



# Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина в лечении преждевременного семяизвержения

Н.Д. Ахвледиани, Н.Д. Новичков

Адрес для переписки: Ника Джумберович Ахвледиани, nikandro@mail.ru

Рассматриваются возможности лечения преждевременного семяизвержения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Долгое время эти препараты применялись *off-label* (по незарегистрированным показаниям). В 1998 г. был разработан дапоксетин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, предназначенный для лечения всех форм преждевременной эякуляции. Дапоксетин позволяет увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения до 3–3,5 раз, не вызывая серьезных побочных эффектов.

Первый официальный препарат дапоксетина Примаксетин® появился на российском фармацевтическом рынке осенью 2017 г., что открыло широкие перспективы в медикаментозном лечении пациентов, страдающих первичным и вторичным преждевременным семяизвержением.

**Ключевые слова:** преждевременное семяизвержение, примаксетин, дапоксетин, эффективность, безопасность

## Эпидемиология

Преждевременная эякуляция – часто встречающееся сексуальное нарушение. Эпидемиологические данные позволяют предположить существенную распространенность ускоренной эякуляции в мужской популяции, варьирующуюся в зависимости от национальной принадлежности [1]. По данным различных исследований, с преждевременной эякуляцией сталкиваются 20–40% взрослого

мужского населения [2]. Высокая распространенность, а также отсутствие единых критериев диагностики и стандартов лечения обуславливают возросший интерес специалистов к данной проблеме.

## Определение

Существуют несколько определений преждевременного семяизвержения. В Европейских клинических рекомендациях по

урологии за 2017 г. выделяют следующие критерии преждевременной эякуляции:

- ✓ эякуляция, наступающая до пенистрации или приблизительно через минуту (при первичной преждевременной эякуляции);
- ✓ клинически значимое уменьшение продолжительности полового акта до трех минут и менее (при приобретенной преждевременной эякуляции);
- ✓ невозможность контроля семяизвержения;
- ✓ психологический дискомфорт ввиду имеющегося эякуляторного нарушения и межличностные конфликты в паре [3].

Основываясь на данных проспективного исследования, проведенного на территории РФ, впервые сформулировано определение ускоренной эякуляции, а также ее разновидностей. Преждевременным считается семяизвержение, возникающее постоянно или периодически без должного контроля над ним до введения полового члена во влагалище (*ejaculatio ante portas*) или менее чем через две минуты после интроекции (*ejaculatio praesox*), что сопровождается обеспокоенностью мужчины состоянием эякуляторной функции, сек-



суальной неудовлетворенностью партнерши и межличностными конфликтами в паре. Первичная преждевременная эякуляция констатируется при возникновении нарушения с момента сексуального дебюта. Вторичная преждевременная эякуляция диагностируется в случае анамнестического указания на период половой жизни с нормальной продолжительностью коитуса [4].

### Патогенез

Преждевременное семяизвержение – патология, носящая полиэтиологический характер. Так, согласно нейробиологической теории, одной из причин возникновения первичной ускоренной эякуляции служит дисрегуляция церебрального серотонина. Среди возможных причин первичной преждевременной эякуляции отмечают также анатомические особенности, например короткую уздечку полового члена. Повышенная чувствительность головки полового члена также может привести к возникновению первичной формы патологии. Вторичную (приобретенную) форму преждевременной эякуляции специалисты ассоциируют с заболеванием, развившимся на фоне других патологий. Так, у 56% пациентов с преждевременной эякуляцией патологию обуславливает хронический простатит в анамнезе. Эректильная дисфункция в 25–30% случаев может сопровождаться преждевременным семяизвержением.

### Диагностика

Согласно современным клиническим рекомендациям Европейской ассоциации урологов, диагностику следует начинать с выявления анатомических особенностей, которые могут быть причиной заболевания. Применение опросников в рутинной клинической практике позволяет облегчить постановку точного диагноза. Отечественным урологам доступен валидированный опросник «КриПС», который дает возможность оценить отсут-

Таблица 1. Ключевые рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению преждевременного семяизвержения (2017)

Рекомендация	Уровень доказательности	Степень рекомендованности
Эректильная дисфункция и другие сексуальные нарушения или инфекции мочеполовой системы следует лечить в первую очередь	2a	B
Фармакотерапию следует использовать в качестве первой линии лечения первичной преждевременной эякуляции	1a	A
Местные анестетики являются реальной альтернативой оральным селективным ингибиторам обратного захвата серотонина	1b	A
Трамадол можно использовать по требованию в качестве альтернативы селективным ингибиторам обратного захвата серотонина	2a	B
Ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа не следует применять у пациентов с преждевременным семяизвержением без эректильной дисфункции	3	C
Поведенческую терапию в комбинации с фармакологическим лечением следует использовать при приобретенной преждевременной эякуляции	3	C

Таблица 2. Доза и эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при преждевременном семяизвержении

Препарат	Доза		Эффективность	
	постоянный прием	прием по требованию	постоянный прием	прием по требованию
Кломипрамин	25–50 г/сут	25 мг за 4–24 часа до коитуса	↑ ВИЗС до 6 раз	↑ ВИЗС до 4 раз
Флуоксетин	5–20 мг/сут	–	↑ ВИЗС до 5 раз	–
Сертралин	20–200 мг/сут	50 мг за 4–8 часов до коитуса	↑ ВИЗС до 5 раз	↑ ВИЗС до 4 раз
Пароксетин	10–40 мг/сут	20 мг за 3–4 часа до коитуса	↑ ВИЗС до 11,6 раза	↑ ВИЗС до 1,4 раза

Примечание. ВИЗС – время интравагинальной задержки семяизвержения.

ствие или наличие ускоренной эякуляции. Данный опросник отличается высокой чувствительностью и специфичностью, а точность полученных данных превышает 93% [4].

### Лечение

Лечение пациентов, страдающих преждевременной эякуляцией, следует начинать с коррекции возможных сочетанных патологий, которые могли послужить причиной развития преждевременного семяизвержения. По мнению европейских коллег, в качестве первой линии лечения больных с преждевременной эякуляцией

Быстрая реабсорбция (время достижения пиковой концентрации в крови – 1,5 часа) и экскреция (95%-й клиренс через 24 часа) – два основных отличительных фармакологических свойства дапоксетина, которые позволяют безопасно назначать препарат пациентам, страдающим всеми формами преждевременной эякуляции

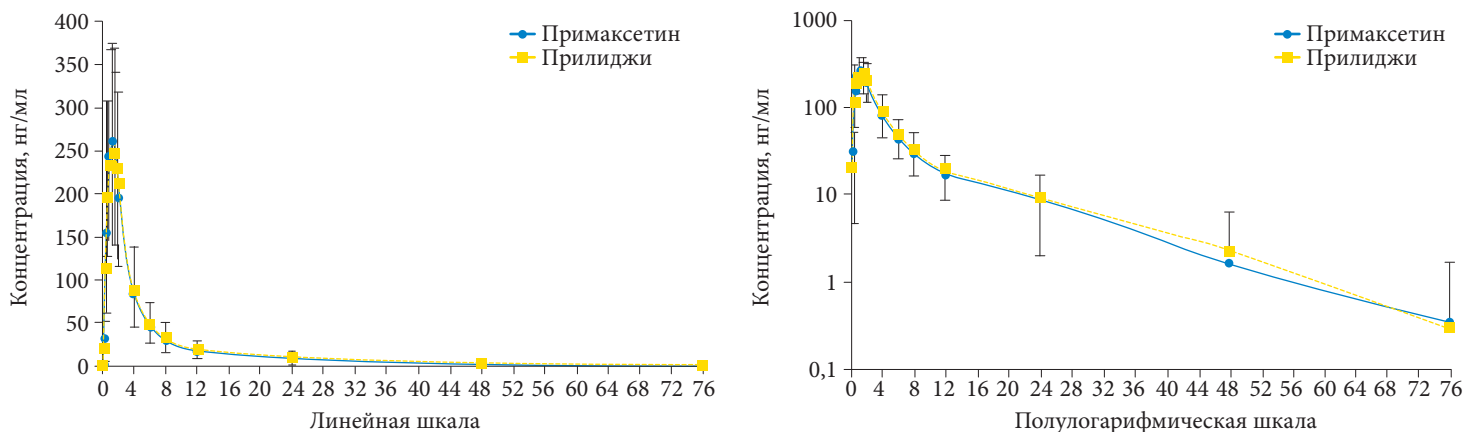


Рис. 1. Динамика концентрации Примаксетина и Прилиджи в плазме

следует проводить медикаментозную терапию (табл. 1).

В 1973 г. впервые описано влияние на преждевременную эякуляцию кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта, который обладал мощнейшей способностью блокировать обратный нейрональный захват серотониновых рецепторов. Автором и первопроходцем стал Н. Eaton, успешно применявший антидепрессанты в лечении пациентов с преждевременной эякуляцией.

В 1990-х гг. появились антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые off-label (по незарегистрированным показаниям) стали использовать при преждевременном семяизвержении

(табл. 2). Хотя есть рекомендации по назначению данных препаратов как курсом, так и в постоянном режиме, специалистам необходимо учитывать, что закон № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» от 21 ноября 2011 г. ограничивает применение лекарственных препаратов по не описанным в инструкциях показаниям. Нанесение вреда здоровью при подобном назначении может повлечь за собой не только административную, но и уголовную ответственность медицинского работника. Это обусловлено подтвержденной повышенной вероятностью суицидальных тенденций при отмене селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и свидетельствует о большом риске назначения препаратов этой группы больным в молодом возрасте, не страдающим депрессией. В 1998 г. фармаколог компании «Эли Лилли» Д. Вонг разработал селективный ингибитор обратного захвата серотонина дапоксетин для коррекции преждевременной эякуляции. В 2004 г. права на продажу оригинального препарата (Прилиджи) приобрела компания Johnson&Johnson. Официально дапоксетин применяется в 50 странах мира для лечения преждевременного семяизвержения. В 2013 г. Прилиджи зарегистрирован в России, но так и не поступил в продажу до окончания патентной защиты. В 2016 г. в России прошел регистрацию официальный дженерик

дапоксетина – Примаксетин® (АО ФП «Оболенское»). Фармакологические свойства препарата были подтверждены исследованием биоэквивалентности (рис. 1). С осени 2017 г. он поступил в продажу в аптечные сети России.

Быстрая реабсорбция (время достижения пиковой концентрации в крови – 1,5 часа) и экскреция (95%-й клиренс через 24 часа) – два основных отличительных фармакологических свойства препарата, которые позволяют безопасно назначать дапоксетин пациентам, страдающим всеми формами преждевременной эякуляции (рис. 2). Эти свойства обусловлены нафтильным компонентом, который содержится в препарате [5]. Стоит отметить, что препарат входит в список Б и может быть официально выписан врачом-урологом пациентам в возрасте от 18 до 64 лет.

В 2006 г. впервые было осуществлено научное наблюдение, направленное на более детальное изучение действия дапоксетина [5]. Исследование было достаточно масштабным, в нем принял участие 2351 пациент. Рандомизация осуществлялась по трем группам: плацебо (n=787), дапоксетин 30 (n=801) и 60 мг (n=763). Срок наблюдения составил 12 недель. Режим приема – по требованию за один – три часа до предполагаемого коитуса.

J.L. Pryor и соавт. в рамках 12-недельного двойного слепо-

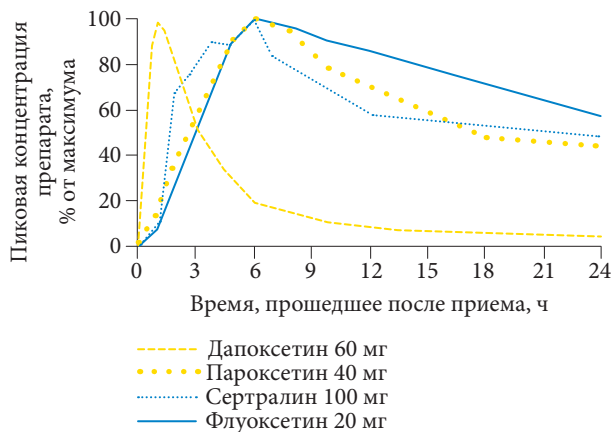


Рис. 2. Фармакокинетика дапоксетина в сравнении с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина при однократном применении



го плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности дапоксетина в дозировке 30 и 60 мг отмечали преимущество лекарственного препарата по сравнению с плацебо, эффективность лечения зависела от дозы (рис. 3) [6]. Это касалось не только объективной, но и субъективной эффективности. При преждевременной эякуляции важно, как ситуацию воспринимает пациент, как он контролирует эякуляцию, получает ли удовлетворение от коитуса. В данном исследовании эти показатели в группе дапоксетина были выше, чем в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). При этом эффективность препарата в дозе 60 мг была значимо выше, чем в дозе 30 мг. В рамках исследования авторы оценили профиль безопасности препарата в зависимости от дозы. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами были тошнота (8,7 и 20,1%), диарея (3,9 и 6,8%), головная боль (5,9 и 6,8%) на фоне приема 30 и 60 мг соответственно. Спектр наиболее распространенных побочных явлений в группе плацебо, дапоксетина 30 и 60 мг представлен в табл. 3. Авторы обращают внимание на тот факт, что частота и тяжесть побочных эффектов, вынудивших отказаться от приема препарата, были крайне низки. Так, чаще всего пациенты прекращали терапию на фоне тошноты (1,3 и 3,8% при приеме 30 и 60 мг дапоксетина соответственно), головокружения (0,9 и 1,5%), диареи (0,7 и 1,1%) и головной боли (0,5 и 1,0%). Полный список побочных явлений, на фоне которых курс лечения был остановлен, представлен в табл. 4.

Н. Porst и соавт. провели обобщенный анализ трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности дапоксетина ( $n = 2228$ ) [7]. Авторы сравнивали эффективность лечения при первичной и вторичной преждевременной эякуляции в зависимости от наличия эректильной дисфункции. Статистически значимое увеличение времени интравагиналь-

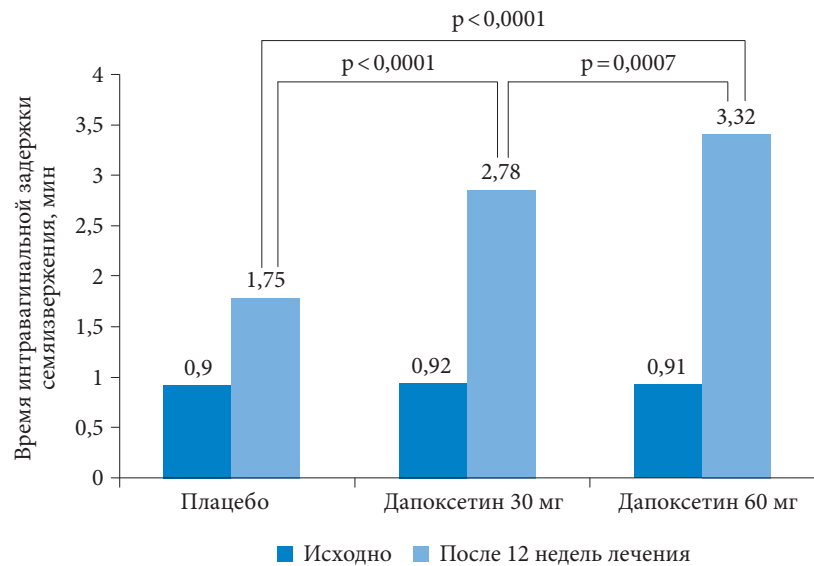


Рис. 3. Время интравагинальной задержки семяизвержения на фоне приема дапоксетина 30 и 60 мг (результаты 12-недельного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования)

Таблица 3. Профиль наиболее частых побочных эффектов, %

Побочный эффект	Плацебо	Дапоксетин 30 мг	Дапоксетин 60 мг
Тошнота	1,9	8,7	20,1
Диарея	1,4	3,9	6,8
Головная боль	4,0	5,9	6,8
Головокружение	0,8	3,0	6,2
Сонливость	0,2	3,2	3,7

Таблица 4. Перечень побочных эффектов, вынудивших прервать лечение, %

Побочный эффект	Плацебо	Дапоксетин 30 мг	Дапоксетин 60 мг
Тошнота	0,1	1,3	3,8
Головокружение	–	0,9	1,5
Диарея	0,1	0,7	1,1
Головная боль	0,2	0,5	1,0
Эректильная дисфункция	0,1	0,6	0,9
Бессонница	0	0,5	0,7
Рвота	0	0,3	0,7
Тревожность	0	0,1	0,7
Потливость	0	0,1	0,6

ной задержки семяизвержения по сравнению с плацебо при применении дапоксетина в дозе 30 мг было показано у пациентов с обеими формами эякуляторного нарушения, но только в отсутствие у них нарушений эрекции. Вместе с тем еще более значимое возрастание продолжительности коитуса было отмечено при приеме 60 мг дапоксетина вне зависи-

мости от формы ускоренной эякуляции и наличия эректильной дисфункции (рис. 4).

### Заключение

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина эффективны, но недостаточно безопасны для лечения всех форм преждевременного семяизвержения, их

Урология

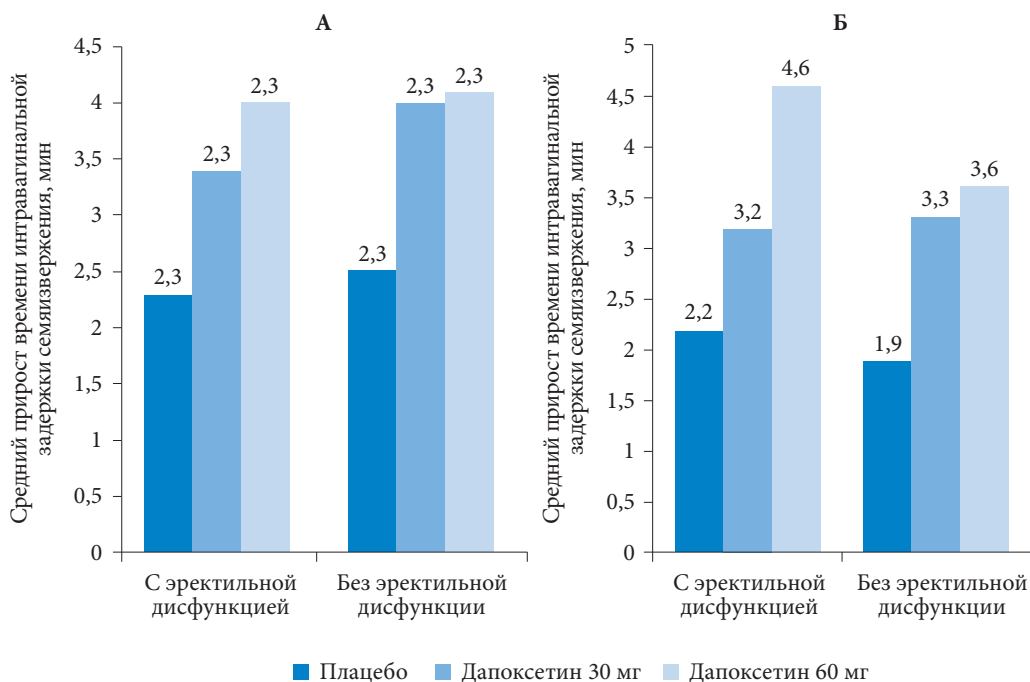


Рис. 4. Эффективность дапоксетина при разных формах преждевременного семяизвержения (А – вторичного, Б – первичного) в зависимости от наличия эректильной дисфункции

применение противоречит законодательству России. Единственным селективным ингибитором обратного захвата серотонина, предназначенным для лечения всех форм преждевременной эякуляции и позволяющим увеличить время интравагинальной задержки семяизвержения до 3–3,5 раз, является дапоксетин. Препарат одобрен для лечения пациентов с преждевременным семяизвержением уже в 50 странах мира. На сегодняшний день Примаксетин® – единственный официальный препарат, содержащий дапоксетин, на российском фармацевтическом рынке. Появление первого официального лекарственного препарата, доступного для назначения в клинической практике, открывает широкие перспективы в медикаментозном лечении пациентов, страдающих обоими формами преждевременного семяизвержения. 🌐

## Литература

1. Montorsi F. Prevalence of premature ejaculation: a global regional perspective // J. Sex. Med. 2005. Vol. 2. Suppl. 2. P. 96–102.
2. Porst H., Montorsi F., Rosen R.C. et al. The premature ejaculation prevalence and attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 3. P. 816–823.
3. Althof S.E., McMahon C.G., Waldinger M.D. et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE) // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. № 6. P. 1392–1422.
4. Ахвледиани Н.Д. Преждевременное семяизвержение: эпидемиология, факторы риска, диагностика и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.
5. Giuliano F., Clément P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 3. P. 454–466.
6. Pryor J.L., Althof S.E., Steidle C. et al. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9539. P. 929–937.
7. Porst H., McMahon C.G., Althof S.E. et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 6. P. 2231–2242.

## Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake in Treatment of Premature Ejaculation

N.D. Akhvlediani, N.D. Novichkov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Nika Dzhumberovich Akhvlediani, nikandro@mail.ru

*On discussion the possibilities of premature ejaculation treatment with selective inhibitors of serotonin reuptake. For a long time these drugs were used off-label (without prescription). In 1998 dapoxetine was developed – a selective inhibitor of serotonin reuptake, intended for the treatment of all forms of premature ejaculation. Dapoxetine allows to prolong the time of intravaginal ejaculation latency up to 3–3.5 times, without serious side effects. The first official drug of dapoxetine Primaksetin® appeared in the Russian pharmaceutical market in the autumn of 2017, which opened up wide perspectives in pharmacological treatment of patients suffering of primary and secondary premature ejaculation.*

**Key words:** premature ejaculation, Primaksetin, dapoxetine, efficacy, safety