در آلمان بوده و میزان مصرف آن چهار برابر فلوکستین است. این گیاه در آمریکا جزء داروهای بدون نسخه OTC (Over the counter) و جزء هفت داروی

انزال زودرس (Premature Ejaculation)، شایع‌ترین اختلال جنسی مردان در سراسر جهان بوده و طبق برخی مطالعات شیوع آن تا ۴۰٪-۲۵٪ برآورده شده است (۱). به‌رغم تعریف‌های متعددی که از این اختلال شده، هنوز تعریف قابل قبول همگان وجود ندارد. طبق تعاریف قدیمی، انزال زودرس (PE)، به مواردی گفته می‌شود که مرد در حداقل ۵۰٪ موارد مقاربت و قبل از ارضای شریک جنسی مؤنث خود، در کمتر از یک دقیقه به اوج لذت جنسی یا انزال برسد. در تعاریف جدید علاوه بر کاهش زمان IVLT (Intra vaginal latency time) که به فاصله زمانی از شروع دخول تا انزال اطلاق می‌شود، به دو جزء دیگر هم توجه می‌شود که شامل کاهش کنترل ارادی بیمار بر انزال و نداشتن رضایتمندی جنسی بیمار و شریک جنسی است (۲). درمان‌های پسیکولوژی و فارماکولوژی برای درمان انزال زودرس وجود دارند.

گیاهی پرمصرف است (۹).

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده دوسو کورنشان داده شد که این دارو در درمان افسردگی خفیف تا متوسط، مؤثر است و در مقایسه با فلوکستین اثربخشی برابر و عوارض جانبی کمتری دارد (۱۰). این داروی گیاهی در کشور ما نیز موجود بوده و استفاده از آن در درمان افسردگی خفیف تا متوسط رو به افزایش است. با توجه به اینکه عوارض جنسی بخصوص تأخیر در ارگاسم از عوارض ثابت شده این دارو بوده و همچنین دیگر داروهای رایج در درمان انزال زودرس نیز با همین مکانیسم عمل می‌کنند و هیچ یک اختصاصی درمان این اختلال نیستند این تئوری مطرح می‌شود که از این دارو نیز بتوان در درمان انزال زودرس استفاده کرد با توجه محدود بودن داروهای رایج در درمان انزال زودرس، در دسترس بودن این دارو، قیمت مناسب و عوارض جانبی بالقوه کمتر، بر آن شدیم در یک مطالعه کارآزمایی بالینی و دوسوکور به بررسی اثر این دارو در درمان انزال زودرس بپردازیم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده و دوسوکور انجام شد. افرادی که با شکایت انزال زودرس به درمانگاه ارولوژی مرکز درمانی رازی شهر رشت از فروردین لغایت اسفندماه ۸۶ مراجعه کرده بودند به عنوان نمونه‌های پژوهش در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه، گروه مبتلا به انزال زودرس افرادی بودند که: ۱- IVLT کمتر از ۲ دقیقه داشتند (فاصله زمانی بین شروع دخول و انزال کمتر از ۲ دقیقه)

۲- شکایت از کاهش کنترل ارادی روی انزال داشتند.

۳- به علت این اختلال رضایتمندی بیمار و شریک جنسی وی کاهش یافته بود.

معیارهای ورود به طرح، شامل مردان متأهل (۵۰-۱۸) ساله، که حداقل یک سال از تأهل آنها گذشته بود و برای درمان این حالت مراجعه کرده بودند.

معیارهای خروج شامل بیماری روانی زمینه‌ای، سابقه اختلال عملکرد نعوظ (Erectile dysfunction)، بیماری طبی شدید همزمان مثل دیابت و نارسایی مزمن کلیوی، مصرف داروها و مواد مؤثر روی عملکرد جنسی مثل مصرف الکل و مواد مخدر و سوء مصرف مواد، افراد دارای علل عضوی برای انزال زودرس مثل اختلال آناتومی و افراد دارای سابقه مصرف اخیر داروی هایپریکوم پرفوراتوم و مصرف همزمان داروهای مؤثر روی گیرنده‌های سروتونین و دیگر درمان‌های مؤثر در درمان انزال زودرس بود.

از تمام شرکت کنندگان در طرح پس از اخذ رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه، شرح حال طبی و جنسی گرفته شد و معاینه بالینی شدند.

سپس، از بیماران خواسته شد که IVLT را قبل از شروع درمان به مدت ۲ هفته به روش stopwatch، اندازه‌گیری کنند. میانگین IVLT ها در ۳ مقاربت آخر محاسبه شد. شرکت کنندگان در طرح، پرسشنامه شاخص بین المللی عملکرد نعوظ International Index of Erectile Function (IIEF-15) را کامل کردند (۱۱).

این پرسشنامه شامل ۱۵ سوال است که ۵ شاخص جنسی شامل رضایتمندی جنسی، رضایتمندی کلی، عملکرد ارگاسم، عملکرد نعوظ و میل جنسی را بررسی می‌کند که هر سوال از ۰ تا ۵ ارزش‌گذاری می‌شود. این پرسشنامه به ۲۵ زبان ترجمه شده و اعتبار قابل قبولی دارد.

افراد مورد مطالعه، به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. از شرکت کنندگان در طرح خواسته شد تا همراه هر وعده غذای اصلی شامل صبحانه، ناهار و شام یک عدد قرص مصرف کنند که می‌توانست حاوی حدود ۱۶۰ میکروگرم هایپریسین (ماده مؤثره داروی گیاهی هایپریکوم پرفوراتوم) یا دارونما باشد.

از افراد شرکت کننده خواسته شد که تا حد امکان مقاربت منظم داشته باشند و IVLT را در هر نوبت به روش Stopwatch یادداشت کنند. در پایان مطالعه (که چهار هفته در نظر گرفته شده بود) IVLT میانگین طی ۲ هفته آخر

پس از درمان درگروه دارو در میانگین زمان IVLT دو متغیر رضایتمندی جنسی و رضایتمندی کلی افزایش معنی دار از لحاظ آماری یافت که در هر ۳ مورد  $p < 0/001$  بود ولی تغییر در متغیرهای دیگر از قبیل عملکرد ارگاسم و عملکرد نعوظ و میل جنسی از لحاظ آماری معنی دار نبود (به ترتیب  $p = 0/136$  و  $p = 0/196$  و  $p = 0/07$ ).

### بحث و نتیجه گیری

انزال زودرس شایع ترین اختلال جنسی در سراسر جهان است و به انواع اولیه و ثانویه تقسیم می شود. در نوع اولیه، اختلال از ابتدای فعالیت جنسی بیمار وجود داشته ولی در انواع ثانویه این اختلال پس از دوره ای از عملکرد طبیعی جنسی بروز می کند (۱).

عوامل متعددی را در این اختلال دخیل می دانند و در یک تقسیم بندی عمده دو گروه بیوژن و پسیکوژن ذکر شده اند. از علل بیوژن می توان به بیش حساسیتی آلت، اختلال عملکرد غدد درون ریز، اختلال عملکرد گیرنده های ۵-هیدروکسی تریپتامین و از علل پسیکوژن می توان به اضطراب، تجربه کم جنسی و تعداد کم مقاربت اشاره کرد (۱۴-۱۲).

برای درمان انزال زودرس درمان های پسیکولوژی و فارماکولوژی وجود دارند.

چون درمان های پسیکولوژیک، بدون ضرر، عوارض جانبی و مفید هستند زیرا شریک جنسی بیمار نیز در آن همکاری دارد و بدین ترتیب باعث افزایش رضایتمندی می شود. ولی از سوی دیگر این درمان ها طولانی مدت و پرهزینه هستند و در کوتاه مدت اثر کمی دارند لذا امروزه کمتر تجویز می شوند (۱۵ و ۱۶).

درمان های فارماکولوژی با توجه به سهولت استفاده، قیمت مناسب و اثر بخشی سریع تر مورد توجه قرار گرفته اند. اساس استفاده از داروهای ضد افسردگی در درمان انزال زودرس بر این اصل استوار است که این داروها انزال و ارگاسم را بیشتر از نعوظ مختل می کنند (۱۷).

محاسبه شده و مجدداً پرسشنامه (IIEF-15) کامل شد. نتایج قبل و بعد از مطالعه به روش کای دو و تی زوج مقایسه شد.

### نتایج

کل بیماران ۵۰ نفر بودند و در هر گروه درمانی ۲۵ نفر گنجانده شدند. در گروه دارو سردرد خفیف در ۳ نفر، خارش در تنه و اندام تحتانی در ۱ نفر و یبوست در ۳ نفر رخ داد، ولی هیچکدام باعث قطع درمان نشد. در ۲ نفر به علت ایجاد ناتوانی جنسی، در ۲ نفر به علت عدم انزال (Anejaculation)، درمان قطع شد. در گروه پلاسبو تهوع در ۱ بیمار گزارش شد ولی مانع ادامه درمان نشد و ۵ نفر به علت عدم مراجعه بعدی از مطالعه حذف شدند.

در نهایت دوره درمانی با ۲۲ نفر در گروه دارو و ۲۰ نفر در گروه پلاسبو تکمیل شد.

میانگین سنی بیماران در گروه دارو ۳۰/۷ سال و در گروه دارونما ۳۱/۷ سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی دار نداشت ( $P = 0/573$ ).

میانگین مدت ابتلای به بیماری در گروه دارو ۳/۷ سال و در گروه دارونما ۴/۱ سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی دار نداشت ( $p = 0/816$ ).

میانگین IVLT در گروه دارو ۱/۱۷ دقیقه و در گروه دارونما ۱/۱۲ دقیقه بود که این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p = 0/68$ ).

جدول ۱

متغیر	دارو		دارونما	
	قبل درمان	بعد درمان	قبل درمان	بعد درمان
IVLT (دقیقه)	۱/۱۷	۵/۸	۱/۱۲	۱/۶۵
رضایتمندی جنسی	۳/۶	۷/۳	۳/۲	۳/۷
رضایتمندی کلی	۹/۶	۱۲/۷	۹/۵	۱۰
عملکرد ارگاسمی	۹/۴	۹/۲	۹/۱	۹/۴
عملکرد نعوظ	۲۷/۱	۲۵/۲	۲۷	۲۵/۸
میل جنسی	۹/۸	۹/۹	۹/۸	۹/۷

ثابت شده است. در این مطالعه پس از قراردادن واژدفران انسان و موش در محلول حاوی داروی هایپریکوم پرفوراتوم contractility واژدفران در پاسخ به فنیل افرین کاهش یافت (۲۱).

از این مطالعه چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هایپریکوم پرفوراتوم می‌تواند با تأثیر مستقیم روی گیرنده‌های موجود در عضلات صاف واژدفران باعث کاهش انقباض آنها شود. نکته قابل توجه در این مطالعه تأثیر وابسته به دوز این دارو است به طوری که در غلظت‌های بالاتر، contractility واژدفران به میزان بیشتری کاهش یافت.

در این مطالعه برای بررسی تأثیر داروی هایپریکوم پرفوراتوم، علاوه بر محاسبه زمان IVLT که توسط بیمار و همسر وی اندازه‌گیری می‌شد، میزان رضایتمندی نیز با پرکردن پرسشنامه IIEF-15 ارزیابی شد. علاوه بر تأثیر قابل توجه دارو در افزایش زمان IVLT، بهبود قابل توجهی در رضایتمندی جنسی بدست آمد.

به نظر می‌رسد که این داروی گیاهی می‌تواند دارویی مفید و با عوارض کم در درمان انزال زودرس باشد.

داروی هایپریکوم پرفوراتوم باعث کاهش علائم افسردگی خفیف تا متوسط شده و برتری آن به دیگر داروهای ضدافسردگی به علت بروز عوارض جانبی کمتر آن است (۱۸).

طبق گزارش‌های بالینی داروی گیاهی هایپریکوم پرفوراتوم می‌تواند باعث تأخیر در انزال شود (۱۱).

هایپریکوم پرفوراتوم حاوی مواد بیولوژی فراوان شامل فلاونوئیدها و Naphthianthron phloroglucinol hypericin است و احتمالاً مؤثرترین بخش آن هایپرفورین است که باعث مهار باز جذب مونوآمین‌ها مثل نورآدرنالین، دوپامین و سروتونین می‌شود (۲۰ و ۱۹).

با توجه به اینکه این دارو باعث افزایش سطح سروتونین در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود، می‌توان قسمتی از تأثیر آن روی عملکرد جنسی را به این مکانیسم نسبت داد. در مطالعه Capasso و همکاران (۲۰۰۵) که با عنوان تأثیر داروی ضد افسردگی هایپریکوم پرفوراتوم بر contractility واژدفران انسان و موش انجام شد، تأثیر مستقیم این دارو روی مهار انقباض عضلات واژدفران

## منابع

1. Carson C, Gunn K. Premature Ejaculation: Definition And Prevalence. *Int J Impot Res* 2006; 18 (Suppl 1): 5-13.
2. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, Et Al. AUA Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. AUA Guideline On The Pharmacological Management Of Premature Ejaculation. *J Urol* 2004; 172: 290-4.
3. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-Demand Treatment Of Premature Ejaculation With Clomipramine And Paroxetine: A Randomized, Double-Blind Fixed-Dose Study With Stopwatch Assessment. *Eur Urol* 2004; 46: 510-5.
4. Rowland DL, Tai WL, Brummett K, Slob AK. Predicting Responsiveness To The Treatment Of Rapid Ejaculation With 25 Mg Clomipramine As Needed. *Int J Impot Res* 2004; 16: 354-7.
5. Wang WF, Chang L, Minhas S, Ralph DJ. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In The Treatment Of Premature Ejaculation. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 1000-6.
6. Busato W, Galindo CC. Topical Anesthetic Use For Treating Premature Ejaculation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *BJU Int* 2004; 93: 1018-21.
7. Tian L, Xin ZC, Xin H, Fu J, Yuan YM, Liu WJ, Et Al. Effect Of Renewed SS-Cream On Spinal Somatosensory Evoked Potential In Rabbits. *Asian J Androl* 2004; 6: 15-8.
8. Wang WF, Wang Y, Minhas S, Ralph DJ. Can Sildenafil Treat Primary Premature Ejaculation? A Prospective Clinical Study. *Int J Urol* 2007; 14: 331-5.
9. Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, Izzo AA. *Phytotherapy- A Quick Reference To Herbal Medicine*. Heidelberg; Springer-Verlag, 2003.
10. Behnke K, Jensen GS, Graubbaum HJ, Et Al. Hypericum Perforatum Versus Fluoxetine In The Treatment Of Mild To Moderate Depression. *Adv Ther* 2002; 19(1):43-52.
11. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index Of Erectile Function (IIEF): A Multidimensional Scale For Assessment Of Erectile Dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.

12. Rowland DL, Motofei IG. The Etiology Of Premature Ejaculation And The Mind-Body Problem: Implications For Practice. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 77-82.
13. Althof S. The Psychology Of Premature Ejaculation: Therapies And Consequences. *J Sex Med* 2006; 3 (Suppl 4): 324-31.
14. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile Sensitivity In Patients With Primary Premature Ejaculation. *J Urol* 1996; 156: 979-81.
15. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-Term Outcome Of Sex Therapy. *Behav Res Ther* 1986; 24: 665-75.
16. Perelman MA. A New Combination Treatment For Premature Ejaculation: A Sex Therapist's Perspective. *J Sex Med* 2006; 3: 1004-12.
17. Rothschild AJ. Sexual Side Effects Of Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; Suppl 61:28.
18. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's Wort For Depression- An Overview And Meta-Analysis Of Randomized Clinical Trials. *BMJ* 1996; 313:253.
19. Biber A, Fischer H, Romer A, Et Al. Oral Bioavailability Of Hyperforin From Hypericum Extracts In Rats And Human Volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31(Suppl):36-43.
20. Suzuki O, Et Al. Inhibition Of Monoamine Oxidase By Hypericin. *Planta Medica* 1984; 50: 272-74.
21. Capasso R, Borelli F, Montanaro V, Et Al. Effects Of The Anti Depressant St John's Wort On Rat And Human Vas Deferens Contractility. *J Urol* 2005; 173:2194.

## Efficacy and Safety of Herbal Drug, Hypericum Perforatum in the Treatment of Premature Ejaculation

Falahatkar, S. (MD)<sup>1</sup> - Asgari S.A.(MD)<sup>1</sup> - Hosseini Sharifi H. (MD)<sup>1</sup> - Joafshani M.A. (Ph D)<sup>1</sup> -  
Emadi S.A.(MD)<sup>1</sup> - Khaledi F.(MD)<sup>1</sup>

\* **Corresponding Author:** Urology Diseases Research Center, Razi Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: falahatkar\_s@yahoo.com

Received: 25/Jun/2008 Accepted: 13 Aug/2008

### Abstract

**Introduction:** Premature ejaculation is the most prevalent form of male sexual dysfunction. Efforts to develop novel drugs safer than existing therapies are continued.

**Objective:** Assessment of efficacy of Hypericum Perforatum in the treatment of premature ejaculation

**Materials and Methods:** This is the double blind, randomized placebo- controlled study. In this study were selected 50 married men (18-50 years old) who were referred to urology department of Razi hospital in Rasht from 2007 to 2008 with premature ejaculation were selected. These patients were divided to control and cases groups. Hypericum (160mg tablets) were prescribed for case group and placebo for control group. All participants completed IIEF-15 questionnaire before and after treatment. Intra vaginal latency time (IVLT) was measured before and after treatment. The results were analyzed using chi-square and paired t-test

**Results:** After 4 weeks, there was difference in IVLT between 2 groups. This difference was statically significant ( $P < 0.001$ ). There was an increase in two variables of the IIEF-15 (Intercourse satisfaction and overall satisfaction) in hypericum perforatum group ( $p < 0.001$ ). In 3 participants drug was discontinued because of adverse reactions.

**Conclusion:** It seems that hypericum perforatum may be regarded as a safe and effective alternative in the treatment of premature ejaculation.

**Key words:** Ejaculation/ Hypericum

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 69, Pages: 53-58