

# Терапия преждевременной эякуляции с использованием ингибиторов обратного захвата серотонина

**Г. С. Кочарян**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Приведены результаты многих исследований, которые убедительно свидетельствуют, что антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина увеличивают продолжительность полового акта у мужчин.**

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

В специальной литературе приведены 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 ПЭ подтверждается роль центральных серотонинергических механизмов регуляции. К ИОЗС, которые используют для лечения ПЭ, относятся сертралин (золофт), пароксетин, кломипрамин (торговые названия Анафранил, Клофранил), флуоксетин (Прозак), циталопрам, флувоксамин, эсциталопрам, буспирон, дапоксетин.

Обсуждая механизм действия ИОЗС, С.Г. McMahon [15] отмечает, что интравагинальное латентное время эякуляции (ИЛВЭ), представляющее собой промежуток времени от начала фрикций 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 определены 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 более 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 применяют «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 в случае 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 используют для лечения больных с психической патологией [8].

Тем не менее, не все обстоит столь однозначно. В специально проведенном исследовании изучали, 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 человек 71 (81%) предпочел 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 отношение к предпочтению ежедневного перорального использования лекарства. Аргументом, который часто выдвигают в пользу ежедневного медикаментозного лечения, является возможность спонтанно-

го секса, не привязанного к приему препарата за определенное время до сексуального контакта [30].

Проводили изучение отношения пациентов к приему пароксетина, а также устанавливали 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 года. 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. Ситуацию оценивали спустя 3 и 6 мес. Пациентов просили заполнить опросник, в котором называли 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 лечение. 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].

C.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 характерной 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) одином слепом (single-blinded) рандомизированном сравнительном клиническом испытании этих препаратов при ПЭ. Использовали валидизированный анкетный опросник. Пациенты были распределены в 3 группы: 1-я группа включала 33 мужчин, которые ежедневно получали 20 мг флуоксетина, 2-я группа – 37 мужчин, которые ежедневно получали 10 мг эсциталопрама, 3-я группа состояла из 30 мужчин, которые ежедневно получали 20 мг пароксетина. Все препараты в указанных дозах принимали рано утром. Длительность их приема 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 переносятся [4].

Также проводили 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 исключали мужчин с эректильной дисфункцией и тех, кто принимал медикаменты для лечения ПЭ. Оценку проводили с помощью индекса преждевременной эякуляции, определяемого при использовании опросника «The Index of Premature Ejaculation». Пациенты были слу-

чайным 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  $38,4 \pm 7,7$  г, а во второй –  $37,5 \pm 6,9$  ( $P=0,60$ ). После 8-недельного лечения индекс ПЭ определяли 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  $21,4 \pm 1,8$  и  $20,9 \pm 1,3$  у пациентов первой и второй группы ( $P=0,23$ ). После 8 нед лечения в первой и второй группах было отмечено существенное улучшение по данному индексу ( $39,8 \pm 1,4$ ;  $P<0,001$  и  $39,5 \pm 2,9$ ;  $P<0,001$ , 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 переносятся. На основании проведенного исследования авторы пришли к заключению, что циталопрам и сертралин безопасны и эффективны у пациентов с ПЭ.

Проводили изучение эффективности эсциталопрама в увеличении продолжительности полового акта у больных с РЭ. Было обследовано 276 женатых мужчин (средний возраст – 34,4 года), 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 авторы 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; AИPE). Сто сорок семь мужчин, страдающих ПЭ, были зарегистрированы в рандомизированном одином слепом перекрестном исследовании (a randomized single-blinded crossover study) по изучению воздействия сертралина гидрохлорида и плацебо. Пациентов рандомизированно разделили на 2 группы: 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 АИPE, после лечения сертралином. У 66 (66%) из 100 пациентов, за которыми наблюдали в дальнейшем, наступил рецидив ПЭ. На основании полученных результатов авторы отмечают хорошую переносимость и эффективность сертралина [5].

В таблице приведены названия антидепрессантов, используемых при ПЭ, и их дозы [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) можно использовать для ежедневного приема. Сообщается, что из приведенных препаратов пароксетин 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 пароксетин принимали 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 используют по требованию (за не-

Антидепрессанты в лечении ПЭ

Группа	Международное непатентованное название	Торговое название	Доза
Неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина	кломипрамин	Анафранил	20–25 мг в день или 25 мг за 4–24 ч до коитуса
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	флюоксетин	Прозак, Сарафем	5–20 мг в день
	пароксетин	Паксил	10, 20, 40 мг в день или 20 мг за 3–4 ч до коитуса
	сертралин	Золот	25–200 мг в день или 50 мг за 4–8 ч до коитуса
	буспирон	Буспар (Buspar)	10–50 мг за 4–6 ч до коитуса
	флювоксамин	Фаверин, Флоксифрал, Лювокс	10–50 мг за 4–6 ч до коитуса

которое 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 мужчин в Германии. По его утверждению, мужчины, страдающие ПЭ, могут принимать таблетку за час до полового акта, чтобы в четыре раза увеличить его продолжительность [2].

Дапоксетин является СИОЗС с коротким периодом полураспада, который специально разработан для лечения ПЭ. Его отличие от других препаратов, которые относятся 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-HT), норэпинефрина (norepinephrine; NE) и допамина (dopamine; DA) и ингибирует захват в следующем ранговом порядке:  $NE < 5\text{-HT} > DA$  [9].

Позитронно-эмиссионная томография головного мозга выявила существенное связывание меченного 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 лечения 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, включившем более 2600 пациентов с ПЭ, дапоксетин назначали 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 сообщили 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 приведенных 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% человек, а о головной боли – 5,9%. В группе лиц, принимающих дапоксетин в дозе 60 мг, о тошноте сообщили 20,1% человек, 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 проведено 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 ч 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 установлено, что дапоксетин значительно увеличил ИЛВЭ ( $p < 0,0001$ ; обе дозы по сравнению с плацебо). Среднее значение ИЛВЭ до начала приема ингредиентов – 0,90 (SD 0,47) мин, 0,92 (0,50) мин и 0,91 (0,48) мин, а в конце исследования (12-я неделя или заключительное посещение) – 1,75 (2,21) мин для плацебо, 2,78 (3,48) мин для 30 мг дапок-

сетина 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 участвовали более 6000 мужчин с ПЭ. В четырех исследованиях, в которых определяли 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 и соавторов [6] отмечается, что дапоксетин был разработан для лечения ПЭ по требованию, и предстоящие 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-фазное исследование в параллельных группах, осуществленное в 22 странах. В нем участвовали 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. IELT определяли с помощью прибора «Stopwatch». Также определяли профиль ПЭ (Premature Ejaculation Profile; PEP), клиническую глобальную импрессию (впечатление) 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-й и 24-й неделям ( $p < 0,001$ ). 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 исключали мужчин, которые не состояли в долговременных моногамных отношениях. Проведенное исследование свидетельствовало об эффективности дапоксетина и в основном о его хорошей переносимости в этой обширной популяции.

Проводили и другие исследования эффективности дапоксетина. В одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании участвовали 1238 мужчин в возрасте 18 лет и старше из США и Канады, которым в соответствии с DSM-IV был установлен 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-й и 63-й (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-й 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 до 54,3% среди тех, кто принимал дапоксетин, и до 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 об их незначительной выраженности, связанной с длительностью полового акта. Их число увеличилось до 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 оценивали эффективность дапоксетина в увеличении контроля над эякуляцией в двух 12-недельных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях. В общей сложности были обследованы 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 определяли с помощью секундомера с остановом (stopwatch-measured), составило 2 мин или меньше в 75% случаев или больше в течение 2-недельного периода, предшествовавшего 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 завершили 2341 человек. Данное исследование показало, что дапоксетин усиливает контроль над эякуляцией и увеличивает продолжительность полового акта [23].

В другом исследовании оценивали 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 назначали 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 результа-

там 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 установлено, что дапоксетин не имеет электрокардиографических эффектов в дозах 60, 120 и 240 мг [18].

В публикации 2006 г. сообщается о препарате UK-390,957, подобном дапоксетину, который, так же как и последний, используют по требованию и он существенно увеличивает ИЛВЭ, эякуляторный контроль, сексуальную удовлетворенность и вызывает минимальные побочные эффекты [16].

Проводили 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 на 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 оценивали каждые 2 нед в течение лечения и в конце исследования. С этой целью использовали Международный индекс эректильной функции, оценивали ИЛВЭ и сексуальную удовлетворенность, определяли число коитусов в неделю и устанавливали 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 недели 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 выводу, что пароксетин 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 соавторы [7] в своей статье, опубликованной в 2005 г., сообщают, что еще в прошлом десятилетии начали проводить 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 возникли ограничения, связанные с тремя основными позициями:

1. Отсутствие определенного стандарта в изучении ПЭ. Для оценки результатов в клинических испытаниях использовали 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 следует уделять безопасности лечения.

В заключение следует отметить, что, как свидетельствуют результаты многочисленных исследований, ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны в лечении пациентов с преждевременной эякуляцией.

### Терапія передчасної еякуляції з використанням інгібіторів зворотного захоплення серотоніну Г.С. Кочарян

Наведено результати багатьох досліджень, які переконливо свідчать, що антидепресанти з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну збільшують тривалість статевому акту у чоловіків.

**Ключові слова:** інгібітори зворотного захоплення серотоніну, чоловіки, передчасна еякуляція.

### Treatment of premature ejaculation by dint of serotonin reuptake inhibitors G.S. Kocharyan

The results of many studies are presented which testify that antidepressants from serotonin reuptake inhibitors group increase the duration of sexual intercourse in men.

**Key words:** serotonin reuptake inhibitors, men, premature ejaculation.

### Сведения об авторе

Кочарян Гарник Суменович – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58, E-mail: kochgs@ic.kharkov.ua.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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://reki-sen.ru/php/content.php?group=0&id=1664>
3. Акгы Т., Karakan Т., Ayyildiz А., Gerniyanoğlu С. 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 trans-

- porter 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, Ph.D., Chris G. McMahon, M.D., Raymond C. Rosen, Ph.D., Richard Sadovsky, M.D., Marcel D. Waldinger, M.D., Ph.D., Edgardo Becher, M.D., Gregory A. Broderick, M.D., Jacques Buvat, M.D., Irwin Goldstein, M.D., Amr I. El-Meliegy, M.D., Francois Giuliano, M.D., Ph.D. Wayne J.G. Hellstrom, M.D., Luca Incrocci, M.D., Emmanuelle Jannini, M.D., Kwangsung 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 [<sup>11</sup>C]dapoxetine.HCl, a serotonin re-uptake 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, randomized 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 of 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., Testaye 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., Zwiderman 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., Zwiderman 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.

Статья поступила в редакцию 18.02.2013