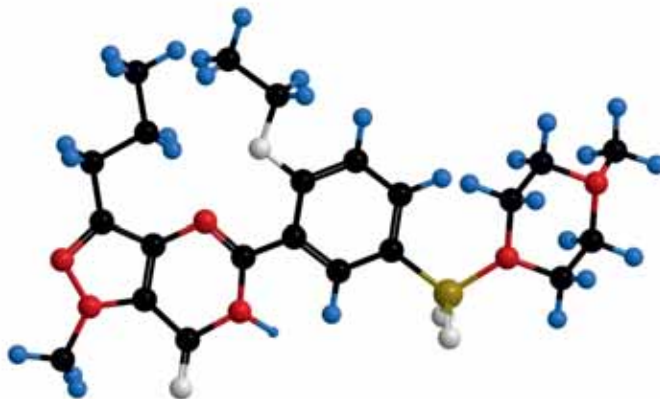


У силденафила может расширяться список показаний

Разработанный изначально как антигипертензивное средство, силденафил был одобрен для лечения эректильной дисфункции. Но на этом история перепрофилирования не закончилась: на сегодня накоплен большой массив данных, в том числе клинических, свидетельствующих о том, что силденафил и другие ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) можно использовать для лечения онкологических, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и даже инфекционных заболеваний



Одной из возможных сфер применения ингибиторов ФДЭ-5 является профилактика рецидивов опухолевого роста после хирургического удаления [1]. Сейчас в Канаде проходят клинические испытания фазы I, в которых изучается влияние на частоту рецидивов приема тадалафила после онкохирургических вмешательств на брюшной полости.

В эксперименте силденафил усиливал эффективность доксорубина при лечении рака предстательной железы [2]. Обнаружено, что ингибиторы ФДЭ-5 усиливают противораковый эффект ингибиторов киназ сорафениба и регорафениба при лечении новообразований пищеварительного тракта [3]. Ингибиторы ФДЭ-5 могут быть также полезны в терапии опухолей головного мозга, так как помогают химиотерапевтическим ЛС проникать через гематоэнцефалический барьер.

Следует упомянуть еще об одном свойстве ингибиторов ФДЭ-5 — способности ликвидировать последствия деятельности мутантных онкогенов K-RAS. Гены K-RAS в норме контролируют пролиферацию клеток, но в случае мутаций могут приводить к развитию опухолей. При использовании комбинации ингибитора киназ нератиниба и силденафила удавалось блокировать онкопролиферативные белки RAS.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сосудорасширяющий эффект и улучшение кровоснабжения при использовании ингибиторов ФДЭ-5 хорошо известно. В частности, силденафил и тадалафил одобрены для лечения больных с легочной гипертензией. Однако все больше данных подтверждает прямое кардиопротекторное действие ингибиторов ФДЭ-5.

Так, на животных моделях было обнаружено, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают сократительную функцию сердца [4]. Несмотря на то, что в клиническом исследовании с участием пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной функцией выброса это не было доказано [5], есть основания полагать, что ингибиторы ФДЭ-5 могут препятствовать дальнейшему повреждению миокарда после инфаркта, а также при сердечной недостаточности со сниженной функцией выброса. Сердечно-сосудистая патология пока не является показанием к назначению ингибиторов ФДЭ-5, но клинические исследования в этом направлении будут продолжаться, как только найдется финансирование.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Способность ингибиторов ФДЭ-5 расширять сосуды и проникать через гематоэнцефалический барьер делает их перспективными ЛС в терапии неврологических заболеваний. В экспериментах

ИНГИБИТОРЫ ФДЭ-5: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ФДЭ-5 — фермент, катализирующий гидролиз циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — одного из основных внутриклеточных посредников, который модулирует в клетке многочисленные биохимические процессы. Ингибиторы ФДЭ-5 мешают деятельности ФДЭ-5 и таким образом предупреждают гидролиз цГМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназу G, катализирующую реакцию фосфорилирования ряда важных клеточных ферментов.

При эректильной дисфункции силденафил и другие ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего влияния на гладкие мышцы кавернозных тел, но за счет блокады ФДЭ-5 и стабилизации цГМФ усиливают сосудорасширяющее действие оксида азота.

Известно 11 семейств ФДЭ, но на сегодня ингибирование именно ФДЭ-5 является наиболее перспективным. ФДЭ-5 широко представлена в мозге, легких, мочевом пузыре, гладких мышцах и тромбоцитах, что открывает широкие возможности для терапевтических воздействий. В настоящее время только в США эффективность и безопасность ингибиторов ФДЭ-5 при различных патологиях изучают более чем в 650 клинических исследованиях.

ОНКОЛОГИЯ

Поиск новых показаний к применению известных ЛС наиболее востребован в онкологии, и среди перспективных препаратов, ингибиторы ФДЭ-5 занимают достойное место. Многообещающие данные были получены не только *in vitro*, но и на животных моделях, а также в небольших клинических исследованиях.

Установлено, что ингибиторы ФДЭ-5 усиливают противоопухолевый иммунный ответ, в частности, уменьшают количество миелоидных супрессорных клеток и Т-супрессоров и увеличивают число Т-киллеров, которые, как известно, играют ключевую роль в элиминации опухолевых клеток. Кроме того, они повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии. Вероятно, это происходит благодаря сосудорасширяющему эффекту ингибиторов ФДЭ-5, который способствует проникновению препаратов в опухоль. Кроме того, противоопухолевый эффект ингибиторов ФДЭ-5 может быть связан с тем, что при раке молочной железы, печени и легкого происходит «перепроизводство» ФДЭ-5.

на мышах силденафил уменьшал выраженность нейровоспаления и снижал в ткани мозга численность амилоидных бляшек — возможной причины болезни Альцгеймера [6]. Тадалафил в моделях на животных проникал в ЦНС эффективнее силденафила [7], однако клинические испытания по применению ингибиторов ФДЭ-5 в лечении нейродегенеративных заболеваний пока не проводились.

Еще одним интересным направлением исследований является применение ингибиторов ФДЭ-5 при слабых когнитивных нарушениях, связанных с ухудшением кровоснабжения мозга. С возрастом тончайшие сосуды глубинных зон мозга сужаются и не в состоянии обеспечить адекватное кровоснабжение. Ингибиторы ФДЭ-5 теоретически могут исправить эту ситуацию. Недавно в США завершилась фаза II клинического исследования влияния тадалафила на когнитивные функции у пациентов с сосудистыми заболеваниями мозга [8]. В настоящее время исследователи анализируют полученные результаты.

Еще одно исследование, которое проводится в настоящее время, посвящено изучению применения ингибиторов ФДЭ-5 для лечения последствий легких травм мозга у спортсменов. Группе игроков в американский футбол с посттравматическими нарушениями микроциркуляции в сосудах головного мозга проводят пятидневный курс силденафила в целях восстановления цереброваскулярной реактивности — способности мозговых сосудов к расширению [9].

ИНФЕКЦИИ, ИСКУССТВЕННОЕ ПЛОДОТВОРЕНИЕ И МНОГОЕ ДРУГОЕ

Потенциальные терапевтические свойства ингибиторов ФДЭ-5 представляются огромными. Например, есть данные, что эти соединения могут проявлять противовирусный и антимикробный эффект [10, 11]. В комбинации с другими ЛС они помогают, в частности, справляться с такими трудно поддающимися лечению вирусами, как резистентный к терапии ВИЧ, вирус лихорадки Эбола, гриппа, эпидемического паротита, кори, краснухи.

Ингибиторы ФДЭ-5 также показали хорошие результаты в лечении периферической нейропатии у мышей с сахарным диабетом [12], при возрастной макулярной дегенерации [13], мужских урогенитальных заболеваниях [14], муковисцидозе [15].

В ряде исследований установлена польза применения ингибиторов ФДЭ-5 при искусственном оплодотворении: эти ЛС, улучшая кровообращение в матке, способствуют утолщению эндометрия, что повышает шансы на успешную имплантацию эмбрионов [16].

Широкое применение силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 привело к пониманию его побочных эффектов, дозировки, взаимодействий с другими препаратами. Но для расширения показаний к применению необходимы масштабные клинические испытания.

ТРУДНОСТИ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ

Поиск новых показаний известных, хорошо изученных ЛС в последнее время стал очень популярен. Эти препараты в свое время уже прошли все фазы клинических испытаний, поэтому при перепрофилировании ранние стадии могут быть пропущены, что, естественно, ускоряет и немного удешевляет процесс регистрации. Все это очень заманчиво для пациентов, которые могут относительно быстро получить доступный препарат с новыми показаниями к применению.

Но инвестиции в исследования все равно необходимы, а найти их для ЛС, срок действия патентной защиты на которые уже истек — задача непростая. Так, например, программа ЕС «Горизонт-2020», предоставляющая миллионные гранты на научно-исследовательскую деятельность, ориентирована на инновации, которые принесут экономический эффект, а изучение известных ЛС не входит в число приоритетов данной программы.

Есть и регуляторные проблемы: получить одобрение на применение ЛС по новому показанию, по крайней мере, в Европе, может только фармпроизводитель, имеющий регистрационное свидетельство на данный ЛС. А некоммерческие фонды и академические организации, которые обычно являются инициаторами исследований по перепрофилированию ЛС, не могут даже обратиться с подобной заявкой в соответствующие агентства.

В настоящее время большинство разработчиков ЛС стремится к достижению высокой избирательности их действия. Ингибиторы ФДЭ-5, напротив, поражают широтой своего терапевтического эффекта. Силденафил и другие ингибиторы ФДЭ-5 вряд ли станут «лекарствами от всего», но будет ошибкой не воспользоваться их уникальной способностью модулировать терапевтические эффекты других ЛС.

**Подготовила Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук
По материалам статьи Brazil R. Repurposing Viagra: the «little blue pill» for all ills? // The Pharmaceutical Journal, 13 NOV 2018**

Литература

- Tai L.H., Alkayyal A.A., Leslie A.L. et al. Phosphodiesterase-5 inhibition reduces postoperative metastatic disease by targeting surgery-induced myeloid derived suppressor cell-dependent inhibition of Natural Killer cell cytotoxicity // *Oncotarget*. — 2018; 7 (6). doi: 10.1080/2162402X.2018.1431082
- Das A., Durrant D., Mitchell C. et al. Sildenafil (Viagra) sensitizes prostate cancer cells to doxorubicin-mediated apoptosis through CD95 // *Oncotarget*. — 2016; 7 (4): 4399–4413. doi: 10.18632/oncotarget.6749
- Booth L., Roberts J.L., Poklepovic A. & Dent P. PDE5 inhibitors enhance the lethality of [pemetrexed + sorafenib] // *Oncotarget*. — 2017; 8 (8): 13464–13475. doi: 10.18632/oncotarget.14562
- Hutchings D.C., Anderson S.G., Caldwell J.L. & Trafford A.W. Phosphodiesterase-5 inhibitors and the heart: compound cardioprotection? // *Heart*. — 2018; 104 (15): 1244–1250. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312865
- Redfield M., Borlaug B., Lewis G. et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure: The RELAX trial rationale and design // *Circ Heart Fail*. — 2012; 5 (5): 653–659. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969071
- Zhang J., Guo J., Zhao X., Chen Z. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in app/ps1 transgenic mice // *Behav Brain Res*. — 2013; 250: 230–237. doi: 10.1016/j.bbr.2013.05.017
- Garcia-Barroso C., Ricobaraza A., Pascual-Lucas M. et al. Tadalafil crosses the blood-brain barrier and reverses cognitive dysfunction in a mouse model of AD // *Neuropharmacology*. — 2013; 64: 114–123. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.052
- Pauls MMH., Clarke N., Trippier S. et al. Perfusion by arterial spin labelling following single dose tadalafil in small vessel disease (PASTIS): study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. — 2017; 18: 229. doi: 10.1186/s13063-017-1973-9
- University of Pennsylvania. Cerebrovascular reactivity in American football players. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03417492. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417492>
- Roberts J.L., Tavallai M., Nourbakhsh A. et al. GRP78/Dna K is a target for Nexavar/Stivarga/Votrient in the treatment of human malignancies, viral infections and bacterial diseases // *J Cell Physiol*. — 2015; 230 (10): 2552–2578. doi: 10.1002/jcp.25014
- Booth L., Roberts J.L., Cash D.R. et al. GRP78/BiP/HSPA5/Dna K is a universal therapeutic target for human disease // *J Cell Physiol*. — 2015; 230 (7): 1661–1676. doi: 10.1002/jcp.24919
- Wang L., Chopp M. & Zhang Z.G. PDE5 inhibitors promote recovery of peripheral neuropathy in diabetic mice // *Neural Regen Res*. — 2017; 12 (2): 218–219. doi: 10.4103/1673-5374.200804
- Coleman D.J., Lee W., Chang S. et al. Treatment of macular degeneration with sildenafil: results of a two-year trial // *Ophthalmological*. — 2018; 240: 45–54. doi: 10.1159/000486105
- Andersson K.E. PDE5 inhibitors — pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery // *Br J Pharmacol*. — 2018; 175 (13): 2554–2565. doi: 10.1111/bph.14205
- Noel S., Dhooghe B. & Teresinha L. PDE5 inhibitors as potential tools in the treatment of cystic fibrosis // *Front Pharmacol*. — 2012; 3: 167. doi: 10.3389/fphar.2012.00167
- Benni J.M. & Patil A.P. An overview on sildenafil and female infertility // *Indian J Pharmacol*. — 2016; 9 (2): 131–136. doi: 10.4103/2349-5006.191247