ОТЧЁТ

**по результатам постмаркетингового исследования по сперматологической токсичности дапоксетина (Дапоксетин-СЗ производства НАО «Северная звезда», Россия) у пациентов с преждевременной эякуляцией, стремящихся к реализации репродуктивной функции**

*Исполнители:*

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, руководитель отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова

Попова Алина Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-уролог отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова

**Общие данные**

В исследование вошли 40 пациентов, возраст которых составил от 18 до 40 лет. Медиана возраста в группе пациентов, принимавших Дапоксетин-СЗ по требованию, составила 29 лет (межквартильный интервал [МКР]: 23-35), в контрольной группе – 30 лет (МКР: 27-34.75).

Медиана кумулятивной дозы Дапоксетина-СЗ, принятой пациентами за 1 месяц исследования, составила 345 мг (МКР: 270-420).

**Клиническая эффективность**

Динамика показателей клинической эффективности (продолжительность вагинального полового акта [ПВПА], результаты опросника МИЭФ) в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ, производства НАО «Северная звезда»), представлена в таблице 1. В таблице 2 продемонстрированы результаты сравнения аналогичных показателей в начале и в конце исследования в контрольной группе. Статистическая значимость оценивалась с помощью теста Уилкоксона.

В таблице 3 представлены результаты сравнения показателей клинической эффективности в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), и контрольной группе. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| ПВПА (с) | 40  [30-82.5] | 295 [252.5-452.5] | < 0.001 |
| МИЭФ: домен эректильной функции | 28.5  [27-30] | 26.5  [25-29] | 0.073 |
| МИЭФ: домен оргазмической функции | 10  [10-10] | 10  [10-10] | – |
| МИЭФ: домен полового влечения | 8  [8-9] | 9  [9-10] | 0.033 |
| МИЭФ: домен удовлетворённости половым актом | 7  [4.75-10] | 12  [10-13.25] | < 0.001 |
| МИЭФ: домен общей удовлетворённости | 4  [3.75-6] | 9  [8-9.25] | < 0.001 |
| Сумма баллов МИЭФ | 58  [56-61.25] | 66.5 [64.75-69] | < 0.001 |

Таблица 1 – Клиническая эффективность дапоксетина

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| ПВПА (с) | 60  [47.5-110] | 55  [27.5-80] | 0.161 |
| МИЭФ: домен эректильной функции | 29  [27.5-30] | 25  [24.75-28] | 0.003 |
| МИЭФ: домен оргазмической функции | 10  [10-10] | 10  [10-10] | – |
| МИЭФ: домен полового влечения | 9  [7.75-9.25] | 8  [5.75-9] | 0.039 |
| МИЭФ: домен удовлетворённости половым актом | 9.5  [8.5-12] | 8.5  [8-11] | 0.968 |
| МИЭФ: домен общей удовлетворённости | 4.5  [3-6] | 4  [3-5.25] | 0.569 |
| Сумма баллов МИЭФ | 61  [57.75-64] | 57  [53.75-60.25] | 0.169 |

Таблица 2 – Динамика сексуальной функции в контрольной группе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Дапоксетин-СЗ* | *Контроль* | *p* |
| ПВПА (с) | 295 [252.5-452.5] | 55  [27.5-80] | < 0.001 |
| МИЭФ: домен эректильной функции | 26.5  [25-29] | 25  [24.75-28] | 0.077 |
| МИЭФ: домен оргазмической функции | 10  [10-10] | 10  [10-10] | – |
| МИЭФ: домен полового влечения | 9  [9-10] | 8  [5.75-9] | 0.001 |
| МИЭФ: домен удовлетворённости половым актом | 12  [10-13.25] | 8.5  [8-11] | < 0.001 |
| МИЭФ: домен общей удовлетворённости | 9  [8-9.25] | 4  [3-5.25] | < 0.001 |
| Сумма баллов МИЭФ | 66.5 [64.75-69] | 57  [53.75-60.25] | < 0.001 |

Таблица 3 – Сравнение итоговых показателей клинической эффективности в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), и контрольной группе

**Показатели спермограммы**

Динамика базовых показателей спермограммы в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), показана в таблице 4. Динамика базовых показателей спермограммы в контрольной группе показана в таблице 5. Статистическая значимость оценивалась с помощью теста Уилкоксона.

Результаты сравнения показателей спермограммы в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), и контрольной группе показаны в таблице 6. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| Объём эякулята (мл) | 3.15  [2.5-4] | 2.55 [2.175-3.975] | 0.503 |
| Концентрация сперматозоидов (млн/мл) | 66 [26.75-86.5] | 61.5 [26.75-91] | 0.516 |
| Количество сперматозоидов (млн) | 176.6 [111.9-268.9] | 170.75 [63.5-251.2] | 0.944 |
| Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%) | 49  [33-52.25] | 57  [48-65.5] | < 0.001 |
| Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн) | 86.9 [40.3-107.4] | 86.9  [48.2-159] | 0.156 |
| Доля подвижных сперматозоидов (%) | 52 [39.5-61.25] | 62  [52.75-73.25] | < 0.001 |
| Количество подвижных сперматозоидов (млн) | 92 [41.9-129.7] | 100 [49.8-172.9] | 0.101 |
| Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%) | 2  [1-4] | 3  [2.75-4] | 0.197 |

Таблица 4 – Динамика показателей спермограммы на фоне приёма дапоксетина (Дапоксетин-СЗ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| Объём эякулята (мл) | 3.45  [2.6-4.2] | 3.45 [2.275-4.25] | 0.548 |
| Концентрация сперматозоидов (млн/мл) | 72.5  [43-82.75] | 67  [35.75-81.25] | 0.401 |
| Количество сперматозоидов (млн) | 191.25 [119.2-261.5] | 189.95 [104.2-309.3] | 0.849 |
| Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%) | 56.5  [39.75-70.25] | 55  [33-68] | 0.322 |
| Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн) | 107.6 [54.8-146.5] | 92.4  [41.1-179.1] | 0.575 |
| Доля подвижных сперматозоидов (%) | 61.5 [43-78.25] | 59  [39.5-68] | 0.406 |
| Количество подвижных сперматозоидов (млн) | 124.2 [56.8-129.7] | 100.9 [42.8-194.3] | 0.503 |
| Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%) | 3.5  [2.75-4] | 3  [2-4] | 0.779 |

Таблица 5 – Динамика показателей спермограммы в контрольной группе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Дапоксетин-СЗ* | *Контроль* | *p* |
| Объём эякулята (мл) | 2.55 [2.175-3.975] | 3.45 [2.275-4.25] | 0.548 |
| Концентрация сперматозоидов (млн/мл) | 61.5 [26.75-91] | 67  [35.75-81.25] | 0.818 |
| Количество сперматозоидов (млн) | 170.75 [63.5-251.2] | 189.95 [104.2-309.3] | 0.509 |
| Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов (%) | 57  [48-65.5] | 55  [33-68] | 0.617 |
| Количество прогрессивно подвижных сперматозоидов (млн) | 86.9  [48.2-159] | 92.4  [41.1-179.1] | 0.881 |
| Доля подвижных сперматозоидов (%) | 62  [52.75-73.25] | 59  [39.5-68] | 0.562 |
| Количество подвижных сперматозоидов (млн) | 100 [49.8-172.9] | 100.9 [42.8-194.3] | 0.818 |
| Доля морфологически нормальных сперматозоидов (%) | 3  [2.75-4] | 3  [2-4] | 0.81 |

Таблица 6 – Сравнение итоговых показателей спермограммы в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), и контрольной группе

**Эндокринный профиль**

Динамика гормональных показателей в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), показана в таблице 7. Динамика уровней половых гормонов в контрольной группе показана в таблице 8. Статистическая значимость оценивалась с помощью теста Уилкоксона.

Результаты сравнения показателей спермограммы в группе пациентов, принимавших дапоксетин (Дапоксетин-СЗ), и контрольной группе показаны в таблице 9. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| Тестостерон (нмоль/л) | 19.7  [16.1-26] | 19.1 [15.4-22.5] | 0.061 |
| Эстрадиол (пмоль/л) | 119 [84.75-147.5] | 131.5 [83.25-151.2] | 0.749 |
| T / E2 | 0.192 [0.144-0.232] | 0.146 [0.112-0.224] | 0.037 |
| Пролактин (мкМЕ/мл) | 204.5  [149.5-245.7] | 244.5  [197-315.5] | 0.057 |
| ЛГ (МЕ/л) | 3.4 [2.35-4.45] | 3.55  [2.25-4.325] | 0.562 |
| ФСГ (МЕ/л) | 2.7 [2.175-3.35] | 2.6  [2.15-3] | 0.645 |
| Ингибин B (пг/мл) | 211.5 [159.5-233.5] | 225.5  [196.7-265] | 0.39 |

Таблица 7 – Динамика уровней половых гормонов на фоне приёма дапоксетина (Дапоксетин-СЗ)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Визит 1* | *Визит 2* | *p* |
| Тестостерон (нмоль/л) | 19.5  [16.9-29] | 21.5 [18.6-27.7] | 0.849 |
| Эстрадиол (пмоль/л) | 107 [88-114.7] | 122.5 [88-151.5] | 0.136 |
| T / E2 | 0.196 [0.165-0.248] | 0.171 [0.128-0.291] | 0.503 |
| Пролактин (мкМЕ/мл) | 236  [149-269.5] | 203  [165-277.25] | 0.849 |
| ЛГ (МЕ/л) | 2.75 [1.975-3.7] | 2.65  [2-3.675] | 0.952 |
| ФСГ (МЕ/л) | 2.15 [1.775-3.725] | 2.55  [1.875-3.15] | 0.857 |
| Ингибин B (пг/мл) | 219  [148.5-246] | 214.5  [170-229.75] | 0.653 |

Таблица 8 – Динамика уровней половых гормонов в контрольной группе

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *Дапоксетин-СЗ* | *Контроль* | *p* |
| Тестостерон (нмоль/л) | 19.1 [15.4-22.5] | 21.5 [18.6-27.7] | 0.082 |
| Эстрадиол (пмоль/л) | 131.5 [83.25-151.2] | 122.5 [88-151.5] | 0.976 |
| T / E2 | 0.146 [0.112-0.224] | 0.171 [0.128-0.291] | 0.298 |
| Пролактин (мкМЕ/мл) | 244.5  [197-315.5] | 203  [165-277.25] | 0.091 |
| ЛГ (МЕ/л) | 3.55  [2.25-4.325] | 2.65  [2-3.675] | 0.447 |
| ФСГ (МЕ/л) | 2.6  [2.15-3] | 2.55  [1.875-3.15] | 0.96 |
| Ингибин B (пг/мл) | 225.5  [196.7-265] | 214.5  [170-229.75] | 0.183 |

Таблица 9 – Сравнение гормонального профиля в группе пациентов, принимавших дапоксетин, и контрольной группе

**Оценка дозозависимого влияния дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) на показатели спермограммы и гормонального профиля**

Для оценки дозозависимого эффекта дапоксетина медианы и межквартильные интервалы показателей спермограммы и половых гормонов были подсчитаны для разных терцилей по кумулятивной дозе препарата за весь период исследования. К первому терцилю были отнесены пациенты, суммарно принявшие менее 300 мг дапоксетина, а к третьему терцилю – принявшие более 400 мг дапоксетина.

На рисунках 1 и 2 продемонстрированы показатели общего количества подвижных сперматозоидов в эякуляте и общего количества прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте соответственно. На рисунках 3 и 4 представлены уровни основных репродуктивных гормонов (тестостерон и ФСГ соответственно).

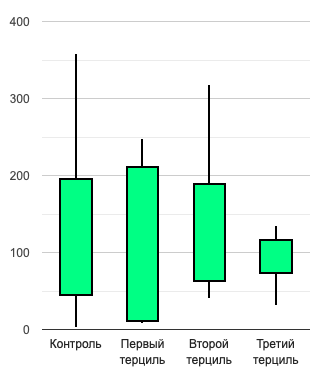


Рисунок 1 – Оценка потенциального дозозависимого влияния дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) на общее количество подвижных сперматозоидов в эякуляте

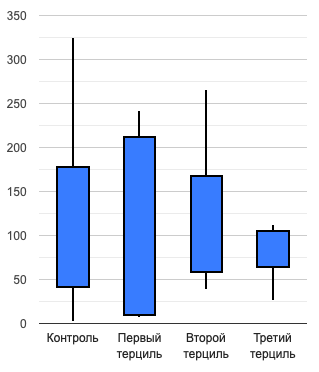


Рисунок 2 – Оценка потенциального дозозависимого влияния дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) на общее количество прогрессивно подвижных сперматозоидов в эякуляте

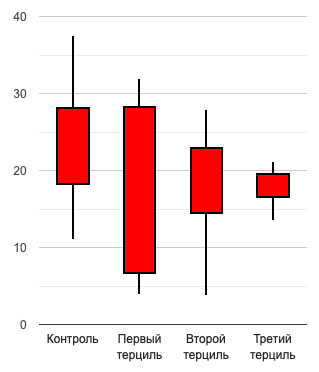


Рисунок 3 – Оценка потенциального дозозависимого влияния дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) на уровень тестостерона в сыворотке крови

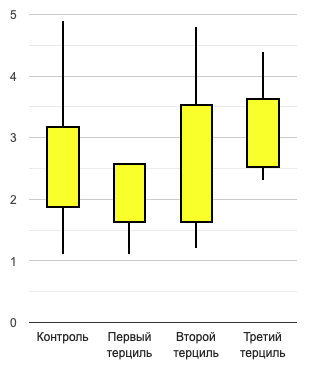


Рисунок 4 – Оценка потенциального дозозависимого влияния дапоксетина (Дапоксетин-СЗ) на уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови

Явных тенденций по различиям в спермиологических и эндокринных показателях между терцилями, выделенными по кумулятивной дозе дапоксетина (Дапоксетин-СЗ производства НАО «Северная звезда»), отмечено не было. Однако, для получения более точных данных требуется проведение исследований с большим объёмом выборки.

**Заключение**

**Приём дапоксетина (Дапоксетин-СЗ, производства НАО «Северная звезда») по требованию приводил к статистически значимому увеличению продолжительности полового акта и повышению степени удовлетворённости половой жизнью, не оказывая при этом негативного влияния на уровень половых гормонов и показатели спермограммы.**