

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Супрун Э.В., Кузнецова В.М., Цубанова Н.А., Лукиенко О.В.

Национальный фармацевтический университет, Украина, г. Харьков, Украина

Мужская эректильная дисфункция (ЭД) определяется как стойкая (наблюдаемая не менее 3 мес) неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта. Этот термин предложен вместо старого «импотенция» [2]. Появление проблем эрекции приводят к снижению самооценки мужчины, ухудшению или даже разрыву отношений в семейной паре. Несмотря на неопасный для жизни характер заболевания, ЭД находится во взаимосвязи с физическим и психосоциальным здоровьем мужчин и существенно образом влияет на качество жизни как самих больных, так и их партнеров и семей. При этом на фоне ЭД развиваются тревожно-депрессивные состояния, повышается нервозность и раздражительность, что приводят к дополнительному снижению самооценки мужчины, ухудшению или даже разрыву отношений в семейной паре. В то же время выявлена взаимосвязь качества интимной жизни с общим здоровьем и даже продолжительностью жизни человека – результаты исследований подтвердили, что чем выше частота половых актов, тем ниже риск смерти. Так, было установлено, что в группе, где ритм интимной жизни был 2 половых акта в неделю, продолжительность жизни была почти на 2 года больше средней продолжительности жизни мужчин [7].

Распространенность ЭД крайне высока и, согласно данным современных популяционных исследований, будет только увеличиваться. Некоторые специалисты считают, что после 21 года эректильные расстройства выявляются у каждого десятого мужчины, а после 60 лет уже каждый третий мужчина не способен совершить половой акт. По данным ставшего уже классическим Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), 52% мужчин в возрасте от 40 до 69 лет страдают ЭД, причем у 10% из них ЭД крайне тяжелая, а у 25% – умеренная. Это исследование также убедительно продемонстрировало, что с возрастом не только растет частота встречаемости ЭД (с 39% в 40 лет до 67% к 70 годам), но и усугубляется степень ее выраженности. Это согласуется с данными R.Rosen и соавт. о том, что в странах Америки и Европы распространенность ЭД у мужчин имеет стойкую тенденцию к увеличению с возрастом – с 30,8% в 30-летнем возрасте и до 76% к 70 годам, при этом после 60 лет преобладают более тяжелые формы нарушения эректильной функции. Реальная же эпидемиология ЭД еще более удручающая, поскольку известно, что 75-85% мужчин с эректильными расстройствами вообще не обращаются за медицинской помощью и лечением. Обращает на себя внимание установленный факт, что до момента обращения к специалисту обычно проходит более 7 месяцев, в течение которых многие пациенты занимаются самолечением [6].

Сегодня специалисты считают, что ЭД не может рассматриваться в отрыве от общесоматического состояния пациента лишь как изолированная

урологическая проблема. Эта проблема является междисциплинарной, поэтому ЭД часто называют «барометром мужского здоровья». Широкая информированность не только узких специалистов, непосредственно занимающихся ЭД, но и врачей широкого профиля – терапевтов и кардиологов – может сыграть важную роль как в первичной диагностике этого расстройства, так и в его лечении.

Нормальная эректильная функция – это баланс между психологическими, гормональными, неврологическими, сосудистыми и анатомическими факторами. Таким образом, изменения в одном или нескольких этих факторах могут привести к нарушению эрекции. В целом, выделяют психогенную и органическую ЭД, последняя делится на гормональную, нейрогенную и сосудистую (артериальная недостаточность, веноокклюзивная дисфункция). Некоторые авторы упоминают смешанную ЭД, хотя практически во всех случаях встречаются одновременно несколько нарушений [3].

Основными известными факторами риска возникновения ЭД являются:

- системные заболевания: сердечно-сосудистые заболевания (ССС), в том числе атеросклероз, почечная недостаточность, печеночная недостаточность;
- неврологические заболевания: болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз;
- заболевания полового члена: болезнь Пейрони;
- психические заболевания: депрессия;
- эндокринные заболевания: сахарный диабет (СД), гипертиреоз, гипотиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия;
- травмы (повреждение спинного мозга), хирургические вмешательства, лучевая терапия области таза;
- употребление алкоголя и наркотических препаратов, курение;
- прием лекарственных средств: психотропных (нейролептики, транквилизаторы, некоторые антидепрессанты), многих гипотензивных (бета-адреноблокаторы, центральные адреномиметики), антигистаминных препаратов I поколения, гормональных препаратов, блокирующих действие мужских и женских половых гормонов.

У коморбидных больных при сочетании у одного больного нескольких факторов риска вероятность возникновения ЭД резко возрастает [9].

**Лечение ЭД.** По современным представлениям лечение ЭД базируется на ступенчатом принципе. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов (EAU), терапия ЭД первой линии состоит из коррекции особенностей образа жизни (начальный уровень лечебных воздействий), а также отмены или замены медикаментов, которые могут вызывать ЭД (класс рекомендаций 1б, уровень доказательств А). У части больных коррекция неблагоприятных факторов образа жизни, таких как недостаточная физическая активность, курение и ожирение позволяет добиться восстановления ЭФ, что связано с улучшением нарушенной функциональной активности эндотелия. У больных со значительными психологическими проблемами может быть применена психосексуальная терапия как в виде монотерапии, так и в комбинации с другим лечением [5].

Для терапевтического лечения как психогенной, так и органической ЭД указанные меры дополняют назначением препаратов первой линии (класс рекомендаций 1a, уровень доказательств А) – удобных и действенных таблетированных лекарственных форм ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Механизм действия этих препаратов связан с механизмами возникновения ЭД.

В физиологических условиях во время сексуальной стимуляции полового члена в центре эрекции спинного мозга (располагается на уровне S2–S4) возникает нервный импульс, который по эфферентным нервным волокнам в составе тазового нерва достигает тазового сплетения, а затем кавернозных тел полового члена. В результате этого в терминалиях NANC (NANC – nonadrenergic noncholinergic: неадренергические и нехолинергические) волокон высвобождается оксид азота NO, который вырабатывается также клетками эндотелия кавернозных тел в ответ на выработку ацетилхолина в парасимпатических эндотелиальных нервных волокнах. Установлено, что NO нервной ткани инициирует процесс эрекции посредством эндотелиального оксида азота, образование которого усиливается и обеспечивает поддержание максимальной эрекции. Дополнительное количество оксида азота вырабатывается вследствие возникшего напряжения в кавернозных телах после усиленного кровенаполнения. NO проникает сквозь мембраны гладкомышечных клеток кавернозных синусов и активирует растворенную в цитоплазме гуанилатциклазу, которая катализирует процесс образования из внутриклеточного гуанозин-трифосфата циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последний активирует протеинкиназу, что вызывает гиперполяризацию мембран гладкомышечных клеток и усиливает потребление ионов кальция в мембранах эндоплазматического ретикулула. Гиперполяризация клеточных мембран ведет к закрытию кальциевых каналов, ионы кальция концентрируются внутри эндоплазматического ретикулула гладкомышечных клеток и способствуют расслаблению последних. Одновременно с этим другие нейротрансмиттеры (вазоактивный интестинальный пептид, простагландин E и др.) взаимодействуют с различными гладкомышечными рецепторами и способствуют повышению уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к накоплению ионов калия и расслаблению клеток. Такое скоординированное расслабление гладкомышечных клеток артерий и артериол влечет за собой активное кровенаполнение кавернозных синусов в систолическую и диастолическую фазы. Кавернозные синусы остаются расширенными до тех пор, пока продолжается приток крови. Оттоку крови от полового члена препятствует компрессия венозного сплетения, расположенного между белочной оболочкой и кавернозными синусами. Белочная оболочка адаптируется к растяжению кавернозных тел и тем самым дополнительно окклюзирует эмиссарные вены между внутренними циркулярными и продольными венами.

Фермент цГМФ-специфическая фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) блокирует превращение гуанозинтрифосфата в цГМФ и гиперполяризацию клеточных мембран, что тормозит релаксацию гладкомышечных клеток и вызывает детумесценцию. Дополнительное давление приводит также к

сокращению седалищно-кавернозных мышц за счет соматической нервной стимуляции, интракавернозное давление приводит к повышению системного артериального давления. Парасимпатический механизм поддержания эрекции сменяется активацией симпатических нервных волокон и симпатического нервного центра (локализуется на уровне Th4-L2), что способствует поддержанию полового члена в «пассивном» состоянии. Таким образом, состояние эрекции непосредственно связано с уровнем цГМФ и активностью ФДЭ-5, представителя семейства ФДЭ [1].

Семейство ФДЭ объединяет 11 групп изоферментов (ФДЭ 1–11), которые в свою очередь разделяют на 21 подгруппу и примерно 53 варианта. ФДЭ-5 регулирует функцию различных клеток организма человека, катализируя разрушение цГМФ и цАМФ. Циклический ГМФ является вторичным медиатором NO. По данным ряда исследований, увеличение уровня цГМФ за счет длительного подавления ФДЭ-5 приводит к повышению распада цГМФ в результате увеличения активности и экспрессии ФДЭ-5 и снижению образования за счет уменьшения активности растворимой гуанилатциклазы. В результате содержания цГМФ снижается (механизм обратной связи) [14].

Ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) которые используют для лечения ЭД, являются селективными конкурентными ингибиторами ФДЭ-5. Препятствуя разрушению цГМФ, ингибиторы ФДЭ-5 при сексуальном возбуждении усиливают высвобождение NO в нервах кавернозного тела, эндотелии сосудов и гладкомышечных клетках, что способствует сосудорасширяющему эффекту NO (расширению сосудов полового члена и кавернозного тела), притоку крови к пещеристому телу и способствует возникновению и поддержанию физиологической эрекции [11].

В соответствии с рекомендациями EAU выбор одного из одобренных к применению иФДЭ-5 во многом зависит от предпочтений пациента. Эффективность в отношении ЭД и безопасность иФДЭ-5 с точки зрения доказательной медицины являются доказанными. Задача врача заключается в предоставлении полной информации больному в отношении иФДЭ-5. На сегодняшний день для лечения больных с ЭД имеется как минимум 5 иФДЭ-5 – силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил. Все эти препараты отличаются своими фармакокинетическими свойствами, однако их клиническая эффективность и безопасность в целом схожи [5].

Одним из ингибиторов ФДЭ-5 является силденафил. С уверенностью можно сказать, что силденафил – наиболее изученное медикаментозное средство лечения ЭД. По состоянию на апрель 2012 г. в базе данных клинических исследований [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) было зарегистрировано 348 исследований силденафила, 103 исследования тадалафила, 77 исследований варденафила, 18 исследований уденафила и 17 исследований аванафила. Известно, что за 15 лет использования в клинической практике лечение силденафилом получили более 40 млн пациентов. Кроме того, в рамках крупных многоцентровых исследований высокая эффективность и безопасность силденафила были установлены не только в общей популяции больных ЭД, но и у больных ЭД с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, СД, гиперлипидемией, после

простатэктомии, с депрессией, рассеянным склерозом, травмой спинного мозга и находящихся на гемодиализе. Такую высокую степень исследованности не имеет сегодня ни один другой препарат из группы иФДЭ-5 [8].

История применения силденафила началась в апреле 1998 года, когда для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат, получивший широкую известность под торговым названием Виагра. Интересно вспомнить, что открытие силденафила было на первый взгляд случайным, хотя и оказало огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клинических испытаний нового антиангинального препарата исследователи Pfizer Inc. отметили, что прием силденафила не сопровождался значимым клиническим улучшением течения стенокардии, однако у многих больных он приводит к развитию необычного «побочного эффекта» – улучшению эректильной функции. Это наблюдение стало причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД. Открытие силденафила как селективного ингибитора ФДЭ-5 стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что и обеспечивает селективность воздействия препарата.

На сегодняшний день существует множество клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности силденафила. Так, уже в 2002 г. был проведен крупный метаанализ многочисленных данных, опубликованных к тому моменту в мировой литературе. Авторы проанализировали 27 клинических исследований, которые включали в себя 6659 пациентов с ЭД. Исследования, посвященные сравнению силденафила и плацебо, подтверждают достоверную эффективность препарата по сравнению с плацебо в отношении улучшения ЭД. Carson и соавт. проанализировали данные, полученные в 11 двойных слепых плацебо–контролируемых исследованиях (включавших в общей сложности почти 3000 больных ЭД) и выяснили, что через 12 недель после начала приема препарата улучшение эрекции отметили 76% мужчин, получавших силденафил, и 22% получавших плацебо. При этом процент успешных попыток совершения полового акта составил 66% и 26% в первой и второй группе соответственно. Высокая эффективность Виагры отмечена также в разных возрастных группах. Так, среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность Виагры составила 77,6% и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность Виагры по сравнению с плацебо также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии [10].

Что касается работ, посвященных сравнению различных доз силденафила, то установлено, что эффективность составила 65% для 25 мг, 74% для 50 мг и 82% для 100 мг и более эффективными являются высокие дозы препарата. Существенным является тот факт, что силденафил не был связан с развитием каких-либо серьезных сердечно-сосудистых заболеваний или летальных исходов [12].

При оценке эффективности иФДЭ-5 выраженность его основного эффекта определяют по данным ряда опросников: международный индекс эректильной функции (МИЭФ), шкала твердости эрекции (ШТЭ) и др., что позволяет достаточно точно оценивать эффективность лечения больных, страдающих ЭД.

Одной из основных причин внедрения ШТЭ является тот факт, что в ходе исследований была доказана прямая связь между степенью удовлетворенности сексом в целом и твердостью эрекции по данной шкале. Так, максимальная 4-я степень твердости эрекции имела место у 89% мужчин, полностью удовлетворенных сексом. Более того, по данным опроса пациентов, именно обеспечение максимальной твердости полового члена (а не большая продолжительность эффекта и др.) является наиболее важным свойством препарата для лечения ЭД. По данным А. Kadioglu et al., при оценке эффективности иФДЭ-5 с использованием ШТЭ силденафил обеспечивает 4-ю степень твердости эрекции в среднем более чем у половины мужчин, причем независимо от исходного уровня ЭД. Так, при исходно 1-й степени твердости на фоне терапии силденафилом 4-я степень твердости была достигнута у 53,1% больных, при исходно 2-й степени – у 48,6%, при исходно 3-й степени – у 61,4% пациентов [10].

При оценке эффективности иФДЭ-5 с использованием опросника МИЭФ, способность пациентов к пенетрации при использовании силденафила 100 мг увеличивалась по сравнению с плацебо в 20 раз, при приеме варденафила 20 мг – в 7,5 раза, при применении тадалафила – в 1,4 раза. В рамках другого исследования было установлено, что у 81% пациентов, получавших силденафил, имела место хотя бы 1 удачная попытка полового акта, доля удачных попыток у этих пациентов составляла 80%. Проведенный J. Mulhall et al. анализ клинических исследований у больных, страдающих ЭД, продемонстрировал, что, эффективно увеличивая твердость полового члена, силденафил существенно повышает уверенность и самооценку мужчин, которые, собственно, являются ключевыми ориентирами в терапии данной категории пациентов [4].

Особенности применения иФДЭ-5 связаны с тем, что препараты не обладают абсолютной селективностью в отношении ФДЭ-5 и частично подавляют активность других изоформ этого фермента: ФДЭ-1, ФДЭ-6, ФДЭ-11. Это приводит к накоплению цГМФ не только в половом члене, но и в других органах, что и приводит к развитию различных побочных эффектов иФДЭ-5. К числу наиболее частых побочных эффектов при приеме силденафила относятся головная боль (7% случаев), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушения зрения, обычно в форме голубого окрашивания предметов (1,2%). Все эти побочные эффекты довольно легко переносятся и не требуют лечения. В большинстве исследований частота побочных эффектов и отказов от лечения в результате их развития были сопоставимы в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата [13].

#### Выводы

Лечение ЭД базируется на ступенчатом принципе. В комбинации с различными видами лечения актуальным является назначение удобных и действенных таблетированных лекарственных форм ингибиторов фосфодиэстеразы-5, особенно силденафила.

## Литература

1. Иремашвили В.В. Новый подход к лечению больных эректильной дисфункцией: постоянный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа / В.В. Иремашвили // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – № 16. – С. 620–624.
2. Практическая андрология. Под ред. С.Ю.Калинченко, И.А.Тюзикова. – М.: Практическая медицина. – 2009. – 280 с.
3. Урология. Национальное руководство. Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 510 с.
4. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil / A. von Keitz, J. Rajfer, S. Segal et al. // Eur Urol. – 2006. – Vol. 45. – P. 499–507.
5. American Urology Association. Erectile Dysfunctions Guidelines Update Panel, June 2007. Chapter 1-10: AUA Guideline on the Management of Erectile Dysfunction: Diagnosis and Treatment Recommendations.
6. Benet A.E. The epidemiology of erectile dysfunction / A.E. Benet, A. Melman // Urol Clin North Am. – 1995. – Vol. 22 (4). – P. 699–709.
7. Claes H. Characteristics and expectations of patients with erectile dysfunction: Results of the SCORED study / H. Claes // Int J Impot Res. – 2008. – Vol. 20. – P. 418–424.
8. Erectile Dysfunction: Monitoring Response to Treatment in Clinical Practice – Recommendations of an International Study Panel / J. Mulhall, S.E. Althof, G.B. Brock et al. // Journal of Sexual Medicine. – 2007. – Vol. 4. – P. 448–464.
9. Grundy S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor / S.M. Grundy // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 399–404.
10. Mc Murray J.G. Long-term safety and effectiveness of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction / J.G. Mc Murray // Ther Clin Risk Manag. – 2007. – Vol. 3. – P. 975–981.
11. Paick Jae-Seung. The Efficacy and Safety of Udenafil, a New Selective Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor, in Patients with Erectile Dysfunction / Jae-Seung Paick // J Sex Med. – 2008. – Vol. 5. – P. 946–953.
12. Quality of erections in men treated with flexible-dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase / A. Kadioglu, W. Grohmann, A. Depko et al. // J Sex Med. – 2008. – Vol. 5 (3). – P. 726–734.
13. Seftel A.D. A three-part study to investigate the incidence and potential etiologies of tadalafil-associated back pain or myalgia / A.D. Seftel // International Journal of Impotence Research. – 2005. – Vol. 17. – P. 455–461.
14. Taylor J. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors / J. Taylor // BJU Int. – 2009. – Vol. 103. – P. 1392–1395.