



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФЛУОКСЕТИНА И НАЗАЛЬНОГО СПРЕЯ С КЛОМИПРАМИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДВУХ ВИДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Ф.Ф. Абдурахманов

¹Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр урологии

А.Т. Махмудов

²Ташкентская медицинская академия
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7275460>

ARTICLE INFO

Received: 28th May 2022

Accepted: 22nd June 2022

Online: 25th June 2022

KEY WORDS

половая дисфункция
преждевременная эякуляция,
флуоксетин, кломипрамин,
эффективность

ABSTRACT

Преждевременная эякуляция (ПЭ) остается сложным полиэтиологичным дестабилизирующим половую функцию мужчин заболеванием. Показатели его распространенности оцениваются в 20-40%. Установка диагноза ПЭ затруднена, поскольку, ее симптоматика в значительной мере субъективна и плохо определяема в клиническом контексте. В качестве основного метода терапии используется фармакотерапия.

Цель: Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения Кломипромина гидрохлорида (назальный спрей 2,5мг) и Флуоксетина (капсулы по 20 мг) в лечении больных с преждевременной эякуляцией.

Методы: В исследовании приняли участие 672 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 36,4±3,7 лет) с жалобами на ПЭ. Респонденты были обследованы с помощью вопросника "Узбекский индекс ПЭ" (УИПЭ). Методом случайной выборки, для оценки эффективности и безопасности назального спрея, содержащего Кломипромин гидрохлорид отобран 101 пациент. 103 пациента обследованы и пролечены препаратом флуоксетин. 99 пациентов составляли группу плацебо.

Результаты: у пациентов с преждевременной эякуляцией, получавших кломипрамин, ЛВИЭ увеличивается по сравнению с пациентами, получавшими флуоксетин.

Обсуждение: Результаты клинических испытаний показали, что назальный спрей кломипромина гидрохлорида увеличивает среднее время ЛВИЭ в 4 раза и улучшает показатели УИПЭ среди пациентов с ПЭ.

Выводы: Эффект действия назального спрея кломипромина наступает с 10 минуты применения. Разработанный новый метод позволил уменьшить на 45% побочные эффекты действия препаратов, такие как тошнота, рвота, сухость во рту, уменьшение либидо, головокружение.

Преждевременная эякуляция (ПЭ) остается сложным, полиэтиологичным



дестабилизирующим половую функцию мужчин заболеванием. Показатели его распространенности оцениваются в 20-40%. Установка диагноза ПЭ затруднена поскольку в значительной мере субъективна и плохо определяема в клиническом контексте [1-3].

Почти каждый третий мужчина в возрасте от 18 до 59 лет имеет это расстройство сопровождающееся негативными последствиями, такими как отсутствие уверенности в себе, беспокойство, депрессия и неудовлетворенность в отношениях у мужчин и их партнерш [4-5]. Основной акцент в лечении этой группы больных делается на психо- и фармакотерапии.

В настоящее время вариантом первой линии лечения ПЭ считаются лекарственные препараты для местного применения. Однако, на рынке в Соединенных Штатах не существует специально одобренного FDA лекарства для лечения ПЭ [6]. В настоящее время особый интерес представляет использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, к числу которых относятся флуоксетин и кломипромин.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения Кломипромина гидрохлорида (назальный спрей 2,5мг) и Флуоксетина (капсулы по 20 мг) в лечении больных с преждевременной эякуляцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

Данное исследование проведено в Республиканском специализированном, научно-практическом медицинском центре урологии, Министерства

здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦ Урологии).

Ретроспективный, проспективный, рандомизированный, слепой, плацебо-контролируемый дизайн исследования был разработан и применен для получения данных в период времени с 21.01.2012 по 01.03.2019г.

Исследование проводилось в соответствии с протоколом №11 / 8 от 07.09.2010 этического комитета Министерство Здравоохранение Республики Узбекистана, и разрешении фарм. комитета РУз №02 / 88 от 12.05.2005.

В исследовании приняли участие 672 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $36,4 \pm 3,7$) с жалобами на ПЭ, которые были обследованы с помощью вопросника "Узбекский индекс ПЭ (УИПЭ)" (7).

Также проводилось определение ЛВИЭ во время каждого полового акта с помощью секундомера.

Критерии включения

Практически здоровые мужчины, состоящие в стабильной, гетеросексуальной, моногамной половой связи (более 6 месяцев) предъявляющие жалобы на ПЭ в течение не менее 3 месяцев. Во всех случаях получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты с:

- гипогонадизмом;
- ишемической болезнью сердца (ИБС по данным анамнеза) и принимающие нитраты;
- деформациями полового члена;
- с болезнями печени и почек в стадии декомпенсации;



- злоупотребляющие алкоголем и наркоманы;
- пациенты с сахарным диабетом;
- перенесшие ОНМК в течении 6 месяцев до исследования;
- с неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое АД выше 170 мм.рт.ст. или диастолическое АД выше 100 мм.рт.ст.), с артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм.рт.ст.);
- пациенты с ринитами и с заболеваниями придаточных пазух носа и воспалительные заболевания МВП.

С учетом критериев включения и исключения для дальнейшего исследования отобраны 303 пациентов с жалобами на ПЭ.

Методом случайной выборки для оценки эффективности и безопасности назального спрея, содержащего Кломипромин гидрохлорид (2,5мг) был отобран 101 пациент. 103 пациента обследованы и пролечены лекарственным препаратом флуоксетин, в режиме дозировки 20мг.

Кроме этого, 99 пациентов составляли группу плацебо.

Методы статистического анализа

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического анализа.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 22 (разработчик - IBM Corporation).

Описательный анализ использовался для получения исходных данных, таких как среднее значение, стандартное отклонение и другие.

t-тест парных выборок использовался для оценки результатов до и после лечения каждым препаратом (флуоксетин и назальный спрей кломипрамина).

В соответствии с современными направлениями фармакотерапии при изучении проблемы ПЭ измерялся профиль безопасности, и оценивалась эффективность каждого препарата в процессе лечения у всех пациентов. Для каждого пациента измерения проводились дважды, до и после лечения.

Независимый t-критерий выборки использован для оценки сравнительных значений эффективности и безопасности применяемых для лечения ПЭ препаратов.

Независимый выборочный t-критерий (иногда называемый также t-критерий для двух критериев) использовался для определения наличия статистически значимых различий в значениях между двумя группами.

Критерий хи-квадрат использовался для сравнения побочных эффектов каждого лекарственного средства и для сравнения начала и продолжительности их времени действия. Тест хи-квадрат использовался для тестов независимости, чтобы определить, отличаются ли распределения результатов для каждого препарата друг от друга.

Условно пациенты были разделены на четыре возрастные группы: 1-я группа (от 18 до 29 лет); 2-я группа (от 30 до 39



лет); 3-я группа (от 40 до 49 лет) и 4-я группа (от 50 до 59 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Статистические результаты плацебо-контролируемых исследований использования назального спрея, содержащего гидрохлорид

кломипрамина (сокращенно кломипрамин) и флуоксетин, показаны в таблицах 1 и 2.

В таблице 1 представлены статистические результаты сравнения действия препаратов по четырем возрастным группам.

Таблица 1

Результаты лечения пациентов Флуоксетином (20мг) в сравнении с назальным спреем Кломипромина гидрохлорид (2,5мг) в зависимости от возраста

Возраст	До лечения						После лечения					
	Флуоксетин		Кломипромин		Плацебо		Флуоксетин		Кломипромин		Плацебо	
	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)
18-29	1.4±0.6	25.8±4.5	1.4±0.6	26±4.0	1.3±0.6	25±4.0	3.9±1.8*	16.6±4.4	6.0±1.4*	15±3.6	1.3±0.6	24.9±3.5
30-39	1.3±0.6	24.9±4.1	1.2±0.6	25±4.1	1.3±0.6	25±4.8	4.4±1.8*	15.9±3.8	5.9±1.4*	16±3.9	1.3±0.6	24.6±4.1
40-49	1.2±0.6	25.0±3.9	1.6±0.5	26±3.0	1.2±0.4	26±4.8	3.7±1.8*	15.5±3.8	5.3±1.1*	16±3.9	1.3±0.5	26.2±4.8
50-59	1.6±0.7	26.3±6.9	1.5±0.9	30±3.5	1.8±0.3	26±4.9	3.8±2.2*	14.3±0.5	6.7±1.2*	17±4.2	2.0±0.0	22.3±4.9

Во всех возрастных группах пациентов, получавших флуоксетин, проведен t-тест для парных выборок для сравнения ЛВИЭ.

Наблюдалась значительная разница во временных оценках состояния пациентов до ($M = 1,40, SD = 0,62$) и после лечения ($M = 3,89, SD = 1,76$) среди 1-й возрастной группы; $t(44) = -8,89, p < 0,001$.

Во 2-й возрастной группе, также отмечена значительная разница во временных оценках до ($M = 1,26, SD = 0,60$) и после лечения ($M = 4,39, SD = 1,84$), $t(40) = -10,18, p < 0,001$.

Значительная разница в показателях времени до ($M = 1,23, SD = 0,54$) и после лечения ($M = 3,69, SD = 2,05$) наблюдалась в 3-й группе; $t(12) = -4,45, p = 0,001$; В 4-й возрастной группе она составила до ($M = 1,62, SD = 0,75$) и после лечения ($M = 4,00, SD = 1,63$). $t(3) = -4,28, p = 0,02$.

Эти результаты показывают, что при лечении пациентов с ПЭ флуоксетином 20 мг время ЛВИЭ у них увеличивается.

t-тест для парных выборок для сравнения баллов УИПЭ в условиях до и после лечения флуоксетином для каждой возрастной группы показал что в 1-й возрастной группы имелась значительная разница в баллах до ($M = 25,82, SD = 4,50$) и после лечения ($M = 16,64, SD = 4,35$); $t(44) = 10,40, p < 0,001$.

Во 2-й возрастной группы также наблюдалась значительная разница в баллах до ($M = 24,90, SD = 4,09$) и после лечения ($M = 15,98, SD = 3,80$); $t(40) = 9,43, p < 0,001$.

В 3-й возрастной группы значительная разница в баллах составила до ($M = 25,00, SD = 3,87$) и после лечения ($M = 15,54, SD = 3,76$); $t(12) = 5,84, p < 0,001$.

В 4-й возрастной группы разница в баллах составила до ($M = 26,25, SD = 6,95$) и после лечения ($M = 14,25, SD = 0,50$); $t(3) = 3,59, p = 0,04$.

Эти результаты показывают, что, у пациентов с ПЭ при получении флуоксетина, улучшаются баллы по УИПЭ.



Флуоксетин в сравнении с Кломипрамином

Для сравнения лечебного эффекта лекарственных препаратов флуоксетина и кломипрамина в лечение ПЭ, В четырех возрастных группах был проведен t-тест независимых выборок для сравнения ЛВИЭ.

Существенная разница в показателях времени составила при лечении флуоксетином ($M = 3,89$, $SD = 1,76$) и с помощью назального спрея кломипрамина ($M = 6,00$, $SD = 1,37$) в 1-й возрастной группе; $t(93) = -6,55$, $p < 0,001$.

Во 2-й возрастной группе разница показателей времени составила при лечении флуоксетином ($M = 4,39$, $SD = 1,84$) и лечении с помощью назального спрея кломипрамина ($M = 5,87$, $SD = 1,40$); $t(77) = -3,99$, $p < 0,001$.

В 3-й возрастной группе также наблюдалась значительная разница во

временных показателях при лечении флуоксетином ($M = 3,69$, $SD = 1,84$) и назальным спреем кломипрамина ($M = 5,30$, $SD = 1,06$) $t(21) = -2,46$, $p = 0,02$.

Следует отметить что в 4-й возрастной группе разница во временных показателях при лечении флуоксетином ($M = 4,00$, $SD = 1,63$) и назальным спреем кломипрамина ($M = 6,67$, $SD = 1,15$) была незначительной.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с преждевременной эякуляцией, при использовании назального спрея - кломипрамина, ЛВИЭ увеличивается в сравнении с таковым при применении флуоксетином.

Данные t-теста независимых выборок при сравнении результатов УИПЭ при лечении флуоксетином и назальным спреем кломипрамина приведены в табл 2.

Таблица 2

Сравнительная оценка эффективности применения препаратов Кломипрамина и Флуоксетина

Группы	До лечения		После лечения		Побочные эффекты препарата*	Время до начала действия препарата (в минутах)*
	ИЛВЭ (мин)	УИПЭ (балл)	ИЛВЭ (мин)*	УИПЭ (балл)		
Кломипрамин (N=101)	1.30±0.6	25.40±4.2	5.90±1.4*	15.70±3.7	1.60±0.6	12.90±1.80
Флуоксетин (N=103)	1.30±0.6	25.40±4.3	4.10±1.8*	16.10±4.0	2.70±0.6	218.9±20.6
Плацебо (N=99)	1.30±0.6	25.44±4.3	1.32±0.6	25.14±4.0	1.62±0.56	12.89±1.82

Примечание: * Во всех группах сравнения после лечения $p < 0.05$;

Для сравнения ЛВИЭ и УИПЭ в условиях до и после лечения флуоксетином и кломипрамином был проведен парный t-тест.

Анализ данных, пациентов получавших назальный спрей (имитация кломипрамина) в группе плацебо

Для каждой возрастной группы пациентов, принимавших плацебо (назальный спрей дист-вода), определялся t-критерий парных выборок для сравнения ЛВИЭ в условиях до и после лечения.

Во всехвозрастных группах выявлена незначительная, недостоверная разница изучаемых



показателей у пациентов при применении плацебо (таблица 1)

Эти результаты свидетельствуют о том, что применение назального спрея в виде плацебо у пациентов с ПЭ, действительно не имеет продолжительного временного показателя.

Во всех возрастных группах пациентов, получавших плацебо, при проведении парного t-теста для сравнения показателей УИПЭ и ЛВИЭ в условиях до и после лечения не наблюдалось их значимых различий.

Наблюдалась значительная разница во времени до ($M = 1,33, SD = 0,61$) и после лечения флуоксетином ($M = 4,07, SD = 1,79$); $t(102) = -14,53, p < 0,001$; Результаты показали, что применение флуоксетина действительно увеличивает продолжительность ЛВИЭ у пациентов с ПЭ.

Также наблюдалась значительная разница в показателях УИПЭ до ($M = 25,37, SD = 4,33$) и после лечения флуоксетином ($M = 16,15, SD = 3,97$); $t(102) = 15,78, p < 0,001$; Что выразилось в увеличении баллов по УИПЭ у пациентов с ПЭ.

Применения кломипромина привело к увеличению ЛВИЭ от ($M = 1,34, SD = 0,61$) и до ($M = 5,90, SD = 1,35$); $t(100) = -34,04, p < 0,001$;

Наблюдалась также значительная разница в показателях баллов УИПЭ до ($M = 25,49; SD = 4,15$) и после лечения кломипрамином ($M = 15,73; SD = 3,71$); $t(100) = 19,22, p < 0,001$;

t-тест независимых выборок для сравнения ЛВИЭ после лечения флуоксетином и после применения кломипрамина (таблица 2), выявил значительную разницу в показателях

времени соответственно ($M = 4,07, SD = 1,79$) и ($M = 5,90, SD = 1,35$); $t(202) = -8,23, p < 0,001$.

Эти результаты показывают, преимущество применения - кломипрамина, по сравнению с флуоксетином у больных с ПЭ.

t-тест независимых выборок проведенный для сравнения показателей УИПЭ. Не выявил значительной разницы в баллах после лечения флуоксетином ($M = 16,15, SD = 3,97$) и кломипрамином ($M = 15,73, SD = 3,71$). Эти свидетельствует об отсутствии отличий действия этих препаратов на УИПЭ.

t-тест независимых выборок, проведенный для сравнение побочных явлений применения флуоксетина и кломипромина при лечении ПЭ выявил значительную разницу в показателях частоты возникновения побочных эффектов применения флуоксетина ($M = 2,72, SD = 0,58$) и кломипрамина ($M = 1,61, SD = 0,62$) в условиях $t(202) = 13,14, p < 0,001$, что также свидетельствует в пользу последнего.

По результатам лечения кломипрамином было зарегистрировано и задокументировано 94 из 101 пациента без каких-либо побочных эффектов. У двоих отмечено головная боль, один случай сонливости, головокружения, один случай тошноты и три случая рвоты и заложенности носа.

По результатам лечения флуоксетином были зарегистрированы и задокументированы 87 из 103 пациентов без каких-либо побочных эффектов, у пяти – отмечена головная боль, семь случаев сонливости и головокружения и четыре случая рвоты и заложенности носа (таблица 3).

Таблица 3

Побочные эффекты препарата флуоксетин и кломипрамина гидрохлорида



Побочные явления	Флуоксетин (n=103)		Кломипрамин (n=101)*		Группа плацебо (n=99)	
	n	%	n	%	n	%
Головная боль	5	4.8	2	1.98	2	2.02
Головокружение	7	6.7	1	0.99	0	0
Тошнота	4	3.8	1	0.99	0	0
Рвота. Заложенность носа	0	0	3	2.97	4	4.04
Всего явления	16	15.3	7	6.93	6	6,06

*Примечание: $\chi^2 = 10.84$; $p < 0.05$

Статистическая независимость или связь между побочными эффектами медикаментозного лечения и лечебных препаратов (кломипрамин и флуоксетин) при нарушении ПЭ измеряли с помощью критерия хи-квадрат.

Основываясь на статистических результатах теста хи-квадрат, была выявлена значимая связь между лекарственными средствами для лечения и побочными эффектами лекарств ($\chi^2(4) = 10,84$; $p = 0,02$).

t-тест независимых выборок, проведенный для сравнения времени действия флуоксетина и кломипромина выявил значительную разницу во временных оценках для условий лечения флуоксетином ($M = 218,93$, $SD = 20,58$) и кломипрамином ($M = 12,91$, $SD = 1,81$); $t(202) = 100,25$, $p < 0,001$.

Обсуждение

Результаты показывают, что назальный спрей кломипромина гидрохлорида увеличивает среднее время ЛВИЭ в 4 раза и улучшает показатели УИПЭ среди пациентов с ПЭ.

Сравнение условий до и после лечения этим препаратом показало статистически значимое улучшение с высокой степенью воздействия препарата на пациентов экспериментальной группы.

Доверительный интервал различия 95%. Это статистически значимое улучшение варьирует среди возрастных групп пациентов с ПЭ.

Назальный спрей кломипромина гидрохлорида показал незначительную разницу между возрастными группами пациентов с ПЭ ($p > 0,05$), где он дает положительный эффект по увеличению продолжительности ЛВИЭ среди молодых возрастных групп.

Независимые t-тесты были проведены для сравнения эффективности соответствующих медицинских препаратов при лечении ПЭ. Выявлены статистически значимые показатели ЛВИЭ, оценены побочные эффекты медицинских препаратов, время длительности действия кломипрамина и флуоксетина. По результатам статистического анализа, применение кломипрамина более эффективно по сравнению с флуоксетином.

Результаты статистики сравнения парного t-теста при лечении кломипрамином показывают значительную разницу в показателях ЛВИЭ и УИПЭ до и после его применения. Эти результаты показывают, что, когда пациенты с ПЭ применяют кломипрамин, у них улучшаются баллы узбекского индекса ПЭ (УИПЭ) и увеличивается продолжительность времени ЛВИЭ.



Результаты хи-квадрат указывают на статистически значимую связь между побочными эффектами медикаментозного лечения кломипрамином и флуоксетином. Поскольку значение p меньше, чем $p = 0,05$, можно сделать вывод, что существует связь между лекарственными препаратами (кломипрамин и флуоксетин) и возникновением побочных эффектов, таких как головная боль, сонливость, головокружение, тошнота, рвота, заложенность носа.

Выводы

Результаты исследований в клинической практике позволили выявить эффект действия назального спрея кломипромина с 10 минуты применения, Тогда как капсулированные формы препарата флуоксетин начали действовать с 210 минуты применения. Разработанный новый метод позволил уменьшить число побочных действий кломипромина, таких как тошнота,

рвота, сухость во рту, уменьшение либидо, головокружение на 45% при применения данного метода лечения. Таким образом применения назального спрея позволяет минимизировать дозу препарата при сохранении эффекта его воздействия, что имеет важное социально экономическое значение.

Результаты исследования показывают, что новый метод имеет в два раза меньше побочных эффектов, чем другие широко используемые (Флуоксетин и др.) методы лечения. Так же как результаты сравнения времени действия лекарства показывают, что назальный спрей, содержащий кломипромина гидрохлорид, с временем действия лекарства 10-15 минут, может сделать его наиболее удобным и эффективным лекарственным средством среди других широко используемых препаратов лечения ПЭ

References:

1. Forbes. C.M., R. Flannigan. and D.A. Paduch. Perineal Ultrasound: a Review in the Context of Ejaculatory Dysfunction. Sex Med Rev. 2018. 6(3): p. 419-428.
2. Современная концепция консервативного лечения ПЭ / А. Д. Нисанбаев, А. А. Нисанбаева, Д. И. Сенгирбаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 3. – С. 372-376. – EDN MVAUDJ.
3. Kalejaiye. O.. et al.. Premature ejaculation: challenging new and the old concepts. F1000Res. 2017. 6: p. 2084.
4. Olivier, J.D.A., Olivier, B. Antidepressants and Sexual Dysfunctions: a Translational Perspective. Curr Sex Health Rep 11, 156–166 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11930-019-00205-y>
5. Russo, G.I., Serefoglu, E.C. Premature Ejaculation: 2020 Update. Curr Sex Health Rep 11, 411–420 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11930-019-00232-9>
6. Butcher. M.J.. et al.. Topical Agents for Premature Ejaculation: A Review. Sex Med Rev. 2020. 8(1): p. 92-99.
7. A.T. Makhmudov., et al. Novel patient's self-reporting diagnostic tool for premature ejaculation: development and validation. Қазақстанның урология және нефрологиясы, 2014. №3 (12). 39-47 стр. <https://www.researchgate.net/publication/268148796>