

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.69-008.14+616.89-008.442.4]-085

*Г. С. Кочарян***ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА В ТЕРАПИИ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: ингибиторы обратного захвата серотонина, мужчины, преждевременная эякуляция

В специальной литературе приводятся данные о возможности применения различных психотропных средств для лечения мужчин, у которых имеет место преждевременная эякуляция (ПЭ) [1]. Из этих средств, способных увеличить продолжительность полового акта, большую популярность в последнее время приобрели антидепрессанты, в основном относящиеся к группе ингибиторов обратного захвата серотонина (ИОЗС). Это обусловлено тем, что в патогенезе преждевременной эякуляции (ПЭ) подтверждается роль центральных серотонергических механизмов регуляции. К ИОЗС, которые используются для лечения ПЭ, относятся сертралин (золофт), пароксетин, кломипрамин (торговые наименования «анафранил», «клофранил»), флуоксетин (прозак), циталопрам, флувоксамин, эсциталопрам, буспирон, дапоксетин.

Обсуждая механизм действия ИОЗС, С. G. McMahon [15] отмечает, что интравагинальное латентное время эякуляции (ИЛВЭ), представляющее собой промежуток времени от начала фрикции до семяизвержения, вероятно, биологическая переменная, которая генетически определена и может отличаться у народов и культур, что обуславливает ранжирование от чрезвычайно быстрой эякуляции через среднюю ее длительность к эякуляции, наступающей спустя длительное время. Гипосенситивность 5-НТ2С и/или гиперчувствительность 5-НТ1А рецепторов (это два вида серотониновых рецепторов) были названы как причины, объясняющие существование ПЭ, которая имеет место с начала половой жизни [26, 28]. Мужчины с низкой 5-НТ нейротрансмиссией и вероятной гипосенситивностью 5-НТ2С рецепторов могут иметь генетически детерминированный более низкий порог и быстро эякулировать после минимальной стимуляции. С другой стороны, мужчины с более высоким порогом могут выдерживать бо-

лее длительную и более интенсивную сексуальную стимуляцию, а также в большей степени контролировать эякуляцию. У мужчин с очень высоким эякуляторным порогом может иметь место отсроченная эякуляция или ее отсутствие, несмотря на достижение полной эрекции и пролонгированную сексуальную стимуляцию. Лечение ИОЗС активизирует 5-НТ2С рецепторы, повышает эякуляторный порог и задерживает эякуляцию. Степень увеличения продолжительности полового акта может варьировать в широких пределах у различных мужчин в соответствии с дозировкой и частотой назначения препаратов данной группы, а также генетически детерминированным эякуляторным порогом.

Почти все перечисленные антидепрессанты принимаются ежедневно на регулярной основе (on a daily basis). Исключение составляет дапоксетин, который применяется «по требованию» (on-demand basis) за несколько часов до полового акта. M. D. Waldinger [25] отмечает, что пароксетин оказывает самый сильный эффект на семяизвержение. Назначение кломипрамина, пароксетина, сертралина, флуоксетина за 4–6 ч до полового акта эффективно и хорошо переносится, но вызывает меньшую задержку эякуляции, чем при ежедневном лечении [28]. Использование ИОЗС рекомендуется молодым людям с пожизненной / существующей с начала половой жизни (lifelong) ПЭ и при приобретенной ПЭ, когда этиологические факторы устранены, но ПЭ все еще существует [31]. Некоторые авторы утверждают, что эффективность ИОЗС в увеличении продолжительности полового акта, объединенная с их низким профилем побочных эффектов, ставит их в первую линию средств терапии ПЭ как при ежедневном приеме, так и при употреблении «по требованию» [17, 29].

Однако значимость препаратов данной группы, по-видимому, не следует преувеличивать, так

как прекращение их применения у мужчин с пожизненной ПЭ приводит к восстановлению существовавшего до лечения эякуляторного порога в течение 5–7 дней [15]. Также отмечается, что нет никакого ясного согласованного мнения относительно того, могут ли ИОЗС излечить от ПЭ или требуется их пожизненное назначение [32]. Помимо этого, называют еще два негативных момента. Один из них связан с реакцией пациентов на необходимость ежедневного приема ИОЗС. Зачем, думают они, ежедневно принимать лекарства, если половые акты проводятся, например, 2 или даже 1 раз в неделю? Второй негативный момент связан с необходимостью приема препаратов, которые используются для лечения больных с психической патологией [8].

Тем не менее не все обстоит столь однозначно. В специально проведенном исследовании изучалось, предпочитают ли мужчины с пожизненной ПЭ лекарственное лечение ИОЗС «по требованию», чтобы увеличить продолжительность полового акта, ежедневному их приему. Обследовано 88 мужчин в возрасте от 18 до 64 лет. Их средний возраст составил 37 лет. Ни одного из этих мужчин ранее не лечили от ПЭ, а 21% из них получал медикаментозное лечение, не влияющее на сексуальные функции. Из этих 88 чел. 71 (81%) предпочли ежедневное использование препарата, 14 (16%) – прием препарата по требованию, а 3 – использование местноанестезирующего крема. Те мужчины, которые первоначально предпочли ежедневное лечение, не изменили свой взгляд после стандартной информации об его эффективности и возможных побочных эффектах, в то время как половина мужчин, которые первоначально предпочли лечение препаратом «по требованию», изменили свое предпочтение к ежедневному пероральному использованию лекарства. Аргументом, который часто выдвигается в пользу ежедневного медикаментозного лечения, является возможность спонтанного секса, не привязанного к приему препарата за определенное время до сексуального контакта [30].

Проводилось изучение отношения пациентов к приему пароксетина, а также устанавливались причины, по которым они отказывались от его применения изначально или в процессе лечения. В исследовании приняли участие 93 пациента, у которых преждевременное семяизвержение имело место с начала половой жизни. Их средний возраст составил 37,6 г. Больные получили предписание принимать пароксетин (10 мг ежедневно в течение 21 дня, а затем «по требованию» 20 мг) в течение первых 3 мес. После этого, они

могли или продолжить такой же прием «по требованию» или принимать 10 мг пароксетина ежедневно в течение 3 мес. Ситуация оценивалась спустя 3 и 6 мес. Пациентов просили заполнить опросник, в котором назывался ряд причин возможного прекращения терапии. Результаты исследования свидетельствовали о том, что 28 пациентов (30,1%) изначально решили не принимать пароксетин, при этом 42,9% из них главной причиной назвали опасение использования «препарата–антидепрессанта». 20 пациентов (30,8%), которые начали терапию в конечном счете прекратили лечиться. Главной причиной отказа от лечения было то, что лечебный эффект был ниже ожидаемого (в 75% случаев) в течение первых 3 мес. Это сопровождалось временной потерей интереса к сексу из-за проблем в отношениях (15%) и побочных эффектов (10%). Из пациентов, которые продолжали лечение, 77,8% предпочли ежедневный прием пароксетина, в то время как 22,2% продолжили принимать его «по требованию» [22].

С. G. McMahon [15] сообщает, что задержка эякуляции при использовании ИОЗС обычно происходит в течение 5–10 дней, но может произойти и раньше. Неблагоприятные эффекты обычно незначительны. Возникая на первой неделе лечения, они постепенно исчезают в течение 2–3 нед. Эти побочные эффекты включают усталость, зевоту, умеренную тошноту, частый жидкий стул или повышенную потливость. Об уменьшении либидо или ослаблении эрекции сообщают нечасто. Выраженное беспокойство отмечает небольшое количество пациентов. Использование препаратов характеризуемой группы следует избегать мужчинам с биполярными аффективными расстройствами в анамнезе.

Проводилось сравнительное изучение эффективности таких селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), как пароксетин, флуоксетин и эсциталопрам. Речь идет о большом проспективном (prospective) одиарном слепом (single-blinded) рандомизированном сравнительном клиническом испытании этих препаратов при преждевременной эякуляции. Использовался валидизированный анкетный опросник. Пациенты были распределены в 3 группы. 1 группа включала 33 мужчины, которые ежедневно получали 20 мг флуоксетина, 2 группа – 37 мужчин, которые ежедневно получали 10 мг эсциталопрама. 3 группа состояла из 30 мужчин, которые ежедневно получали 20 мг пароксетина. Все препараты в указанных дозах принимались рано утром. Длительность их при-

ема составляла 4 нед. Положительные результаты были достигнуты у всех 100 (100%) пациентов. Существенных различий между группами в полученных результатах отмечено не было. Все 3 лекарства хорошо переносились [4].

Также проводилось исследование, направленное на оценку эффективности циталопрама и сертралина в лечении ПЭ [3]. Из 101 женатого мужчины с ПЭ было отобрано 80, которые соответствовали критериям включения и согласились участвовать в этом рандомизированном контролируемом исследовании. Из него исключались мужчины с эректильной дисфункцией и те, кто принимал медикаменты для лечения ПЭ. Оценка проводилась с помощью индекса преждевременной эякуляции, определяемого при использовании опросника «The Index of Premature Ejaculation». Пациенты были случайным образом распределены в 2 группы. Первую группу составили мужчины, которые применяли сертралин, а вторую те, кто получал циталопрам. Средний возраст пациентов в первой группе был 38,4+/-7,7 г, а во второй – 37,5+/-6,9 (P=0,60). После 8-недельного лечения индекс ПЭ определялся повторно.

Его значения до лечения и после него сравнивали как в пределах групп, так и между обследованными группами. Среднее значение индекса ПЭ до начала лечения было, соответственно, 21,4+/-1,8 и 20,9 +/-1,3 у пациентов первой и второй группы (P=0,23). После 8 недель лечения в первой и второй группах было замечено существенное улучшение по данному индексу (39,8+/-1,4; P<0,001 и 39,5+/-2,9; P<0,001, соответственно). Однако различий в терапевтическом эффекте между группами не отмечалось (P=0,50). Никаких серьезных неблагоприятных эффектов не было обнаружено ни у одного из пациентов, оба лекарства хорошо переносились. На основании проведенного исследования авторы пришли к заключению, что циталопрам и сертралин безопасны и эффективны у пациентов с ПЭ.

Проводилось изучение эффективности в увеличении продолжительности полового акта у больных с РЭ эсциталопрама. Было обследовано 276 женатых мужчин (средний возраст = 34,4 г), у которых имела место ПЭ. Им случайным образом (рандомизированно) назначали 10 мг эсциталопрама (n=138; 1-я группа) или плацебо (n=138; 2-я группа) в течение 12 нед. Выявлено, что пероральный прием эсциталопрама эффективен при лечении данной патологии, а положительный эффект долго сохраняется после прекращения использования этого препарата. Вместе с тем ав-

торы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать заключительные выводы о его эффективности при ПЭ [21].

Сообщается о большом проспективном плацебо-контролируемом исследовании сертралина при ПЭ с использованием Арабского индекса преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation; AIPE). Сто сорок семь мужчин, страдающих от ПЭ, были зарегистрированы в рандомизированном одинарном слепом перекрестном исследовании (a randomized single-blinded crossover study) воздействия сертралина гидрохлорида и плацебо. Пациенты рандомизировались в группу 1 (n=77) и группу 2 (n=70). Обе группы получали сертралин и плацебо попеременно в течение 4 нед. В целом 127 (86,4%) из 147 субъектов ощутили существенное увеличение продолжительности полового акта, определенное с помощью AIPE, после лечения сертралином. У 66 (66%) из 100 пациентов, за которыми удалось пронаблюдать в дальнейшем, наступил рецидив ПЭ. На основании полученных результатов, авторы отмечают хорошую переносимость и эффективность сертралина [5].

В таблице 1 приводятся названия антидепрессантов, используемых при преждевременной эякуляции, и их дозировки [7]. Существуют и другие рекомендации по приему антидепрессантов, относимых к СИОЗС. Отмечается, что пароксетин (20–40 мг), кломипрамин (10–50 мг), сертралин (50–100 мг) и флуоксетин (20–40 мг) могут использоваться для ежедневного приема. Сообщается, что из названных препаратов пароксетин, кажется, больше всего задерживает эякуляцию [27].

Также существуют данные, согласно которым дневная доза пароксетина при курсовом лечении ПЭ на ежедневной основе составляла 10–40 мг, кломипрамина – 12,5–50 мг, сертралина – 50–200 мг, флуоксетина – 20–40 мг, циталопрама – 20–40 мг. Также пароксетин ежедневно принимали в дозе 10–40 мг в течение 30 дней, а затем по необходимости, пароксетин по необходимости в дозе 10–40 мг, кломипрамин по необходимости в дозе 12,5–50 мг [12].

В последние годы большую известность в лечении ПЭ получил дапоксетин, который используется «по требованию» (за некоторое время до полового акта). Руководил работой по созданию этого препарата профессор Хармут Порст из частного института урологии в Гамбурге. «Это будет настоящей революцией, более серьезной, чем Виагра», – заявил профессор, который уже испытал этот препарат на 1000 муж-

чин в Германии. По его утверждению, мужчины, страдающие ПЭ, могут принимать таблетку

за час до полового акта, чтобы в четыре раза увеличить его продолжительность [2].

Таблица 1

Антидепрессанты в лечении преждевременной эякуляции

Группа	Международное непатентованное название	Торговое название	Дозировка
Неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина	кломипрамин	анафранил	20–25 мг/день или 25 мг за 4–24 ч до коитуса
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	флюоксетин	прозак, сарафем	5–20 мг/день
	пароксетин	паксил	10, 20, 40 мг/день или 20 мг за 3–4 ч до коитуса
	сертралин	золофт	25–200 мг/день или 50 мг за 4–8 ч до коитуса
	буспирон	буспар (Buspar)	10–50 мг за 4–6 ч до коитуса
	флювоксамин	фаверин, флорисифрал, лювокс	10–50 мг за 4–6 ч до коитуса

Дапоксетин является СИОЗС с коротким периодом полураспада, который специально разработан для лечения ПЭ. Его отличие от других препаратов, относимых к СИОЗС (флуоксетина, сертралина, пароксетина), состоит в том, что хотя последние и увеличивают латентный период эякуляции, однако не достигают своей пиковой плазменной концентрации в течение нескольких часов. Дапоксетин же достигает максимальной концентрации в течение 1 ч, а через 24 ч его содержание в плазме составляет менее 5% от максимальной концентрации.

Chris G McMahon [15] сообщает, что дапоксетин структурно подобен флуоксетину [24]. Исследования демонстрирует, что он связывается с транспортерами обратного захвата серотонина (5-НТ), норэпинефрина (norepinephrine; NE) и допамина (dopamine; DA) и ингибирует захват в следующем ранговом порядке: NE < 5-НТ > DA [9].

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга выявила существенное связывание меченого радиоактивным изотопом дапоксетина в мозговой коре и подкорковом сером веществе [14]. Он подвергается быстрой абсорбции и элиминации, приводящей к минимальному накоплению, и имеет дозозависимую фармакокинетику. Фармакокинетический профиль дапоксетина свидетельствует о том, что его следует рассматривать в качестве кандидата для ле-

чения ПЭ «по требованию». В отличие от приведенных выше данных отмечается, что время от момента его приема до достижения максимальной концентрации в плазме составляет 1,4–2,0 ч после перорального приема (M. J. Dresser, K. Lindert, D. Lin, 2004) [15]. Период полураспада дапоксетина составляет 0,5–0,8 ч. Пища не оказывает существенного эффекта на его фармакокинетику (M. Dresser et al., 2005) [по 15]. Отмечается, что совместное назначение дапоксетина и этанола (этилового спирта) не вызывает существенных изменений в фармакокинетике дапоксетина и его метаболитов (N. V. Modi et al., 2005) [по 15].

Существуют данные, согласно которым дапоксетин, назначенный за 1–2 ч до запланированного полового акта, эффективен и хорошо переносим, превосходит плацебо и дозозависимо увеличивает ИЛВЭ (Hellstrom W. J., Gittelman M., Althof S., 2004) [по 15].

F. Giuliano [10] изучал эффективность этого препарата. В двойном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем более 2600 пациентов с ПЭ, дапоксетин назначался в дозе 30 мг или 60 мг за 1–3 ч до полового контакта. Средний возраст участников составлял 40 лет. О постоянной ПЭ с начала половой жизни сообщило более 65% субъектов, а у 35% мужчин она возникла после периода нормальных сексуальных

отношений. В начале исследования с помощью секундомера во время полового акта было определено ИЛВЭ в трех выделенных группах (контрольная, прием 30 мг препарата, прием 60 мг препарата). Повторно его определили в этих группах при проведении полового акта после применения плацебо и дапоксетина в названных дозах.

Анализ результатов показал статистически значимое дозозависимое увеличение среднего ИЛВЭ: 0,9 – 1,75 мин, 0,92 – 2,78 мин и 0,91 мин – 3,32 мин для плацебо-группы, мужчин, принимавших 30 и 60 мг дапоксетина, соответственно. Этот эффект был одинаков как при первом использовании дапоксетина, так и при последующих его применениях, при этом улучшение сохранялось в течение 12-недельного периода исследования. Следует отметить, что дапоксетин хорошо переносился его участниками. Побочные эффекты выражались тошнотой и головной болью. В группе лиц, которые принимали дапоксетин в дозе 30 мг, о тошноте сообщили 3,7% чел., а о головной боли – 5,9%. В группе лиц, принимающих дапоксетин в дозе 60 мг, о тошноте сообщили 20,1% чел., а о головной боли – 6,8%. Из-за побочных эффектов в плацебо-группе прекратили лечение 0,9% пациентов, а среди тех, кто принимал дапоксетин в дозе 30 и 60 мг – 4% и 10%, соответственно.

Для определения эффективности дапоксетина также было осуществлено два 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования. Мужчины с различной степенью выраженности ПЭ, состоящие в устойчивых гетеросексуальных отношениях, принимали плацебо (n=870), 30 мг дапоксетина (n=874) или 60 (n=870) «по требованию» (при необходимости) за 1–3 часа перед ожидаемой сексуальной активностью. ИЛВЭ определялось с помощью секундомера. До конца исследования 672, 676 и 610 пациентов принимали плацебо, 30 мг дапоксетина или 60, соответственно. В результате данных исследований было выявлено, что дапоксетин значительно увеличил ИЛВЭ ($p < 0,0001$; обе дозы по сравнению с плацебо). Среднее значение ИЛВЭ до начала приема ингридиентов было 0,90 (SD 0,47) мин, 0,92 (0,50) мин и 0,91 (0,48) мин, а в конце исследования (12 неделя или заключительное посещение) – 1,75 (2,21) мин для плацебо, 2,78 (3,48) мин для 30 мг дапоксетина и 3,32 (3,68) мин для 60 мг дапоксетина. Обе дозы дапоксетина оказали эффект при первом приеме. Распространенными побочными эффектами (прием 30 или 60

мг дапоксетина, соответственно) были тошнота (8,7% и 20,1%), диарея (3,9% и 6,8%), головная боль (5,9% и 6,8%) и головокружение (3,0% и 6,2%). В результате исследования авторы пришли к выводу, что прием дапоксетина по требованию – эффективное и хорошо переносимое лечение для мужчин с любой степенью выраженности ПЭ [19].

В другом исследовании также подтвердилась эффективность дапоксетина при лечении больных с ПЭ. Его действие изучалось в пяти центрах. При этом речь шла о рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовало более 6000 мужчин с ПЭ. В четырех исследованиях, в которых определялось ИЛВЭ (N=4843), прием дапоксетина в дозе 30 и 60 мг привел к статистически значимому увеличению ИЛВЭ по сравнению с плацебо-группой. В результате приема этого препарата также выявилось статистически значимое улучшение контроля над эякуляцией во всех пяти центрах. Отмечается, что он хорошо переносится, и для него характерен низкий процент синдрома отмены, сексуальной дисфункции и симптомов расстройств настроения. Наиболее частые осложнения, которые были связаны с приемом дапоксетина, включали тошноту, диарею, головную боль, головокружение и сонливость [11].

В статье J. Buvat et al. [6] отмечается, что дапоксетин был разработан для лечения преждевременной эякуляции «по требованию», и проводимые клинические испытания продемонстрировали его безопасность и эффективность. Чтобы оценить долговременную эффективность и безопасность дапоксетина у мужчин с ПЭ, было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 3-х фазное исследование в параллельных группах, осуществленное в 22 странах. В нем участвовало 1162 мужчины в возрасте 18 лет и старше, которые соответствовали критериям пересмотренного DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision criteria) для ПЭ, которая имела место в течение 6 мес или больше, с ИЛВЭ равным 2 мин или менее в 75% половых актов или более до начала исследования. Пациенты принимали «по требованию» за 1–3 ч до полового акта 30 или 60 мг дапоксетина, или плацебо в течение 24 нед. ИЛВЭ определялось с помощью прибора «Stopwatch». Также определялись профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile; PEP), клиническая глобальная импрессия (впечатле-

ние) возникших изменений (Clinical Global Impression [CGI] of change) и побочные эффекты. Данные исследования были проведены среди 618 мужчин. Среднее значение ИЛВЭ в результате применения субстанций увеличилось с 0,9 мин (таким оно было во всех группах до их применения) до 1,9 мин, 3,2 мин и 3,5 мин в плацебо-группе, среди мужчин, принимающих 30 или 60 мг дапоксетина, соответственно, в конце исследования. Среднее геометрическое значение ИЛВЭ в указанных группах увеличилось с 0,7 мин в начале исследования до 1,1 мин, 1,8 мин и 2,3 мин, соответственно, в конце исследования. Профили преждевременной эякуляции и ИЛВЭ значительно улучшились при приеме дапоксетина в сравнении с плацебо-группой к 12 и 24 нед ($p < 0,001$). Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, головокружение, понос и головная боль. Побочные действия привели к прекращению лечения у 1,3%, 3,9%, и 8,2% субъектов в плацебо-группе, среди мужчин, принимающих 30 или 60 мг дапоксетина, соответственно. Из обследования исключались мужчины, которые не состояли в долговременных моногамных отношениях. Проведенное исследование свидетельствовало об эффективности дапоксетина и в основном его хорошей переносимости в этой обширной популяции.

Проводились и другие исследования эффективности дапоксетина. В одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовало 1238 мужчин в возрасте 18 лет и старше из США и Канады, которым в соответствии с DSM-IV был поставлен диагноз ПЭ [13]. Они принимали плацебо или 60 мг дапоксетина (за некоторое время перед половым актом или один раз в день) в течение 9 нед. Пациенты заполняли «Профиль преждевременной эякуляции» (the Premature Ejaculation Profile; PEP) в первый день (прежде, чем начали лечиться), а также на 28 и 63 (в конце исследования), что позволяет определять контроль над эякуляцией, удовлетворенность половыми сношениями, личностный дистресс и сложности в межличностных отношениях, связанные с эякуляцией.

Об общем впечатлении относительно изменения продолжительности полового акта пациенты сообщали на 63 день (при завершении исследования). До начала лечения приблизительно 5% пациентов в любой из групп сообщили об отсутствии личностного дистресса или его малой выраженности, связанной с ПЭ. Это число увеличилось к 54,3% среди тех, кто прини-

мал дапоксетин, и к 35,3% среди тех, кто получал плацебо ($P < 0,001$). Перед началом приема ингредиентов 43,0% мужчин, которые попали в плацебо-группу, и 40,9% из тех, кто должен был затем принимать дапоксетин, сообщили об отсутствии сложностей в межличностных отношениях или их малой выраженности, связанной с длительностью полового акта. Их число увеличились к 76,8% и 64,2% среди тех, кто получал дапоксетин и плацебо, соответственно ($P < 0,001$). На основании проведенного исследования, его авторы пришли к выводу, что дапоксетин уменьшает личностный дистресс и трудности в межличностных отношениях, связанные с ПЭ, приводит к улучшению состояния пациентов и увеличению их контроля над эякуляцией.

В одном исследовании оценивалась эффективность дапоксетина в увеличении контроля над эякуляцией в 2-х 12-недельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях. В общей сложности было обследовано 2614 пациентов, которые соответствовали критериям ПЭ, приведенным в четвертом ревизированном варианте DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision). ИЛВЭ, которое определялось с помощью секундомера с остановом (stopwatch-measured), составило 2 мин или меньше в 75% случаев или больше в течение 2-недельного периода, предшествующего исследованию (baseline period). Обследованные сообщили об умеренной или тяжелой ПЭ. Мужчины получали плацебо или дапоксетин в дозе 30 или 60 мг за 1–3 ч до полового акта. Исследование завершило 2341 чел. Данное исследование показало, что дапоксетин усиливает контроль над эякуляцией и увеличивает продолжительность полового акта [23].

В другом исследовании оценивались эффективность дапоксетина в увеличении продолжительности полового акта и его безопасность у пациентов с ПЭ. 212 мужчин без расстройств эрекции, у которых имела место ПЭ, были рандомизированы в две группы. В 1-й группе ($N=106$) перорально назначался прием 30 мг дапоксетина дважды в день, а во 2-й ($N=106$) – плацебо в таком же режиме. Длительность приема каждого из ингредиентов составила 12 нед. Оценка состояния больных перед началом приема субстанций включала изучение анамнеза, объективное исследование, определение среднего геометрического ИЛВЭ и Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function). Эффективность двух

этих ингредиентов оценивали каждые 2 нед во время их приема, в конце исследования, а также в течение 3 мес после прекращения их употребления. В результате данного исследования сделаны выводы, что прием дапоксетина приводит к умеренно лучшим результатам по данным оценки ИЛВЭ и удовлетворенности половым актом по сравнению с плацебо, но без долгосрочной выгоды для пациентов после прекращения его приема [21].

В США было проведено исследование, в котором было показано, что дапоксетин не имеет электрокардиографических эффектов в дозах 60, 120 и 240 мг [18].

В статье 2006 г. сообщается о препарате UK-390,957, подобном дапоксетину, который, также как и последний, используется «по требованию» и существенно увеличивает ИЛВЭ, эякуляторный контроль, сексуальную удовлетворенность и вызывает минимальные побочные эффекты [16].

Проводилось исследование, направленное на сравнение эффективности дапоксетина, пароксетина и плацебо при их ежедневном применении в течение 12 нед у лиц с ПЭ. Триста сорок мужчин без расстройств эрекции были рандомизированы в три группы: прием 60 мг дапоксетина (группа 1, n=115), прием 20 мг пароксетина (группа 2, n=113), прием плацебо (группа 3, n=112). Эффективность этого лечения оценивалась каждые 2 нед в течение лечения и в конце исследования. С этой целью использовались Международный индекс эректильной функции, оценивались ИЛВЭ и сексуальная удовлетворенность, определялось число коитусов в неделю, и устанавливались побочные эффекты препарата. В конце 12-недельного приема дапоксетина, пароксетина и плацебо среднее ИЛВЭ увеличилось с 38, 31 и 34 с до 179, 370 и 55 с, соответственно ($P=0,01$ в группе 1 и $P=0,001$ в группе 2). Значение сексуальной удовлетворенности по Международному индексу эректильной функции с 10, 11 и 11 достигло 14, 17 и 12 в конце 12-й нед лечения в группах 1, 2 и 3, соответственно ($P=0,03$ в группах 1 и 2). Среднее число половых актов увеличилось с 1,4, 1,3 и 1,3 до 2,2, 2,5 и 1,4 для дапоксетина, пароксетина и плацебо, соответственно ($P=0,04$ в группах 1 и 2). Процент побочных эффектов при употреблении дапоксетина и пароксетина был значительно выше

($P=0,04$ в группах 1 и 2) по сравнению с таковым в группе плацебо. Авторы исследования пришли к выводам, что пароксетин, кажется, обеспечивает значительно лучшие результаты (при оценке ИЛВЭ и удовлетворенности коитусом) по сравнению с дапоксетином, и каждое из этих лекарств хорошо переносится [20].

Juza Chen, П. А. Щеплев, Б. Р. Гвасалия и соавт. [7] в своей статье, опубликованной в 2005 г., сообщают, что еще в прошлом десятилетии начали проводиться клинические испытания кломипрамина и некоторых СИОЗС, которые неоднократно доказали эффективность этих препаратов в лечении ПЭ. По мере того, как с каждым годом число подобных исследований увеличивалось, возникало все больше разногласий в оценке эффективности того или иного медикаментозного средства. В 2004 г. большинство этих научных работ подверглось критической оценке Американской ассоциации урологов при создании руководства по фармакологическому лечению ПЭ. При оценке результатов различных исследований возникали ограничения, связанные с тремя основными позициями:

1. Отсутствие определенного стандарта в изучении ПЭ. Для оценки результатов в клинических испытаниях использовались разные определения, физиологические нормы и психометрические показатели.

2. Отсутствие стандарта в оценке испытанного пациентом возбуждения. Время эякуляции зависит от многих факторов, среди которых не последнее место занимают степень и характер испытанного возбуждения. Какой-то стимул может быть чрезмерен для одного мужчины, но не вызвать достаточного возбуждения у другого.

3. Недостаток последовательности и точности в измерениях времени наступления эякуляции; методологические различия, которые могут помешать сделать исследования объективными; отсутствие оценки общих параметров, касающихся удовлетворения пациента и его партнерши.

По мнению Американской ассоциации урологов, отмечают цитируемые авторы, основной целью лечения ПЭ должно стать удовлетворение пациента и его полового партнера. Поскольку ПЭ не опасно для жизни, первостепенное значение должно уделяться безопасности лечения.

ІНГІБИТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ В ТЕРАПІЇ ПЕРЕДЧАСНОЇ ЕЯКУЛЯЦІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Наведено результати багатьох досліджень, які переконливо свідчать, що антидепресанти з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну збільшують тривалість статевого акту у чоловіків. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2012. — № 4 (31). — С. 91-98).

G.S. Kocharyan

SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS IN THE TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION

Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education

The results of many studies are presented which testify that antidepressants from serotonin reuptake inhibitors group increase the duration of sexual intercourse in men. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2012. — № 4 (31). — P. 91-98).

Література

1. Кочарян Г. С. Расстройства эякуляции и их лечение. — Х.: Вид-во Віровець А. П. «Апостроф», 2012. — 328 с.
2. У Виагры появился серьезный конкурент — Дапоксетин! // <http://rekicen.ru/php/content.php?group=0&id=1664>
3. Akçıl T., Karakan T., Ayıldız A., Germiyanoplu C. Comparison of sertraline and citalopram for treatment of premature ejaculation // Urol J. — 2008. — 5 (1). — P. 41–45.
4. Arafa M., Shamloul R. A randomized study examining the effect of 3 SSRI on premature ejaculation using a validated questionnaire // Ther Clin Risk Manag. — 2007. — 3 (4). — P. 527–531.
5. Arafa M., Shamloul R. Efficacy of sertraline hydrochloride in treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study using a validated questionnaire // Int J Impot Res. — 2006. — 18 (6). — P. 534–538.
6. Buvat J., Tesfaye F., Rothman M., Rivas D. A., Giuliano F. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in 22 countries // Eur Urol. — 2009. — 55 (4). — P. 957–967.
7. Chen Juza, Щеплев П. А., Гвасалия Б. Р., Гарин Н. Н., Захарченко А.В. Консервативная терапия ускоренной эякуляции / Андрология и генитальная хирургия. — 2005. — №3. — С. 6–12.
8. Diagnosing and Treating Premature Ejaculation: An Expert Interview with Stanley E. Althof, PhD // <http://cme.medscape.com/viewarticle/492243>
9. Gengo R. J., Giuliano F., McKenna K. E. Monoaminergic transporter binding and inhibition profile of dapoxetine, a medication for the treatment of premature ejaculation // J Urol. — 2005. — 173 (4). — P. 239.
10. Giuliano F. A. Novel Treatment of Premature Ejaculation // European Urology Supplements. — 2007. — Vol. 6, Issue 13. — P. 780–786.
11. Hellstrom W. J. Emerging treatments for premature ejaculation: focus on dapoxetine // Neuropsychiatr Dis Treat. — 2009. — 5. — P. 37–46.
12. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. Stanley E. Althof, Ph.D., Carmita H. N. Abdo, M.D., Ph.D., John Dean, M.D., Geoff Hackett, M.D., Marita McCabe, Luca Incrocci, M.D., Emmanuelle Jannini, M.D., Kwangung Park, M.D., Sharon Parish, M.D., Hartmut Porst, M.D., David Rowland, Ph.D., Robert Segraves, M.D., Ph.D., Ira Sharlip, M.D., Chiara Simonelli, Ph.D., Hui Meng Tan, M.D. // <http://www.issm.info/v4/data/education/reference/PE%20Guidelines.pdf>
13. Kaufman J. M., Rosen R. C., Mudumbi R. V., Tesfaye F., Hashmonay R., Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial // BJU Int. — 2009. — 103 (5). — P. 651–658.
14. Livni E., Satterlee W., Robey R. L., Alt C. A., Van Meter E. E., Babich J. W. et al. Synthesis of [¹¹C]dapoxetine.HCl, a serotonin reuptake inhibitor: Biodistribution in rat and preliminary PET imaging in the monkey // Nucl Med Biol. — 1994. — 21. — P. 669–675.
15. McMahon C. G. Premature ejaculation // Indian Journal of Urology. — 2007. — 23 (2). — P. 97–108.
16. McMahon C. G., McMahon C. N., Leow L. J. New agents in the treatment of premature ejaculation // Neuropsychiatr Dis Treat. — 2006. — 2 (4). — P. 489–503.
17. McMahon C. G., Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies // J Urol. — 1999. — 161. — P. 1826–1830.
18. Modi N. B., Nath R., Staehr P., Gupta S. K., Aquilina J. W., Rivas D. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and electrocardiographic effects of dapoxetine and moxifloxacin compared with placebo in healthy adult male subjects // J Clin Pharmacol. — 2009. — 49 (6). — P. 634–642.
19. Pryor J. L., Althof S. E., Steidle C., Rosen R. C., Hellstrom W. J., Shabsigh R., Miloslavsky M., Kell S.; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials // Lancet. — 2006. — 368 (9539). — P. 929–937.
20. Safarinejad M. R. Comparison of dapoxetine versus paroxetine in patients with premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study // Clin Neuropharmacol. — 2006. — 29 (5). — P. 243–252.
21. Safarinejad M. R. Safety and efficacy of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study // Neuropsychopharmacology. — 2008. — 33 (11). — P. 1259–1265.
22. Salonia A., Rocchini L., Sacca A., Pellucchi F., Ferrari M., Carro U. D., Ribotto P., Gallina A., Zanni G., Deho F., Rigatti P., Montorsi F. Acceptance and Discontinuation Rate from Paroxetine Treatment in Patients with Lifelong Premature Ejaculation // J Sex Med. — 2009. — 6 (10). — P. 2868–2877.
23. Shabsigh R., Patrick D. L., Rowland D. L., Bull S. A., Tesfaye F., Rothman M. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine // BJU Int. — 2008. — 102 (7). — P. 824–828.
24. Sorbera L. A., Castaner J., Castaner R. M. Dapoxetine hydrochloride // Drugs Future. — 2004. — 29. — P. 1201–1205.
25. Waldinger M. D. Premature ejaculation: state of the art // Urol Clin North Am. — 2007. — 34 (4). — P. 591–599.
26. Waldinger M. D. The neurobiological approach to premature ejaculation // J Urol. — 2002. — 168. — P. 2359–2367.
27. Waldinger M. D. Towards evidenced based drug treatment research on premature ejaculation: A critical evaluation of methodology // J Impotence Res. — 2003. — 15. — P. 309–313.
28. Waldinger M. D., Berendsen H. H., Blok B. F., Olivier B., Holstege G. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: The involvement of the serotonergic system // Behav Brain Res. — 1998. — 92. — P. 111–118.
29. Waldinger M. D., Hengeveld M. W., Zwinderman A. H., Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline // J Clin Psychopharmacol. — 1998. — 18. — P. 274–281.
30. Waldinger M. D., Zwinderman A. H., Olivier B., Schweitzer D. H. The majority of men with lifelong premature ejaculation prefer daily drug treatment: an observation study in a consecutive group of Dutch men // J Sex Med. — 2007. — Vol. 4, Issue 4i. — P. 1028–1037.
31. Wang W. F., Chang L., Minhas S., Ralph D. J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of premature ejaculation // Chin Med J (Engl). — 2007. — 120 (11). — P. 1000–1006.
32. Wisard M., Audette N. [Premature ejaculation: pills or sexology?] [Article in French] // Rev Med Suisse. — 2008. — 4 (150). — P. 780–784.

Поступила в редакцию 11.09.2012