

## Медикаментозное лечение эректильной дисфункции: предварительное сравнение существующих методов

Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер  
Кафедра урологии МГМСУ, Москва

«Эректильная дисфункция» (ЭД) — наиболее точный из употребляемых терминов, пришедший на смену устаревшему «импотенция» и определяющий последнюю как неспособность достижения и поддержания эрекции, необходимой для удовлетворения сексуальных партнеров. ЭД, как и расстройства эякуляции, либидо и оргазма, является составной частью проблемы сексуальных дисфункций. В структуре сексуальных расстройств ЭД занимает ведущее место как по частоте возникновения, так и по социальной значимости.

Сексуальное здоровье — очень важная составляющая эмоционального и физического здоровья любого человека. Хотя ЭД не угрожает жизни мужчины, ее ни в коем случае нельзя рассматривать как некую тривиальную проблему. Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что сексуальная активность является неотъемлемым элементом понятия «качество жизни» — новой парадигмы медицины.

ЭД часто классифицируют как:

- органическую — вследствие васкулогенных (артериальных и/или венозных), неврологических, гормональных и кавернозных нарушений или поражений;
- психогенную — обусловленную центральным подавлением механизма эрекции без физической травмы;
- смешанную органо-психогенную — вызванную сочетанием органических и психогенных факторов.

У большинства больных, страдающих ЭД, обнаруживается сочетание органических и психогенных компонентов. Согласно анализу данных за последние 10 лет, органические факторы сами по себе или в сочетании с психогенными имели место у 75–80% мужчин, страдавших ЭД.

По данным ВОЗ, каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен выполнить половой акт. Рас-

пространенность ЭД четко коррелирует с возрастом и составляет в 50 лет около 50%, 60 лет — 60%, 70 лет — 70%. Данные, полученные в ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (MMAS), свидетельствуют о том, что 52% мужчин в возрасте 40–70 лет в той или иной степени страдали ЭД. При этом частота полного отсутствия эрекции возрастает за этот период в 3 раза (с 5 до 15%). Умеренная ЭД была диагностирована у 25% опрошенных, минимально выраженная — у 17%, полная дисфункция — у 10% мужчин [1,2].

Среди мужского населения России ЭД распространена несколько шире, чем среди мужчин в индустриально развитых странах мира. Этому способствует высокий травматизм, алкоголизм и курение низкокачественных сортов табака. Помимо этих причин важным фактором риска возникновения ЭД является психологический стресс, который приводит к подавленному настроению, депрессии, снижению у мужчин полового влечения.

Следует учитывать, что зачастую расстройство сексуальной функции — это не самостоятельное заболевание, а проявление различных нарушений в организме мужчины. Возникновение ЭД часто связывают с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и депрессией. Атеросклеротическое поражение сосудов может воспрепятствовать притоку крови в половой член. С этим заболеванием связывают приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин в возрасте старше 50 лет. ЭД выявляется приблизительно у 50% (от 25 до 75%) больных сахарным диабетом независимо от типа заболевания, но при наличии строгой корреляции между ЭД и возрастом, а также тяжестью осложнений сахарного диабета [3].

У мужчин, страдающих депрессией, вероятность развития ЭД колеблется в пределах от 25% при легкой депрессии до почти 90% при ее тяжелых формах. Другими хроническими заболеваниями, ассоциирующимися с

развитием ЭД, являются: хроническая почечная недостаточность (40%), печеночная недостаточность (25–70%), рассеянный склероз (71%), болезнь Альцгеймера (53%), хроническая обструктивная болезнь легких (30%). Гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия приводят к фенотипическим изменениям в кавернозной ткани, проявляющимся усилением синтеза и накопления коллагена с исходом в кавернозный фиброз. Последний рассматривается в качестве ключевого звена в патогенезе ЭД. Нередко причиной развития ЭД становятся также перенесенные оперативные вмешательства на предстательной железе, травмы спинного мозга или тазовых органов, инсульт.

Несколько слов о механизме эрекции. Он представляет собой сложную цепь нейрососудистых изменений кавернозной ткани, конечным звеном которой являются релаксация гладкомышечных элементов трабекул и дилатация артериальных сосудов полового члена. Приток артериальной крови к половому члену осуществляется по дорсальным и кавернозным артериям, берущим начало от внутренней срамной артерии. Далее расслабление гладкомышечных элементов кавернозной ткани ведет к заполнению артериальной кровью лакун. Это в свою очередь приводит к сдавливанию субтуникальных и эмиссарных венул и блокированию оттока венозной крови из полового члена. Этот феномен известен как веноокклюзивный механизм. Выключение эрегированного пениса из системного кровотока позволяет создать необходимый градиент давления в кавернозных телах для поддержания ригидности полового члена.

Успехи фундаментальной медицины наряду с масштабными клиническими исследованиями, базирующимися на последних достижениях фармакологии, позволяют применять новые подходы к лечению ЭД. Появление целого ряда высокоэффективных препаратов для интракавернозного, внутриуретрального и перорального применения отодвинуло на второй план методы хирургического лечения ЭД — реконструктивные сосудистые операции и эндофаллопротезирование [4], которые совсем недавно пользовались большой популярностью.

Первый этап лечения ЭД предполагает попытку устранить факторы, явившиеся возможной причиной развития этого заболевания. К таковым относятся малоподвижный образ жизни, наличие интеркуррентных заболеваний в стадии декомпенсации и, несомненно, прием некоторых лекарственных препаратов, оказывающих негативное влияние на ЭД. Независимо от причины возникновения, ЭД, как правило, негативно сказывается на жизни мужчины. Это может выражаться в потере чувства соб-

ственного достоинства, в ощущении, что он уже больше не настоящий мужчина, в эмоциональных нарушениях. Поэтому при ЭД большое значение имеет коррекция психоэмоционального состояния пациента. Очень важно, чтобы мужчина с ЭД обсудил свои проблемы с партнершей и заручился ее поддержкой.

К лекарственным средствам, применяемым при ЭД, долгое время относились  $\alpha$ -адреноблокаторы (йохимбин, фентоламин), антагонисты дофаминовых рецепторов (апоморфин), ингибиторы захвата серотонина (тразодон), нейрорелептики (тиоридазин), андрогены (тестостерон), адаптогены (пантокрин, элеутерококк), периферические вазоактивные препараты (нитро-мазь) и др. В целом, эффективность этих препаратов ненамного превышала таковую плацебо и составляла не более 30% [5].

Такая ситуация сохранялась до тех пор, пока не была открыта новая фармакологическая группа препаратов — ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5), что ознаменовало начало новой эры в медикаментозном лечении ЭД. Путем конкурентного угнетения ферментной деградации циклических нуклеотидов (цГМФ) ингибиторы ФДЭ5 потенцируют миорелаксирующий эффект N0, высвобождающегося в кавернозной ткани на фоне сексуального возбуждения из нервных окончаний и эндотелиальных клеток сосудов полового члена. Это ведет к уменьшению внутриклеточной концентрации кальция и снижению тонуса гладкомышечного компонента кавернозной ткани с увеличением ее кровенаполнения. На фоне этого включается описанный выше веноокклюзивный механизм, что в итоге обеспечивает достижение достаточной ригидности полового члена [6].

Появившийся в 1998 г. ингибитор ФДЭ 5 — силденафила цитрат (Виагра) — стал первым и единственным в то время препаратом, обеспечивающим возможность высокоэффективного медикаментозного лечения ЭД. Показаниями к его применению является ЭД любого генеза как органического, так и психоэмоционального [7]. В силу доступности и сравнительно высокой безопасности силденафил назначался больным не только специалистами — урологами и андрологами, но и врачами общей практики, что способствовало широкому распространению этого препарата. Именно появление силденафила отодвинуло на второй план все существовавшие до этого лекарственные средства и немедикаментозные методы, использовавшиеся для лечения ЭД.

Силденафил принимают внутрь за 1 час до полового акта, начальная доза препарата составляет 50 мг. При недостаточной эффективности и отсутствии нежелательных эффектов

дозу увеличивают до 100 мг; при выраженных побочных реакциях дозу можно уменьшить до 25 мг. Эффективность силденафила при применении в дозах 25, 50 и 100 мг составляет 62,74 и 82% соответственно [6].

Однако многие мужчины, особенно с тяжелыми формами ЭД, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, а также пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию, не были удовлетворены возможностями, предоставляемыми им применением силденафила [8]. В частности, это обусловлено небольшой продолжительностью действия препарата и определенными ограничениями при его использовании (прием пищи и алкоголя) [6]. Кроме того, только 33% пациентов, получавших силденафил, были полностью удовлетворены проводимым лечением, и лишь половина из них были согласны продолжать его на протяжении длительного периода времени [8]. На отношение больных могли повлиять и побочные эффекты силденафила (головная боль — 16%, покраснение лица — 10%, диспепсия — 7%, заложенность носа, нарушения зрения и боли в спине), связанные с блокадой ФДЭ различных типов в кровеносных сосудах и сетчатке глаза [6].

Следующим ингибитором ФДЭ5, появившимся на мировом лекарственном рынке, стал тадалафил (Сиалис). Особенности его фармакодинамики и избирательного воздействия на различные типы ФДЭ были призваны нивелировать те негативные моменты, которые ограничивали применение силденафила. Новый препарат имеет более длительный период полувыведения (17,5 против 4 часов у силденафила), что обеспечивает его воздействие на организм пациента на протяжении 36 часов после приема [9, 10].

Имеются отдельные публикации о пролонгации эффекта тадалафила до 48 часов. Его фармакокинетика не зависит от приема пищи и алкоголя, что в совокупности с большой продолжительностью действия позволяет пациенту с ЭД избежать жесткого планирования половой активности [10]. Это особенно важно для молодых пациентов (30–50 лет), уровень сексуальной активности которых достаточно высок. Применение тадалафила 3–4 раза в неделю обеспечивает постоянную концентрацию препарата в организме пациента, достаточную для поддержания половой активности в любое время без необходимости предварительного планирования.

Однако некоторые исследования показали, что только 13% из опрошенных пациентов с ЭД заинтересованы в увеличении длительности действия препаратов — значительно чаще

они интересуются надежностью (40%) и безопасностью (40%) их применения [8]. Кроме того, у части больных, принимавших тадалафил, отмечено возникновение таких типичных для ингибиторов ФДЭ5 побочных эффектов, как головная боль и диспепсия (в 11 и 7% случаев соответственно), а также боли в спине, которые сохранялись на протяжении всего времени действия препарата. Несколько реже отмечались заложенность носа и «приливы» крови к лицу, отек век, боль в глазах и головокружение. Препарат производится в одной дозировке 20 мг.

Необходимо подчеркнуть, что абсолютным противопоказанием к назначению ингибиторов ФДЭ5 является их одновременное применение с любыми донаторами NO, включая нитраты [6, 10, 11]. На время действия ингибиторов ФДЭ5 прием нитратов запрещен, что может быть неприемлемым для больных, страдающих ишемической болезнью сердца. Из опасения развития гипотензии ограничивается и применение ингибиторов ФДЭ5 в сочетании с  $\alpha$ -адреноблокаторами — наиболее популярными средствами медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [11]. Между приемами этих препаратов должно пройти не менее 6 часов. Все эти обстоятельства ограничивают назначение длительно действующего тадалафила больным ЭД старших возрастных групп и позволяют, с нашей точки зрения, позиционировать этот ингибитор ФДЭ5 как наиболее предпочтительный препарат для лечения ЭД у молодых пациентов.

Самым новым и наиболее селективным ингибитором ФДЭ5 является варденафила гидрохлорид (Левитра) [12, 13]. В исследованиях *in vitro* по избирательности действия на этот фермент, ответственный за возникновение эрекции, было доказано, что в отличие от других представителей своей фармакологической группы, варденафил в 10 раз превосходит силденафил и в 13 раз — тадалафил [13]. Влияние на ФДЭ6, содержащуюся в сетчатке глаза и ответственную за расстройство зрения, у варденафила выражено в 6 раз слабее, чем у силденафила [13]. Это объясняет наименьшую среди всех ингибиторов ФДЭ частоту расстройства зрения на фоне лечения варденафилом (таблица 1).

Как и в случае тадалафила, эффективность варденафила не зависит от приема и характера пищи и алкоголя и приближается к 75–80% [11]. Варденафил выпускается в трех дозировках — 5, 10 и 20 мг, что позволяет индивидуально подобрать максимально эффективную и хорошо переносимую дозу препарата.

Одной из особенностей варденафила считается быстрое начало действия. В отдельных

случаях его максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается уже через 15 минут после приема и остается стабильно высокой на протяжении последующих 2 часов.

К 30-й минуте  $C_{max}$  регистрируется у 90% пациентов, что выгодно отличает варденафил от всех остальных ингибиторов ФДЭ5 [14] (таблица 2).

Таким образом, ингибиторы ФДЭ5 являются сегодня безусловными лидерами среди всех существующих средств консервативного лечения ЭД и рекомендованы ВОЗ как препараты выбора для медикаментозной терапии этого заболевания [15]. В то же время появление конкуренции среди трех препаратов этой группы послужило основанием для начала дискуссий по поводу того, какой из ингибиторов ФДЭ5 в наибольшей степени отвечает представлениям об идеальном средстве лечения ЭД. Такой препарат должен обладать наилучшей переносимостью, наибольшей эффективностью вне зависимости от приема пищи и алкоголя, быть доступным, действовать быстро и достаточно долго, иметь гибкую систему дозирования и по возможности освобождать пациента от необходимости заранее планировать свою сексуальную активность. На основании данных литературы и в меньшей степени своего собственного опыта применения трех ингибиторов ФДЭ5, два из которых появились в России совсем недавно, мы попытались сравнить эти препараты на соответствие приведенному выше «идеальному» образцу лекарства для лечения ЭД (таблица 3).

Безусловно, проведенный нами анализ во многом является умозрительным и требует проверки в клинической практике. Такая проверка особенно важна, учитывая тот

Таблица 1. Основные побочные эффекты ингибиторов ФДЭ5 [6, 10, 11, 16]

Частота развития	Препарат		
	варденафил	силденафил	тадалафил
Очень часто (более 10%)	головная боль, приливы	головная боль, диспепсия	головная боль, приливы
Часто (1–10%)	диспепсия, головокружение, тошнота, ринит	головокружение, приливы, боль в спине, миалгия	диспепсия, головокружение, нарушение зрения
Редко (менее 1%)	гипертензия, фотосенсибилизация, нарушение зрения, гипотензия, обморок	слезотечение, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы	мышечная боль

Таблица 2. Основные фармакокинетические показатели ингибиторов ФДЭ5 [6, 10, 11]

Показатели	Препарат		
	варденафил 20 мг	силденафил 100 мг	тадалафил 20 мг
Время достижения ( $C_{max}$ ), ч	0,75	1,16	2
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), ч	4,7	3,82	17,5
$C_{max}$ , нг/мл	31,8	327	378

Таблица 3. Сравнительный анализ особенностей различных ингибиторов ФДЭ5

Показатели	Препарат		
	варденафил	силденафил	тадалафил
Быстрое действие	+	–	–
Наличие нескольких дозировок	+	+	–
Побочные эффекты:			
– боли в мышцах и спине	–	+	+
– нарушение зрения	+	+	+
– ощущения «приливов»			
Высокая эффективность	+	+	+
Эффективность не зависит от приема пищи и алкоголя	+	–	+
Лечение ЭД вне зависимости от этиологии заболевания	+	+	+
Большая продолжительность действия	–	–	+

факт, что первоначально препарат назначается врачом, но на втором этапе лечения выбор остается за пациентом.

В проведенных немногочисленных клинических исследованиях новые ингибиторы ФДЭ5 (тадалафил и варденафил) продемонстрировали приблизительно равную эффективность (75–85%) [6, 10, 11], и многие специалисты высказали предположение, что препараты могут оказаться эффективными у пациентов с отрицательным опытом применения силденафила — первого из препаратов этого класса. В связи с этой проблемой интересной, на наш взгляд, является работа *U. Thadani и W. Smith (2002)*, в которой в рамках протокола PROVEN была

оценена эффективность варденафила у 463 пациентов с ЭД, ранее безуспешно лечившихся силденафилом. Через 12 недель двойного слепого исследования 62% пациентов отметили улучшение эректильной функции (15% в группе плацебо), а оценка по шкале МИЭФ увеличилась на 8 баллов (в группе плацебо на 1) [16]. Эта работа, безусловно, является пионерской, и можно надеяться, что за ней последуют аналогичные по дизайну исследования с другими препаратами из группы ингибиторов ФДЭ5.

Очень вероятно, что в будущем к этим лекарственным средствам сформируется отношение, подобное тому, которое существует к  $\alpha$ -адреноблокаторам, используемым в медика-

ментозной терапии доброкачественной гиперплазии простаты.

Ситуации очень схожи: несколько препаратов имеют аналогичный механизм действия, одинаковые показания и противопоказания и относительно небольшие индивидуальные особенности, которые со временем позволят разработать некие рекомендации по их применению у разных категорий пациентов.

Но это вопрос будущего, а сегодня можно лишь констатировать, что возможности медикаментозной терапии ЭД за последнее время значительно расширились, и мы еще на один шаг приблизились к решению столь актуальной проблемы современной медицины, как лечение сексуальных расстройств у мужчин.

## Литература

1. Feldman H A, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay SB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
2. Benet A E, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 699-709.
3. Калиниченко С. Ю., Козлов Г. И., Мельниченко Г. А., Дедов И. И. Опыт применения силденафила цитрата (Виагры) у пациентов с сахарным диабетом // Тер. архив. 1999. № 10. С 78-80.
4. Лоран О. Б., Аляев Ю. Г., Щеплев П. А. и др. Виагра (силденафила цитрат) в лечении больных с эректильной дисфункцией // Урология. 2000. № 1. С. 30-33.
5. Петров С. Б., Лоран О. Б., Велиев Е. И. Современные аспекты лечения эректильной дисфункции // *Consilium Medicum*. 2003. Т 5. № 2.
6. Sildenafil SmPC 1998.
7. Лоран О. Б., Щеплев П. А., Нестеров С. Н., Кухаркин С. А., Абдуллаев И. А. Диагностика и лечение эректильных дисфункций // *Анналы хирургии*. 1998. № 4.
8. Sand M. Men's attitudes on life events and sexuality (MALES) survey. Presented at the 10 World Congress of the International Society for Sexual and Impotence Research, 26 September 2002, Montreal, Canada.
9. Block G, et al. Efficacy and safety of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analysis. *J Urol* 2002; 169: 1332-36.
10. Vardenafil SmPC 2003.
11. Tadalafil SmPC 2002.
12. Bischoff E, Niewohner U, Haning H, et al. The inhibitory selectivity of vardenafil on bovine and human recombinant phosphodiesterase isoenzymes. *IntJ Impot Res* 2001; 13 (suppl. 4):S41.
13. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int S Import Res* 2001; 13: 282-90.
14. Stark S, Sachse R, Liedl T, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. *Eur Urol* 2001; 40: 181-90.
15. Block G. Oral Agents: First line therapy for erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; (suppl. 1): 12-18.
16. Thadani U, Smith W. The Effect of Vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 11.

Фармацевтическая компания "АС-Бюро"



**Широкий спектр лекарственных препаратов  
применяемых в урологии и нефрологии**

Тел.: (343) 375-88-77

E-mail: [manager@asburo.ru](mailto:manager@asburo.ru)