С.И. Гамидов, А.Ю. Попова, Т.В. Шатылко

**Оценка эффективности и безопасности дапоксетина (Дапоксетин-СЗ, производство НАО «Северная звезда», Россия) при первичной и вторичной формах преждевременной эякуляции**

Федеральное государственное бюджетное учреждение **«**Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение андрологии и урологии

 Преждевременная эякуляция – один из самых распространённых вариантов сексуальной дисфункции у мужчин. [Saitz & Serefoglu, 2016] На протяжении длительного времени урологи и сексологи пользовались различными критериями диагностики преждевременной эякуляции, но в конце концов Международным обществом сексуальной медицины было выработано единое определение для этого синдрома. [Serefoglu et al., 2014] Оно включает в себя следующие аспекты:

* Семяизвержение всегда или почти всегда происходит в течение 1 минуты после вагинальной пенетрации (первичная преждевременная эякуляция) *либо* наблюдается клинически значимое и беспокоящее пациента уменьшение латентного интервала, часто до 3 минут и менее (вторичная или приобретённая преждевременная эякуляция).
* Невозможность задержать эякуляцию всегда или почти всегда после вагинальной пенетрации.
* Негативные личностные последствия, такие как стресс, фрустрация и / или избегание сексуальной близости.

 В качестве симптоматической терапии преждевременной эякуляции применяется по требованию дапоксетина гидрохлорид. Он относится к классу лекарственных препаратов, называемых селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, которые чаще всего применяются в лечении депрессии. Некоторые препараты этого класса применяются off-label для терапии преждевременного семяизвержения. [Hellstrom, 2009; Waldinger et al., 2004] Они обладают менее благоприятным фармакологическим профилем по сравнению с дапоксетином, который был разработан конкретно для коррекции сексуальных нарушений. Фармакокинетические свойства этой молекулы позволяют минимизировать риск нежелательных явлений и делают возможным приём по требованию. [Feige et al., 2011; Thyssen et al., 2010] В нескольких исследованиях оценивалась эффективность дапоксетина по сравнению с плацебо или другими лекарственными препаратами, в том числе с классическими ингибиторами обратного захвата серотонина. [Li et al., 2018; McMahon et al., 2010] Учитывая то, что патогенез первичной и вторичной преждевременной эякуляции значительно различается, можно ожидать разной эффективности дапоксетина в зависимости от вида этого состояния.

 *Цель исследования:* сравнительная оценка эффективности и безопасности применения дапоксетина (Дапоксетин-СЗ, производство НАО «Северная звезда», Россия) при первичной и вторичной преждевременной эякуляции.

 *Материалы и методы*

В исследование вошли 60 пациентов с преждевременной эякуляцией. В зависимости от формы преждевременной эякуляции они были разделены на две группы:

* Группа 1: пациенты с первичной преждевременной эякуляцией (27 пациентов).
* Группа 2: пациенты с вторичной преждевременной эякуляцией (33 пациента).

 После прохождения обследования, для исключения причин преждевременной эякуляции, для которых доступно этиотропное лечение (инфекции добавочных половых желёз, заболевания щитовидной железы и др.), а также других состояний, способных затруднить участие пациента в исследовании (гипогонадизм, эректильная дисфункция и т.д.), пациенту рекомендовали приём дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) по 30 мг за 1 час до полового акта. Контрольный визит назначался на день 30 после выдачи препарата.

 Основными оцениваемыми результатами исследования были продолжительность вагинального полового акта (ПВПА) и показатель опросника «Premature ejaculation diagnostic tool» (PEDT).

 ПВПА – срок от пенетрации до эякуляции, измеряемый пациентом с помощью секундомера. ПВПА измерялся трижды перед выдачей препарата Дапоксетин-СЗ, медиана этих измерений интерпретировалась как начальное значение. Конечное значение ПВПА определялось как медиана трёх последних измерений перед выходом пациента из исследования. Значимость различий между начальными и конечными значениями ПВПА оценивалась с помощью теста Уилкоксона.

 Анкета PEDT заполнялась пациентами непосредственно перед выдачей препарата Дапоксетин-СЗ и через 30 дней от начала исследования. Значимость различий между начальными и конечными значениями ПВПА оценивалась с помощью теста Уилкоксона.

 В группах 1 и 2 оценивалась доля пациентов с неполным ответом на симптоматическую терапию дапоксетином. Под неполным ответом понимали ситуацию, когда на фоне терапии показатель ПВПА оставался менее 2 минут и / или сумма баллов по опроснику PEDT составляла 11 и более. Доля пациентов с неполным ответом на терапию сравнивалась с помощью теста хи-квадрат.

 *Результаты*

Медиана показателя ПВПА среди всех пациентов до начала терапии составила 63 секунды (межквартильный интервал: 28.75-94). Через месяц после начала терапии этот показатель составил 119 секунд (межквартильный интервал: 58.75-321.75).

 Медиана суммы баллов по опроснику PEDT составила 16 (межквартильный интервал: 13-19). Через месяц после начала терапии она составила 7 (межквартильный интервал: 4-12).

 Результаты сравнения эффективности терапии в группах 1 и 2 представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Параметр* | *ПВПА* | *PEDT* |
| *Временная точка* | *1* | *2* | *1* | *2* |
| Максимум | 118 | 587 | 20 | 17 |
| 3-й квартиль | 87,5 | 127,5 | 18,5 | 12 |
| Медиана | 57 | 83 | 15 | 7 |
| 1-й квартиль | 16,5 | 42,5 | 12,5 | 2,5 |
| Минимум | 7 | 22 | 11 | 0 |
| p | 0,02088 | < 0.00001 |

Таблица 1 – Оценка эффективности терапии дапоксетином (Дапоксетин-СЗ) в группе пациентов с первичной преждевременной эякуляцией

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Параметр* | *ПВПА* | *PEDT* |
| *Временная точка* | *1* | *2* | *1* | *2* |
| Максимум | 114 | 592 | 20 | 16 |
| 3-й квартиль | 101 | 367 | 19 | 12 |
| Медиана | 70 | 173 | 16 | 7 |
| 1-й квартиль | 39 | 82 | 13 | 5 |
| Минимум | 12 | 25 | 11 | 0 |
| p | < 0.00001 | < 0.00001 |

Таблица 2 – Оценка эффективности терапии дапоксетином (Дапоксетин-СЗ) в группе пациентов с вторичной преждевременной эякуляцией

 Несмотря на хорошую общую динамику по показателю продолжительности вагинального полового акта и анкетным данным, в группе 1 неполный ответ на терапию отмечался у 66.7% пациентов. В группе 2 неполный ответ отмечался у 39.4% пациентов. Разница между группами по этому показателю оказалась статистически значимой (p = 0.035456).

 *Обсуждение*

 Эффективность симптоматической терапии дапоксетином не вызывает сомнений, так как она была неоднократно продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях по преждевременной эякуляции. [Li et al., 2018] Однако, очевидно, что ни один препарат не подходит на роль «волшебной таблетки», раз и навсегда решающей проблему эякуляторных нарушений у мужчин. Пока неизвестно, какой контингент пациентов является оптимальным для терапии дапоксетином. Для разработки дифференцированного подхода к терапии преждевременной эякуляции необходимо разобраться в том, у какой категории больных лучше работают те или иные методы лечения. Учитывая то, что ингибиторы обратного захвата серотонина влияют преимущественно на центральные механизмы регуляции эякуляторного рефлекса, их эффективность при первичной и вторичной преждевременной эякуляции может быть неодинаковой. Например, считается что первичная преждевременная эякуляция может быть связана с избыточной чувствительностью головки полового члена, при которой патогенетически более обосновано применение местных анестетиков. [Chen et al., 2018]

 Обобщённый анализ двух исследований Porst et al. показал, что не было разницы в способности контролировать эякуляцию на фоне приёма дапоксетина между пациентами с первичной и вторичной преждевременной эякуляцией. [Porst et al., 2010] О хорошем уровне контроля эякуляторного рефлекса до начала терапии сообщали 0.5% и 1% пациентов в группе первичной и вторичной преждевременной эякуляции соответственно. К концу исследования среди пациентов, принимавших по 30 мг дапоксетина, этот показатель составил 29% и 32% соответственно. В той же работе была продемонстрирована одинаковая степень удовлетворённости половым актом при приёме дапоксетина у этих категорий пациентов, достигавшая 40% и 38% соответственно. То же самое касалось персонального стресса и межличностных отношений в паре. Однако, по показателю ПВПА отмечалась несколько большая эффективность в группе пациентов с приобретённой (вторичной) преждевременной эякуляцией, несмотря на то, что это не отражается на субъективной оценке результатов лечения пациентами. В нашем исследовании также отмечалась тенденция к неполному ответу на терапию в группе первичной преждевременной эякуляции, но результаты опросника PEDT показали, что это в целом не отражается на удовлетворённости пациентов.

 Исследование Balci et al. также демонстрирует эффективность ингибиторов обратного захвата серотонина при первичной преждевременной эякуляции, но она не сравнивается с эффективностью препаратов у пациентов с приобретённой форме. [Balci et al., 2019] В работе Balci et al. дапоксетин более эффективен, чем остальные препараты этого класса. С другой стороны, в статье Sahan et al. указывается, что постоянный приём сертралина может быть более эффективной тактикой при первичной преждевременной эякуляции по сравнению с сертралином по требованию, дапоксетином по требованию и постоянным приёмом дапоксетина. [Sahan et al., 2020] Подобные противоречия, вероятно, указывают на то, что первичная преждевременная эякуляция является состоянием с гетерогенной этиологией и не до конца понятным патогенезом. Исследование Kati & Ay демонстрирует, что на фоне приёма дапоксетина меняются характеристики вызванного симпатического потенциала с кожи полового члена. [Kati & Ay, 2018] Следовательно, ингибиторы обратного захвата серотонина, вопреки распространённому мнению, могут влиять не только на центральные механизмы эякуляторного контроля, но и, в какой-то степени, на периферическую чувствительность. Alghobary et al. наглядно показали, что первичная преждевременная эякуляция часто связана с повышенной чувствительностью полового члена: в их исследовании топическое нанесение анестетика оказалось более эффективным, чем дапоксетин. [Alghobary et al., 2020] Для окончательного выяснения механизмов патогенеза преждевременной эякуляции могут потребоваться годы фундаментальных и клинических исследований, но уже сейчас достоверно известно, что дапоксетин по требованию в качестве симптоматической терапии эффективен как при первичной, так и при приобретённой формах этого состояния. Несмотря на то, что его эффективность может быть неодинаковой в зависимости от индивидуальных особенностей пациента, эти различия представляются незначительными с клинической точки зрения.

 *Заключение*

 Симптоматическая терапия Дапоксетин-СЗ (НАО «Северная звезда», Россия) положительно влияет на продолжительность вагинального полового акта и удовлетворённость пациентов как при первичной, так и при вторичной преждевременной эякуляции. Тем не менее, при приобретённых формах преждевременной эякуляции у пациентов чаще наблюдается полный ответ на терапию, проявляющийся в увеличении медианы продолжительности полового акта более 2 минут и устранении субъективных проявлений сексуальной дисфункции по данным опросника PEDT. Это может быть связано с характерными различиями патогенеза первичной и вторичной преждевременной эякуляции.

<https://tau.amegroups.com/article/view/10575/11762>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848805/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19557098/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15298071/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21085116/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20097934/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284992/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20540653/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405168/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20412423/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482028/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113277/>

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952430/