

Проблема эректильной дисфункции в исторической перспективе

В.В. Иремашвили

ГОУ ВПО «РГМУ им. Н.И. Пирогова» Росздрава, Москва

Хирургия. Урология, 2011 г, том 19, № 16

Изучение эректильной дисфункции прошло в своем историческом развитии несколько фаз. Подобная эволюция характерна практически для всех заболеваний, однако в случае нарушений эрекции данный процесс протекал относительно медленно и весьма неравномерно. Это было связано прежде всего с традиционно сдержанным отношением медицинской общественности к нарушениям сексуального характера. Длительное время было принято рассматривать их как нечто не слишком существенное, уступающее по своей значимости «серьезным» заболеваниям.

В таблице обобщены основные этапы изучения проблемы лечения эректильной дисфункции в XX в. Обращает на себя внимание тот факт, что до 80-х годов XX в. практически все методики лечения нарушений эрекции были предложены не урологами и отражали развитие других областей медицины, прежде всего психологии/психиатрии и хирургии.

Ситуация стала меняться в результате накопления данных об актуальности обсуждаемой проблемы, а также механизмах ее развития и связи с другими заболеваниями. В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эректильная дисфункция является крайне распространенным заболеванием, частота встречаемости которого характеризуется выраженной тенденцией к росту. Даже если считать, что данное нарушение лишь снижает качество жизни больных, в современных условиях игнорировать столь масштабную проблему невозможно.

Однако, как стало очевидным в последние два десятилетия, значение эректильной дисфункции ни в коем случае не ограничивается ее влиянием на качество жизни мужчин и их партнерш. Нарушения эрекции в большинстве случаев являются проявлением системного сосудистого поражения, причем нередко ранним его признаком. Понимание этого факта автоматически переводит эту проблему в разряд «серьезных» – ведь сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности в большинстве развитых стран мира.

Существует и еще одна причина всплеска интереса к проблеме эректильной дисфункции. Этой причиной является финансовая заинтересованность в исследованиях со стороны крупных фармацевтических компаний. Данный фак-

тор возник относительно недавно, однако его влияние трудно переоценить. На рисунке представлена временная динамика количества публикаций, посвященных нарушениям эрекции, в мировой научной печати. Данные были получены при использовании крупнейшей базы данных медицинских исследований, электронного каталога Национальной медицинской библиотеки и Института здоровья США (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). В качестве ключевых слов при поиске использованы «erectile dysfunction», «erection» и «impotence».

Можно условно выделить несколько «скачков», эпизодов резкого роста числа публикаций, отражающих значительное увеличение интереса к проблеме эректильной дисфункции. Первый такой скачок имел место во второй половине 80-х годов прошлого века (от 255,8 публикации в среднем ежегодно в период 1981–1985 гг. до 436,8 работ в период 1986–1990 гг.). Этот рост был вызван имевшим место незадолго до этого появлением и последующим широким распространением вводимых интракавернозно препаратов для лечения эректильной дисфункции.



Рис. 1. Временная динамика количества публикаций, посвященных нарушениям эрекции, в мировой научной печати

Основные этапы изучения проблемы лечения эректильной дисфункции в XX в.

Год	Вид лечения
1912	Разработана концепция психоанализа (Зигмунд Фрейд)
1900-е годы	Первые сообщения о возможности применения йохимбина
1936	Описано использование хрящевого протеза полового члена (Богораз)
1953	Предложен акриловый протез полового члена
1954	Создана концепция секс-терапии (Masters and Johnson)
1967	В продажу поступили устройства для вакуум-терапии
1973	Разработаны раздуваемые протезы полового члена
1981	Описаны операции на сосудах в лечении нарушений эрекции (Michal)
1982-1983	Предложены интракавернозные инъекции папаверина и феноламина (Virag, Brindley)
1995	Для внутрикавернозного введения одобрен простагландин E1 (альпростадил)
1996	Силденафил одобрен для клинического применения

Первым веществом из этой группы стал папаверин. Впервые данные о возможности применения данного, давно и хорошо известного препарата по новому показанию, а именно в качестве интракавернозной терапии нарушений эрекции, были опубликованы французским сосудистым хирургом Ronald Virag в 1982 г. [1]. Предпосылкой для открытия стало случайное наблюдение возникновения эрекции у больного, которому ошибочно был интраартериально введен папаверин во время формирования эпигастро-кавернозного сосудистого анастомоза. Концепция интракавернозной терапии в дальнейшем была развита английским физиологом Giles Brindley, обнаружившим проэрективное действие α -адреноблокаторов при интракавернозном введении [2]. Интересно, что это открытие также было в известной степени случайным: проэрективное действие фентоламина Brindley выявил эмпирическим путем, осуществляя себе интракавернозные инъекции различных веществ. После 32 безуспешных экспериментов удача наконец улыбнулась ученому. Экспериментальный исследователь продемонстрировал высокую эффективность предложенного им метода лечения, выполнив себе инъекцию на сцене во время выступления на съезде Американской урологической ассоциации в 1983 г.

Эти данные стали серьезным стимулом для изучения механизмов развития эрекции и ее нарушений. Однако, возвращаясь к рисунку, мы видим еще один резкий скачок числа научных публикаций, имевший место во второй половине 90-х годов прошлого века (с 479,8 публикации в среднем ежегодно в период 1991–1995 гг. до 650,8 публикации в период с 1996 по 2000 г.). Этот «прорыв» был связан с появлением первого высокоэффективного перорального препарата для лечения эректильной дисфункции из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, силденафила. Интересно, что открытие этого вещества, а точнее его эффектов в отношении эрекции, так же, как и в случае папаверина не было прямым результатом фундаментальных исследований, а произошло вследствие благоприятного стечения обстоятельств. В процессе клинических испытаний очередного антиангинального препарата исследователи Pfizer Inc. отметили, что, хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключающегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение в дальнейшем стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении эректильной дисфункции.

Однако, как видно из графика, рост числа публикаций продолжился и в дальнейшем, в связи с чем мы считаем возможным говорить о «третьей волне», продолжающейся в настоящее время. Этот этап активного изучения эректильной дисфункции связан с пониманием ее роли в качестве проявления состояния сердечно-сосудистой системы в целом, ее связей с тяжелыми и потенциально смертельными заболеваниями. Именно поэтому интерес к изучению нарушений эрекции не ослабевает несмотря на то, что в последние годы на рынке не появлялось новых препаратов для их лечения. К настоящему времени проблема эректильной дисфункции привлекает внимание самых различных специалистов, включая кардиологов, эндокринологов и терапевтов. Работы, посвященные этой тематике, публикуют научные медицинские журналы самых разных направлений, что становится очевидным уже по числу публикаций, имеющих отношение к проблеме эрек-

тивной дисфункции (эта цифра уже давно преодолела рубеж в 1000 в год или почти 3 публикации ежедневно).

В настоящее время арсенал способов лечения эректильных нарушений весьма разнообразен. Выбор наиболее подходящего метода в каждом конкретном случае определяется рядом факторов, включая форму нарушений эрекции, особенности клинической картины, индивидуальные предпочтения и финансовые возможности пациента, а также инвазивностью того или иного метода. Последний фактор нередко имеет принципиальное значение. В случае недостаточной эффективности менее инвазивной методики переходят к более инвазивной. Как правило, лечение нарушений эрекции начинают с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, при недостаточной эффективности которых применяют другие пероральные препараты, интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Следует отметить, что подобный подход, по моему мнению, не вполне соответствует текущему пониманию природы большинства случаев нарушений эрекции, а именно их обусловленности системными сосудистыми нарушениями. В этой связи значительную роль в лечении больных эректильной дисфункцией должны занимать выявление и коррекция метаболических нарушений. Подобная практика может позволить как улучшить общее состояние здоровья пациентов вплоть до предотвращения в отдельных случаях потенциально опасных для жизни осложнений, так и благоприятно отразиться на состоянии эректильной функции.

Важнейшим компонентом лечения больных органической эректильной дисфункцией, имеющих сосудистые факторы риска, является изменение образа жизни. В случае если подобный подход не дает достаточного эффекта или если тяжесть имеющихся у больного нарушений представляется клиницисту достаточно выраженной, необходимо дополнять коррекцию образа жизни медикаментозным лечением.

Снижение массы тела может явиться ключевым этапом ведения больных эректильной дисфункцией, страдающих ожирением. Первичной целью подобного лечения является уменьшение массы тела на 10%, оптимальным же считают достижение уровня индекса массы тела менее 25 кг/м² [3, 4]. Существуют три основных метода борьбы с излишней массой тела: ограничение калорийности потребляемой пищи, повышение объема физической активности, а также назначение медикаментозных препаратов, одобренных для применения по подобным показаниям. Кроме того, наряду с калорийностью пищи также существенное значение имеет и ее состав. В частности, диета больного метаболическим синдромом, нередко сопутствующим нарушениям эрекции, не должна содержать более чем 7% насыщенных жиров и более 200 мг холестерина в сутки [5]. В целях воздействия на артериальное давление также необходимо ограничение употребления соли.

Следует отметить, что повышение физической активности не только приводит к снижению объема жировой ткани, но также благоприятно отражается на имеющихся нарушениях метаболизма [5]. Больным эректильной дисфункцией следует посвящать умеренной физической активности не менее 30 мин в день. В случае, если описанные выше меры недостаточны для коррекции имеющихся сосудистых и метаболических нарушений, следует применять соответствующие методы медикаментозной терапии.

Следует, впрочем, отметить, что ингибиторы фосфодиэстеразы остаются препаратами выбора даже у пациен-

тов с выраженными сопутствующими нарушениями, включая сахарный диабет и метаболический синдром. Нет оснований ожидать в обозримом будущем изменения роли этих препаратов, хотя возможно расширение показаний к их применению. Фармакологическая группа ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа является частью достаточно большого класса препаратов, угнетающих активность различных фосфодиэстераз. Данные ферменты присутствуют во всех клетках организма человека, регулируя содержание циклических нуклеозидмонофосфатов, гуанозинмонофосфата и аденозинмонофосфата. Эти молекулы являются одними из наиболее важных внутриклеточных вторичных мессенжеров, в связи с чем процессы, активность которых зависит от действия фосфодиэстераз, весьма разнообразны. Механизм действия ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа связан с влиянием на систему, контролирующую внутриклеточную концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, важного вторичного мессенжера в различных тканях и органах. Основной целью воздействия ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа являются гладкомышечные клетки сосудов. Единым для всех клеток механизмом действия циклического гуанозинмонофосфата является активация протеинкиназ. В ткани кавернозных тел оксид азота NO, выделяемый из нервных окончаний и/или эндотелиальных клеток, запускает этот биохимический каскад: NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и соединяется с ферментом гуанилатциклазой, в результате чего активность данного фермента значительно возрастает [6]. Конечным результатом последующих процессов является снижение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что в ткани кавернозных тел проявляется расслаблением гладкомышечных клеток. Это вызывает увеличение артериального притока с последующей активацией венокклюзивного механизма и развитием эрекции. Следует, впрочем, подчеркнуть, что ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа сами по себе не вызывают эрекции и лишь облегчают ее развитие «естественным» путем. С патофизиологической точки зрения это можно описать следующим образом: подавление активности фосфодиэстеразы 5-го типа позволяет преодолеть последствия снижения биологической активности оксида азота.

В настоящее время доступны 3 препарата из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа: силденафил, варденафил и тадалафил (Сиалис®, Eli Lilly Inc., USA). Как уже указывалось выше, силденафил был одобрен для клинического применения в 1998 г., а варденафил и тадалафил – в 2003 г. В прошедшие с этого времени 8 лет новых представителей данной группы не появлялось. Этот факт весьма любопытен и, по-видимому, является следствием высокой эффективности и удобства уже доступных препаратов, что делает невыгодными разработку и выведение на рынок новых средств, не имеющих заметных преимуществ по сравнению с существующими.

В этой связи интересно сравнить характеристики трех применяемых в настоящее время ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. В целом, силденафил и варденафил схожи по своим фармакокинетическим параметрам, хотя есть данные, что в некоторых случаях варденафил быстрее всасывается и, соответственно, раньше начинает свое действие [7]. Что касается тадалафила, то его отличия от двух других представителей группы более выражены. С фармакодинамической точки зрения тадалафил, так же как и другие представители данной группы, является высокоселектив-

ным ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако фармакокинетика данного препарата имеет ряд отличий от аналогов. Вследствие иной химической структуры (пиперазиновое кольцо силденафила и варденафила заменено на гидрантоиновое кольцо) тадалафил характеризуется более стабильным всасыванием из желудочно-кишечного тракта и, что особенно важно, значительно большей продолжительностью действия. В то время как период полувыведения варденафила и силденафила составляет около 4 ч, этот показатель для тадалафила в среднем равняется 17,5 ч, а у пожилых мужчин может достигать 21,6 ч.

Столь продолжительное действие позволяет в корне изменить подход к лечению эректильной дисфункции при применении тадалафила. Традиционно больные были вынуждены принимать лечение (в форме инъекций или пероральных препаратов) непосредственно перед предполагаемым половым актом. Данный факт нередко оказывал негативное психологическое действие как на пациентов, так и на их партнеров вследствие утраты ощущения «спонтанности» сексуальной жизни. В то же время период эффективности тадалафила в среднем составляет около 36 ч, вследствие чего пациентам и их партнерам представляется значительно большая свобода выбора места и времени полового акта.

В этом контексте клинический интерес представляет дозировка тадалафила 5 мг, так как она особенно удобна для регулярного приема. Максимальная концентрация препарата в плазме крови в среднем достигается через 2 ч после приема. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику тадалафила. В терапевтических концентрациях более 90% препарата в плазме связывается с белками. Основной метаболизм тадалафила происходит в печени с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Побочные эффекты при приеме тадалафила в дозе 5 мг встречаются относительно редко. Наиболее распространенными среди них являются головная боль, головокружение и дискомфорт в животе.

По-видимому, именно значительно большая продолжительность действия тадалафила объясняет его преимущество по сравнению с другими ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, продемонстрированное в нескольких сравнительных исследованиях [8]. В одной из подобных работ количество пациентов, предпочитавших тадалафил, в 9 раз превышало таковое для силденафила [9], который до недавнего времени рассматривали в качестве «золотого стандарта» в лечении нарушений эрекции.

Значительная продолжительность действия тадалафила делает его наиболее предпочтительным ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа для регулярного применения [10]. Показания к подобному режиму дозирования окончательно не определены, однако предложено несколько вариантов.

Важной характеристикой тадалафила является его хорошая переносимость. Так, в исследовании, включавшем 2102 пациентов, лишь 3,2% прекратили прием тадалафила вследствие побочных эффектов [11]. Подавляющее большинство отмеченных неблагоприятных явлений были выражены слабо и включали головную боль, диспепсию и боль в спине. Подобные явления связаны с вазодилатацией и являются в своем роде «продолжением» основного действия препарата. Что же касается действия тадалафила на сердечно-сосудистую систему, то оно в отдельных случаях может проявляться в форме небольшого снижения артериального давления, не имеющего, впрочем, клинического значения. В этом контексте считаю необходи-

мым напомнить, что тадалафил, как и другие ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, нельзя сочетать с нитратами в связи с опасностью развития тяжелой гипотензии. Прием нитратов становится относительно безопасным только спустя 48 ч после последнего приема тадалафила.

Таким образом, на протяжении трех последних десятилетий интерес к проблеме эректильной дисфункции значительно вырос. Это связано как с появлением новых эффективных методов лечения данного заболевания, так и с лучшим пониманием его природы и связи с другими нарушениями, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. В настоящее время арсенал средств лечения эректильной дисфункции достаточно широк. У всех пациентов наряду с медикаментозной терапией также следует стремиться выявить и устранить сосудистые факторы риска. Первой линией лечения нарушений эрекции на сегодняшний день являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Среди этих препаратов выделяется тадалафил, обладающий значительно большей продолжительностью действия. Данная характеристика определяет его клиническое превосходство над другими представителями данной группы, показанное в ряде исследований. Кроме того, высокая продолжительность действия делает тадалафил наиболее подходящим для регулярного приема ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 1982;2:938.
2. Brindley GS. Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br J Psychiatry* 1983;143:332-7.
3. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
4. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 1998;158:1855-67.
5. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
6. Anatomy and physiology of erection: pathophysiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2003;15 Suppl 7:S5-8.
7. Francis SH, Corbin JD. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Curr Urol Rep* 2003;4:457-65.
8. Иремашвили ВВ. Тадалафил в лечении нарушений эрекции: первые данные сравнительных исследований. *Русский Медицинский Журнал* 2010;18:1074-9.
9. von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *Eur Urol* 2004;45:499-507; discussion-9.
10. Иремашвили ВВ. Новый подход к лечению больных эректильной дисфункцией: постоянный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа. *Русский Медицинский Журнал* 2008;16:620-4.
11. Baker VL, Jaffe RB. Clinical uses of antiestrogens. [Review]. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1996;51:45-59.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СЛЮНА ПОМОГАЕТ РАСПОЗНАТЬ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак поджелудочной железы длительное время развивается, никак не проявляя себя. Ученые из США работают над созданием метода, который поможет диагностировать тяжелый недуг на самых ранних стадиях - обнаружить болезнь поможет бактериальный состав слюны.

Согласно некоторым новейшим данным рак поджелудочной железы, одна из разновидностей которого недавно унесла жизнь компьютерного гения Стива Джобса, может развиваться на протяжении 20 лет, до того как появятся первые симптомы.

Однако ранняя диагностика этого заболевания крайне затруднена вследствие практически полного отсутствия симптомов в начальном периоде недуга.

Американские ученые из специализированного центра болезней поджелудочной железы

при университете штата Калифорния в Лос-Анджелесе (Center for Pancreatic Diseases at the University of California) сообщают, что ими разработан перспективный метод диагностики этой болезни с помощью достаточно простого анализа слюны.

Авторы открытия утверждают, что бактериальный состав полости рта уже больных людей и здоровых заметно отличается: у тех, в организме которых уже есть раковая опухоль, в слюне имеются бактерии, отсутствующие у здоровых, и наоборот - некоторые бактерии, обычно обитающие в ротовой полости здоровых людей, у заболевших раком поджелудочной железы отсутствуют.

Во время эксперимента ученые, которыми руководил Джеймс Фаррелл (James J. Farrell) изучали бактериальный

состав полости рта 10 пациентов с уже установленным диагнозом рак поджелудочной железы без метастазов и 10 здоровых людей.

В то время как в ротовой полости человека могут обитать до 700 видов разных микроорганизмов, у уже больных испытуемых было обнаружено наличие 31 вида бактерий, которые не встречаются у здоровых людей и в то же время у них отсутствовали микроорганизмы 21 вида, широко представленные в образцах слюны здоровых людей.

"На основании полученных нами результатов станет возможна ранняя диагностика тяжелого недуга с помощью доступных и неинвазивных методов", - сообщает профессор Фаррелл.

<http://www.health-ua.org>