

Современное лечение эректильной дисфункции. Использование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа

И.И. Горпинченко, Ю.Н. Гурженко, А.М. Корниенко, Э.Ф. Гусейнов

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Изучена клиническая эффективность препарата Сиалис в терапии расстройств эрекции на группе из 74 пациентов с эректильной дисфункцией. Контроль эффективности осуществляли с помощью анкетирования по шкале МИЭФ и реофаллографии. Клиническая эффективность препарата Сиалис составляет 89,2%. В ходе исследования отмечали тенденцию к улучшению кавернозного кровотока у пациентов на фоне курсового лечения препаратом Сиалис.

Ключевые слова: Сиалис, эректильная дисфункция, реофаллография.

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают неспособность достигать или поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта. «Золотым стандартом» в лечении ЭД в настоящее время в мире считают препарат силденафила цитрат. Актуальным вопросом является продолжение поиска препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5), обладающих меньшим количеством побочных явлений, препаратов, которые обеспечивают гармоничное соотношение всех составляющих современного лекарственного средства: эффективность, высокое качество и безопасность [1, 2, 3, 6].

По современным представлениям, эрекция полового члена представляет собой комплексную реакцию, возникающую в результате сложных взаимодействий нервной, эндокринной и сосудистой систем. Нарушение в какой-либо из них может ухудшить качество эрекции либо привести к ее полному отсутствию. Одно из ведущих патогенетических звеньев ЭД – нарушение метаболизма оксида азота (NO), необходимого для расслабления гладкомышечных тканей пещеристых тел [1, 6–11].

Феномен эрекции состоит из сложной цепи нейрососудистых изменений в кавернозной ткани, конечным звеном в которой является релаксация гладкомышечных элементов трабекул и дилатация артериальных сосудов. Приток артериальной крови к половому члену осуществляется дорсальными и кавернозными артериями, берущими начало от внутренней срамной артерии. Кавернозные артерии имеют магистральное строение до средней трети кавернозных тел, а далее рассыпной тип строения (спиралевидные артерии). Расширение пенильных артерий во время эрекции ведет к уменьшению их резистентности и увеличению объемной скорости кровотока в 2–3 раза. Далее расслабление гладкомышечных элементов кавернозной ткани ведет к заполнению артериальной кровью лакун, что, в свою очередь, вызывает сдавление субтуникальных и эмиссарных венул и блокирование оттока крови от полового члена.

Непосредственными причинами ЭД являются:

- недостаточная вазодилатация, обусловленная дефицитом циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ);
- недостаточная восприимчивость сосудов к цГМФ;
- недостаток компрессии пенильных вен, вызванный разрастанием соединительной ткани;
- комбинация вышеперечисленного.

Тадалафил ингибирует специфическую ФДЭ-5. Физиологический механизм эрекции полового члена предполагает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня цГМФ, расслаблению гладкомышечных тканей кавернозного тела и усилению кровотока в половом члене. Тадалафил – мощный и селективный ингибитор цГМФ – специфической ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле. Он не оказывает прямого расслабляющего влияния на кавернозное тело, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. При активации пути NO/цГМФ, наблюдающейся при сексуальном возбуждении, угнетение ФДЭ-5 под влиянием тадалафила приводит к увеличению уровней цГМФ в кавернозном теле.

Благодаря высокой эффективности, минимальным побочным эффектам, а также удобству и простоте применения, согласно стандартам Европейской ассоциации урологов, ИФДЭ-5 (в частности, тадалафил) включены в терапию первой линии ЭД. Это означает, что при отсутствии противопоказаний лечение начинают с препаратов этой группы.

С началом использования в клинической практике тадалафила (Сиалиса) возможности врачей в лечении пациентов с ЭД существенно расширились, так как препарат имеет очень широкое «окно терапевтической эффективности» – 36 ч – и позволяет пациенту вести естественную, спонтанную сексуальную жизнь, не менять привычных стереотипов сексуального поведения и значительно увеличивать временные рамки выбора момента близости. Применение Сиалиса позволяет уменьшить психологическую зависимость пациента от приема таблетки, корректировать планируемую сексуальную активность, а также дает возможность партнерше самой инициировать сексуальные отношения.

По образному выражению, появление Сиалиса, позволило врачам перейти от тактики «тушения пожара» к планомерной, взвешенной и оптимальной для каждого пациента терапии ЭД.

Кроме того, дополнительным аргументом в пользу выбора Сиалиса является уникальная возможность его применения с любой пищей (в том числе жирной). При этом нет необходимости отказываться от гастрономических привычек и традиционных способов ухаживания.

Сиалис оптимален для больных сахарным диабетом, которым необходимо соблюдать режим питания во избежание резких колебаний уровня глюкозы крови.

Пациенты, использующие препарат, также отмечали, что на фоне приема Сиалиса улучшилась не только эрекция, но и появилось чувство уверенности в себе, а сами сексуальные отношения стали более естественными и эмоционально насыщенными.

Свойства и преимущества Сиалиса

Следует отметить, что в отличие от своего предшественника силденафила, Сиалис специально разрабатывался как препарат для лечения ЭД, и поэтому он обладает значительными преимуществами:

1. Продолжительность действия – 36 ч. Это самый длительный период эффективного действия среди ИФДЭ-5. Такой большой период действия делает возможными повторные половые акты на протяжении 36 ч. Также отсутствует стресс, связанный с коротким сроком действия препарата (нет зависимости от таблетки, свобода выбора близости).
2. В то же время препарат начинает действовать уже через 16 мин после приема. Благодаря малому периоду ожидания есть возможность использовать Сиалис в непредвиденных ситуациях и избежать ненужных пауз.
3. Уникальная возможность применения с любой пищей (в том числе жирной) и алкоголем.
4. Сиалис не вызывает изменения цветоощущения (зеленый/голубой). После приема Сиалиса можно водить машину. Мужчина сохраняет свободу передвижения.
5. Сиалис не токсичен. Не влияет на функции внутренних органов и способен помочь пациентам с сопутствующими заболеваниями (легкая или средняя степень почечной или печеночной недостаточности, сахарный диабет) Не влияет на качество спермы, не удлиняет интервал $Q-T$. Соответственно отсутствует риск внезапной смерти. Сиалис безопасен даже при длительном применении. Нет риска передозировки.
6. В условиях реальной жизни, при длительном применении большинство мужчин с нарушениями эрекции отдают предпочтение Сиалису – 58%. В то время как силденафил предпочитают 43%, а варденафил 40% мужчин (Martin-Morales A, Haro JM, Beardsworth A, et al. Therapeutic effectiveness and patient satisfaction after 6 months of treatment with tadalafil, sildenafil and vardenafil: Results from the Erectile Dysfunction Observational Study (EDOS). Eur Urol 2007; 51: 541–550).

Фармакологические свойства

Тадалафил (пиразинол[1',2':1,6]пиридо(3,4-в)индол-1,4-дион, 6-(1,3-бензодиазол-5-ил)-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-2-метил-, (6R, 12aR)) – средство, применяемое при ЭД. Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической ФДЭ-5 цГМФ. Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение NO, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладкомышечных тканей артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает действия при отсутствии сексуального стимулирования.

В исследованиях *in vitro* установлено, что тадалафил является селективным ИФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладкомышечных тканях кавернозного тела, сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более выраженным, чем на другие типы ФДЭ. Тадалафил является в 10 000 раз более активным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2 и ФДЭ-4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность по отношению к ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной

ной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет в 9000 раз более мощное действие в отношении ФДЭ-5 по сравнению с его влиянием на ФДЭ-8, ФДЭ-9 и ФДЭ-10, а также в 14 раз по сравнению с ФДЭ-11.

Препарат действует в течение 36 ч. Эффект проявляется уже через 16 мин после приема препарата при наличии сексуального возбуждения.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо в положении лежа (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст.) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст.). Тадалафил не вызывает достоверного изменения ЧСС, не влияет на восприятие цветов (голубой/зеленый), что объясняется низким сродством его к ФДЭ-6 по сравнению с ФДЭ-5. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

При исследовании влияния приема тадалафила на сперматогенез в течение 6 мес не выявлено клинически значимого действия препарата на количество, подвижность и структуру сперматозоидов. Прием тадалафила не оказывал влияния на уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ в крови.

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 2 ч после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат можно принимать независимо от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывает значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Средний объем распределения составляет около 63 л. В терапевтических концентрациях 94% тадалафила связывается с белками плазмы крови.

У здоровых лиц менее 0,0005% введенной дозы обнаруживается в сперме.

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента (CYP)3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолгукуронид. Этот метаболит, по крайней мере, в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, вряд ли можно предположить, что он при таких концентрациях является клинически значимым.

У здоровых лиц средний период полувыведения – 17,5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном с калом (около 61% дозы) и в меньшей степени с мочой (около 36% дозы).

Цель исследования: оценка эффективности препарата Сиалис, таблетки по 0,01 г в лечении нарушений эректильной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» проведено открытое многоцентровое параллельное исследование препарата Сиалис у 79 пациентов с ЭД различного генеза в динамике.

Клинико-лабораторное обследование, принятое в клинике [1], проведено до лечения и через 4 нед после окончания терапии, состоящей из назначения препарата Сиалис (10 мг), за 30 мин до предполагаемой сексуальной близости один раз в день, 2 раза в неделю, в течение 4 нед.

Каждому пациенту был выдан препарат (8 таблеток по 10 мг). При повторном визите проводили обследование испытуемого и выдавали препарат Сиалис в количестве, необходимом для лечения. По окончании лечения каждый испытуемый заполнил вопросник МИЭФ. 74 пациента, окончивших курс лечения, прошли клинико-лабораторное обследо-

Таблица 1

Дизайн исследования

Вид ЭД	Клиническая группа, n=74 (%)
Психогенная	20 (27,0)
Органическая	24 (32,4)
Смешанная	30 (40,6)

Таблица 2

Исходные характеристики больных, включенных в исследование

Показатель	Клиническая группа
Возраст, лет	33,8±2,2 (23-42)
Масса тела, кг	78,4±2,2 (63-108)
Возраст появления ЭД, лет	31,3±0,8
Давность ЭД, лет	4,4±0,5

вание. Не закончили курс лечения по разным причинам 5 пациентов.

Всем больным проводили клиническое обследование, включавшее осмотр пациента и оценку выраженности эректильной дисфункции с помощью опросника Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ) [2], выполнение необходимых лабораторных тестов (общий анализ крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, креатинин). Состояние кавернозной гемодинамики исследовали методом реофаллографии (РФГ) [3] в состоянии покоя и через 45 мин после приема препарата Сиалис на фоне эротической видеостимуляции, а также после курсового приема препарата.

Задачи исследования: изучить влияние исследуемого препарата на состояние эректильной функции пациентов; оценить степень удовлетворенности лечением пациентами; изучить переносимость и возможные побочные эффекты исследуемого препарата.

Критерии для включения пациентов в исследование:

- мужчины в возрасте 18–65 лет, имеющие сексуального партнера; ЭД средней степени тяжести (индекс МИЭФ составляет не более 16 баллов); возможность иметь не менее 2 половых контактов в неделю;
- информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании;
- способность пациента к адекватному сотрудничеству во время исследования.

Критериями исключения из исследования служили:

- известная гиперчувствительность к тадалафилу; необходимость одновременного назначения нитратов или донаторов азота; анатомические деформации половых органов (в том числе ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони и др.);
- наличие других сексуальных расстройств, которые считаются первичными по отношению к диагнозу ЭД (например, снижение либидо);
- отсутствие сексуальной активности без указания причины;
- использование любого другого метода лечения нарушений эректильной функции;
- необходимость в назначении нерекомендуемых методов лечения; любые клинически значимые отклонения лабораторных показателей, требующие дополнительного обследования и интерпретации данных;
- заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, могут повышать риск для пациента либо оказывать какое-либо влияние на задачи исследования;
- одновременное участие в другом клиническом испытании.

Таблица 3

Динамика интегративных показателей МИЭФ на фоне приема Сиалиса

Показатель	Сиалис	
	Исходно	4 нед
Эректильная функция	10,46±0,76	23,29±0,54**
Удовлетворенность половым актом	7,02±0,56	15,32±0,43**
Оргазм	4,32±0,22	8,21±0,73**
Либидо	6,11±0,28	11,38±0,27**
Общая удовлетворенность	5,03±0,53	8,59±0,52*

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01 (по отношению к исходному уровню).

Таблица 4

Влияние препарата Сиалис на состояние кавернозной гемодинамики при однократном применении на фоне эротической видеостимуляции

Показатели	Сиалис	
	Покой	Стимуляция
RI	0,42±0,02	0,78±0,09*
ΔV	0,132±0,005	0,252±0,024*
Qmin	9,87±0,43	16,58±1,37*

Примечание: p – достоверность различий до и после стимуляции; * – p<0,05.

Таблица 5

Влияние препарата Сиалис на состояние кавернозной гемодинамики при курсовом применении

Показатели	Сиалис	
	Покой	Стимуляция
RI	0,52±0,04	0,63±0,04*
ΔV	0,145±0,015	0,178±0,012*
Qmin	10,11±1,36	13,45±1,43*

Критерии оценки клинической эффективности препарата:

- динамика показателей опросника МИЭФ (эректильная функция, удовлетворенность половым актом, оргазм, половое влечение, общая удовлетворенность);
- анализ клинической эффективности исследователем («отличный эффект» – возрастание показателя «эректильная функция» на 50% и выше или достижение значения шкалы в 25 баллов и выше; «хороший эффект» – возрастание показателя на 30–50%; «удовлетворительный ответ» – на 10–30%; «без эффекта» – изменение показателя на ±10%; «ухудшение» – снижение показателя на 10% и более);
- оценка изменений кавернозной гемодинамики по данным РФГ после курсового приема препарата;
- проведение теста с вазоактивными препаратами, ЛОД-теста.

Дизайн исследования приведены в табл. 1–2.

Исследуя причины возникновения ЭД, необходимо отметить преобладание именно органической и смешанных причин – 59,4%.

Показатели гормонального статуса у больных обеих групп: тестостерон – 11,2±2,1 нмоль/л; эстрадиол – 78,3±20,3 пмоль/л; ЛГ – 2,3±0,2 мЕД/мл; ФСГ – 2,2±0,3 мЕД/мл; пролактин – 56,6±7,3 мЕД/мл. Как видно,

среди пациентов клинической группы не было больных с гипогонадным состоянием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей анкеты МИЭФ в процессе терапии препаратом Сиалис приведена в табл. 3 и 4.

В группе больных, получавших Сиалис, достоверно возросли практически все интегративные показатели индекса. Если их динамику выразить в процентах, то получается что все интегративные показатели увеличились почти в 2 раза.

Контроль влияния исследуемого препарата на состояние кавернозной гемодинамики по данным РФГ осуществляли при однократном приеме препарата Сиалис на фоне эротической видеостимуляции (табл. 4).

Данные табл. 4 свидетельствуют о достоверном усилении кавернозного кровотока на фоне разового приема Сиалиса.

Данные табл. 5 свидетельствуют об определенной тенденции к увеличению показателей кровотока в кавернозных телах при приеме Сиалиса.

Пациенты в большинстве случаев хорошо переносили лечение препаратом Сиалис. Отмечено наличие побочных явлений у 2 больных (5,4%) в виде проходящей головной боли и заложенности носа. Ни один пациент не прекратил лечение препаратом.

По оценке пациентами препарата Сиалис 44 больных (59,5%) расценили эффективность препарата как «отличную», 22 пациента (29,7%) – как «хорошую», 6 (8,1%) – как «удовлетворительную» и 2 (2,7%) – как «неудовлетворительную».

Мнение исследователей: отличный эффект терапии отмечался у 42 больных (56,8%), хороший – у 24 пациентов (32,4%), у 6 пациентов (8,1%) эффект был расценен как удовлетворительный и у 2 (2,7%) – как неудовлетворительный. Заключительная оценка эффективности терапии выявила «отличный» и «хороший» результаты у 86,6% пациентов.

Сведения об авторах

Горпинченко Игорь Иванович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9А.
E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9А.
E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Корниенко Алексей Михайлович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9А.
E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

Гусейнов Форман Оглы – аспирант кафедры урологии НАМПО им. П.Л.Шупика

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Возіанов О.Ф., Горпинченко І.І. Досвід застосування Віагри в Україні // Сексологія і андрологія. – К., 2000. – Вып. 5. – С. 3–5.
2. Горпинченко І.І. Ерективна дисфункція: діагностика і сучасні методи лікування // Здоров'я чоловіка. – 2002. – № 1. – С. 9–11.
3. Горпинченко І.І., Мірошников Я.О. Ерективна дисфункція. – Львів: Медицина світу.
4. Горпинченко І.І. Геронтологічна сексопатологія: Производственное издание. – К.: Здоров'я, 1991. – 168 с.
5. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology. – 1997. – V. 49. – P. 822–830.
6. Бюва Ж. Лечение силденафилом, четырехлетний опыт // Здоровье мужчины. – 2002. – № 2. – С. 11–13.
7. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция (физиология, психология, хирургия, диагностика и лечение). – М.: Медицина, 1985. – 240 с.
8. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen R, Steers WJ, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction // New Engl J Med. – 1998; 338:1397–404.
9. Langtry HI, Markham A. Sildenafil. A review of its use in erectile dysfunction // Drugs 1999;57: 845.
10. Sadowsky R, Miller T, Moskowitz M, Hackett G. Three year update of sildenafil citrate (Viagra) efficacy and safety // Int J Clin Pract 2001 ;55: 115–28.
11. Morales A, Gingell C, Collins M et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction // Jot J Impot Res 1998;10:69–73.

Статья поступила в редакцию 24.09.2013

Выводы

1. Назначение препарата Сиалис больным с эректильной дисфункцией приводит к достоверному возрастанию интегративных параметров, характеризующих сексуальную сферу пациента. Клиническая эффективность препарата Сиалис составляет 89,2%. Отмечалась тенденция к улучшению кавернозного кровотока у пациентов на фоне курсового лечения препаратами Сиалис.

2. Препарат Сиалис можно рассматривать как препарат первого ряда в терапии расстройств эрекции украинских мужчин.

Сучасна терапія еректильної дисфункції. Використання інгібіторів фосфодієстерази 5-го типу

І.І. Горпинченко, Ю.М. Гурженко, О.М. Корнієнко, Е.Ф. Гусейнов

Досліджено клінічну ефективність препарату Сіаліс в терапії розладів ерекції в групі із 74 пацієнтів з еректильною дисфункцією. Контроль ефективності здійснювався за допомогою анкетування МІЕФ та реофаллографії. Клінічна ефективність препарату Сіаліс складає 89,2%. Під час дослідження відзначали тенденцію до покращання кавернозного кровотоку у пацієнтів на тлі курсового лікування препаратами Сіаліс.

Ключові слова: Сіаліс, еректильна дисфункція, реофаллографія.

Modern treatment of erectile dysfunction. The use of phosphodiesterase inhibitors of type 5

I.I. Gorpynchenko, J.N. Gurzhenko, A.M. Kornienko, E.F. Huseynov

Studied the clinical efficacy of Cialis in the treatment of erectile dysfunction in a group of 74 patients with erectile dysfunction. Monitoring the effectiveness of the survey was carried out by using the IIEF and reofallografii. Clinical efficacy of Cialis is 89.2%. The study noted a trend toward improvement of the cavernous blood flow in patients on background of a course of treatment with Cialis.

Key words: Cialis, erectile dysfunction, reofallografija.