Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 65

состояний на эндотелиальную функцию также подтверждается высоким уровнем АДМА в данной группе больных, поскольку почти все пациенты с низким уровнем свободного и общего тестостерона имели высокий риск по уровню АДМА. Низкие уровни андрогенов также вызывают снижение полового влечения, что в еще большей степени ухудшает качество спонтанных и адекватных эрекций.

Наличие таких органических заболеваний, как ожирение, АГ, ИБС, СД типа 2, не могло не отразиться на психоэмоциональном состоянии обследованных мужчин. Результаты ответов на международный опросник по изучении депрессии продемонстрировали достаточно высокую частоту депрессивных расстройств у больных ЭД и МС (43,37%).

Нарушение психоэмоционального состояния пациента не только ухудшает качество эрекции, но и способствует прогрессированию других компонентов МС. Это связано с тем, что стрессовые факторы и депрессивные расстройства сопровождаются активизацией симпатической нервной системы, а это является одним из основных пусковых механизмов развития метаболических нарушений. Своевременная сексуальная реабилитация, снижение массы тела и коррекция других метаболических нарушений позволили бы добиться улучшения гемодинамики полового члена и нормализации психоэмоционального состояния пациентов, что может повысить эффективность проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, патогенез ЭД у больных с МС многокомпонентный и в основном обусловлен артериогенными нарушениями, сочетающимися почти у каждого второго пациента с нейрогенными и у каждого третьего – с гормональными факторами. Роль ВОД в генезе ЭД у больных с МС относительно невысока. Кроме перечисленных факторов в развитии ЭД у больных МС значительную роль играет нарушение психоэмоционального состояния пациентов.

Литература

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151: 151–4.
2. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Shirai M et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. Urology 2003; 61: 201–6.
3. NIH Consensus development conference statement. NIH consensus development panel on impotence. Int J Impot Res 1993; 4: 181–284.
4. Melman A, Gingell JC. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. J Urol 1999; 161: 5–11.
5. Parazzini F, Menchini FF, Bortolotti A et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. Eur Urol 2000; 37: 43–9.
6. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595–607.
7. Gunduz MI, Gumus BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. Asian J Androl 2004; 6(4): 355–8.
8. Esposito K, Giugliano F, Martedi E et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome, Diabetes Care 2005; 28(5): 1201–3.
9. Demir T, Demir O, Kefi A et al. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. Int J Urol 2006; 13(4): 385–58.

Медикаментозное лечение эректильной дисфункции: сравнительная характеристика ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5

К.П.Тевлин, М.Е.Королева, С.Н.Нестеров
Кафедра урологии и нефрологии ИУВ ФГУ НМХЦ им. Н.И.Пирогова, Москва

Эректильная дисфункция (ЭД) является составной частью проблемы сексуальной дисфункции, куда помимо ЭД входят расстройства эякуляции, либидо и оргазма. В структуре сексуальных расстройств ЭД занимает основное место как по частоте возникновения, так и по социальной значимости. По данным ВОЗ, каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет не способен совершить половой акт. Распространенность и выраженность 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), свидетельствовали о том, что 52% мужчин 40–70 лет в той или иной степени страдали ЭД. Умеренная ЭД была диагностирована у 25% опрошенных, минимально выраженная – у 17% и полная дисфункция – у 10% мужчин. ЭД часто классифицируют как органическую, психогенную или смешанную.

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 наблюдались у 75–80% мужчин, страдающих ЭД.

Основные причины ЭД представлены в табл. 1.

Расстройство сексуальной функции часто является не самостоятельным заболеванием, а проявлением различных нарушений в организме мужчины. Возникновение ЭД часто связывают с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД) и депрессией. Атеросклеротическое поражение сосудов может препятствовать притоку крови в половой член. С этим заболеванием связывают приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин старше 50 лет. ЭД выявляется у 50% (от 25 до 75%) больных СД, причем независимо от типа этого заболевания, но при наличии строгой корреляции между ЭД и возрастом, а также тяжестью осложнений СД. У мужчин, страдающих депрессией, вероятность развития ЭД варьирует в пределах от 25% при слабо выраженной депрессии почти до 90% при тяжелых формах. Другими хроническими заболеваниями, которые связывают с развитием ЭД, являются: хроническая почечная недостаточность (40%), печеночная недостаточность (25–70%), рассеянный склероз (71%), болезнь Альцгеймера (53%) и хроническое обструктивное заболевание легких (30%). Гипоксия, гиперхолестеринемия, гипергликемия приводят к фенотипическим изменениям в кавернозной ткани – к усилению синтеза и накоплению коллагена с исходом в кавернозный фиброз, который является основным звеном в патогенезе ЭД. Неред-

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 66

Таблица 1. Причины ЭД

Психогенные
- Депрессия
- Беспокойство

Нейрогенные
- Нейромедиаторные нарушения на уровне спинного или головного мозга
- Травма
- Миелодисплазия позвоночника
- Повреждение межпозвоночных дисков
- Рассеянный склероз
- Диабет (периферическая нейропатия)
- Злоупотребление алкоголем
- Операции на органах таза
- Гормональный дефицит – низкий уровень тестостерона

Артериальные
- Гипертония
- Курение
- Диабет
- Гиперлипидемия

Венозные
- Функциональное повреждение веноокклюзивного механизма

Лекарственные
- Прием гипотензивных препаратов, антидепрессантов, лютеинизирующего гормона и его аналогов

Болезнь Пейрони

Мультифакторные (смешанные)

ко причиной развития ЭД являются перенесенные оперативные вмешательства на предстательной железе, травмы спинного мозга или тазовых органов, инсульт.

Феномен эрекции состоит из сложной цепи нейрососудистых изменений кавернозной ткани, конечным звеном которой является 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 ведет к сдавлению 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. Инициация эрекции происходит при помощи крестцовых парасимпатических нервов, преганглионарным нейромедиатором которых является ацетилхолин. Однако в многочисленных исследованиях было доказано, что парасимпатическая нервная система не имеет нервных окончаний на гладкомышечных элементах кавернозной ткани, а ацетилхолин не обладает релаксирующим эффектом. Действие парасимпатической нервной системы основано на блокировании констрикторного эффекта симпатической нервной системы. Постганглионарное дилатирующее воздействие от парасимпатической нервной системы осуществляется волокнами, передача импульса в которых производится нейромедиаторами, свойственными только для этого типа нервных окончаний. Они были обозначены исследователями как неадренергические нехолинергические (NANC) нейротрансмиттеры. Ими являются окись азота (NO) и вазоинтестинальный полипептид (VIP).

При диффузии NANC-нейротрансмиттеров в гладкомышечные клетки кавернозной ткани происходит активация гуанилатциклазы, результатом чего является аккумуляция циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Накопление цГМФ ведет к активации протеинкиназы, под воздействием которой происходит фосфорилирование белков клеточной мембраны и активация кальциевых каналов, в результате чего происходит переход кальция из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Снижение концентрации кальция во внутриклеточном пространстве и повышение во внеклеточном приводит к деполяризации и релаксации гладкомышечных клеток трабекул кавернозной ткани.

Успехи фундаментальной медицины наряду с масштабными клиническими исследованиями, базирующимися на последних достижениях фармакологии, определили много новых возможностей в лечении ЭД. Это обусловлено изучением и пониманием различных звеньев механизма эрекции, вплоть до молекулярного уровня и возможностью вмешательства в этот механизм путем разработки новых эффективных препаратов. На фоне многообразия высокоэффективных препаратов для интракавернозного, внутриуретрального и перорального применения на второй план отступили недавно популярные методы хирургического лечения ЭД – реконструктивные сосудистые операции и эндофаллопротезирование.

Первым этапом лечения ЭД является попытка устранить факторы, явившиеся возможной причиной развития заболевания. К таковым относятся малоподвижный образ жизни, наличие интеркуррентных заболеваний в стадии декомпенсации и, конечно, прием лекарственных препаратов, оказывающих негативное влияние на эректильную функцию. К лекарственным средствам, применяемым при ЭД, долгое время относились адреноблокаторы (йохимбин, фентоламин), антагонисты рецепторов допамина (апоморфин), блокаторы поглощения серотонина (тразодон), нейролептики (тиоридазин), андрогены (тестостерон), адаптогены (пантокрин, элеутерококк), периферические вазоактивные препараты (глицеролтринитрат) и др. В целом эффективность приведенных выше препаратов ненамного превышала эффективность плацебо и составляла не более 30%.

Подобная ситуация сохранялась долгие годы до тех пор, пока открытие новой фармакологической группы препаратов – ингибиторов фермента фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) – не ознаменовало начало новой эры в медикаментозном лечении ЭД. Путем конкурентного угнетения ферментной деградации циклических нуклеотидов (цГМФ), ингибиторы ФДЭ-5 потенцируют миорелаксирующий эффект NO, высвобождающийся в кавернозной ткани на фоне сексуального возбуждения из нервных окончаний и эндотелиальных клеток сосудов полового члена. Это приводит к усилению проницаемости ионных каналов и снижению проницаемости ионов Ca^{+2} через клеточную мембрану. Уменьшение концентрации Ca^{+2} в клетке результируется снижением тонуса гладкомышечного компонента кавернозной ткани и ее кровенаполнением. На фоне депонирования крови в кавернозной ткани включается описанный выше веноокклюзивный механизм, что в конечном итоге обусловливает достижение достаточной ригидности полового члена.

Появившийся в 1998 г. силденафила цитрат стал первым и на несколько лет единственным препаратом, обеспечившим высокую эффективность медикаментозного лечения ЭД. Показаниями к его назначению является ЭД любого генеза – как органического, так и психоэмоционального. Доступность и относительно высокая безопасность сделали возможным назначение этого препарата не только специалистами

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 68

Таблица 2. Наиболее распространенные побочные эффекты (в %), возникающие при приеме ингибиторов ФДЭ-5: интегрированные данные клинических исследований

Нежелательные эффекты	Силденафил (25–100 мг)	Тадалафил (10–20 мг)	Варденафил (5–20 мг)
Головная боль	14–30	7–21	6,8–15,3
Приливы	13–27	1–5	10,2–11,3
Диспепсия	2–16	1–17	0,7–6,7
Ринит, заложенность носа	1–11	4–6	2,8–7,3
Тошнота	1–6	Нет	Нет
Головокружение	Нет	Нет	Нет
Нарушения цветового восприятия	0–11	0,1	<1
Боль в спине	0–6	0–9	Нет
Миалгия	Нет	1–7	Нет

Таблица 3. Основные фармакокинетические показатели ингибиторов ФДЭ-5

Параметр	Силденафил, 100 мг	Тадалафил, 20 мг	Варденафил, 20 мг
Биодоступность, %	40	Нет данных	15
Связывание с белками сыворотки крови, %	96	94	95
t_{max}, ИЗО	1,16	2,0	0,75
C_{max}, мг/л	327	378	31,8
$T_{1/2}$, ч	3,82	17,5	4,7
AUC, мг/ч/л,	1963	8066	96,3
Метаболизм	Печень, CYP3A4 (основной), CYP2C9	Печень, CYP3A4 нет	Печень, CYP3A4 (основной), CYP3A5, CYP2C
Наличие активных метаболитов	20%		7%
Выведение препарата через кишечник/почки (% от введенной дозы)	80/13	61/36	92/5

урологами и андрологами, но и врачами общей практики, что дополнительно наряду с высокой эффективностью способствовало его широкому распространению. Именно появление силденафила отодвинуло на второй план все существовавшие до того лекарственные средства и способы лечения ЭД. Силденафил принимают внутрь за 1 ч до полового акта, начальная доза составляет 50 мг. При недостаточной эффективности и отсутствии нежелательных эффектов дозу увеличивают до 100 мг. Эффективность силденафила повышается с увеличением дозы и составляет 62, 74 и 82% для 25, 50 и 100 мг соответственно.

Однако многие мужчины, особенно с тяжелыми формами ЭД, диабетом, артериальной гипертензией и пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию, не были удовлетворены возможностями, предоставляемыми применением силденафила. Эффективность этого препарата зависит от приема пищи и алкоголя. Более того, только 33% пациентов, получавших силденафил, были полностью удовлетворены проводимым лечением, и лишь 50% из них были согласны продолжать его на протяжении длительного времени. Отчасти это обусловлено и побочными эффектами силденафила (головная боль – 16%, покраснение лица – 10%, диспепсия – 7%, заложенность носа, нарушения зрения и боли в спине), связанными с блокированием ФДЭ разных типов в кровеносных сосудах и сетчатке глаза.

Следующим ингибитором ФДЭ-5, появившимся после 6 лет лидерства силденафила, стал тадалафил. Особенности его фармакодинамики и избирательного воздействия на разные типы ФДЭ были призваны нивелировать те негативные качества, которые ограничивали применение силденафила. Препарат имеет более длительный период полувыведения (17,5 ч против 4 ч у силденафила), что обеспечивает его воздействие на организм пациента на протяжении 36 ч после приема. Имеются отдельные публикации о пролонгации эффекта тадалафила до 48 ч. На наш взгляд, это наиболее существенное преимущество препарата по сравнению с существующими аналогами. Пациенту не нужно планировать заранее сексуальный контакт, не надо высчитывать минуты, опасаясь, что действие лекарства закончится. Все вышесказанное делает жизнь пациента, страдающего ЭД, более естественной, полноценной, практически не отличающейся от жизни здорового человека.

Фармакокинетика тадалафила не зависит от приема пищи и алкоголя, что вместе с большой продолжительностью действия обеспечивает отсутствие необходимости жесткого планирования половой активности для пациента с ЭД. Особенно это важно для пациентов средней и старшей возрастных групп, уровень сексуальной активности которых довольно высок. Применение тадалафила 3–4 раза в неделю обеспечивает постоянную концентрацию препарата в организме пациента, достаточную для осуществления половой активности в любое время без необходимости предварительного планирования. Однако результаты некоторые исследований показали, что только 13% из опрошенных пациентов с ЭД заинтересованы в увеличении длительности действия препаратов и в основном интересуются надежностью (40%) и безопасностью (40%). Кроме того, у части пациентов, принимавших тадалафил, отмечено возникновение типичных для ингибиторов ФДЭ-5 нежелательных эффектов, таких как головная боль и диспепсия (11 и 7% случаев соответственно). Несколько реже отмечаются заложенность носа и приливы крови к лицу, боль в спине и головокружение. Препарат производится в одной дозировке – 20 мг. В настоящее время в России ведутся исследования и определяются показания для назначения препарата в более низких дозировках.

Согласно многочисленным исследованиям тадалафил превосходит силденафила цитрат по продолжительности действия. Препарат не вступает во взаимодействие с алкоголем, прием жирной пищи не приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови. При наличии сексуальной стимуляции тадалафил обеспечивает у имеющих ЭД мужчин возникновение и сохранение эрекции, достаточной для успешного полового сношения. В ранее проведенных плацебо-контролируемых исследованиях тадалафил обеспечивал достоверно большую кумулятивную продолжительность ригидности пениса (по данным измерений, проводимых по методу RigiScan™), в течение 24-часового периода после приема препарата. В данных исследованиях оценивали эффективность действия тадалафила за 24 и 36-часовой период после приема 20 мг препарата.

О существенно более длительном периоде действия тадалафила по сравнению с другими аналогичными препаратами свидетельствуют результаты другого клинического

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 69

исследования. В этом двойном слепом и плацебо-контролируемом исследовании участвовали 348 мужчин с ЭД от слабой до сильной степени тяжести. Пациенты были рандомизированны на две группы: одна группа получала тадалафил в дозе 20 мг, вторая – плацебо. Пациентов просили попытаться вступить в половые сношения 4 раза: дважды за 24-часовой период и дважды за 36-часовой период после приема препарата. Основным переменным параметром для оценки эффективности препарата служил процентный показатель количества успешно осуществленных попыток (успешную попытку определяли как самостоятельно отмеченную пациентом эрекцию, имевшую достаточную продолжительность для успешного полового сношения за эти два периода времени).

По сравнению с плацебо тадалафил достоверно увеличил показатель частоты успешных попыток половых актов за 24- и за 36-часовой периоды после приема препарата (для обоих периодов $p<0{,}001$). В данном исследовании, по условиям которого попытки произвести половые сношения были ограничены специфическими временными рамками, за 24-часовой период после приема препарата успешными оказались 57,3% попыток у мужчин, принимавших тадалафил, и лишь 31,3% попыток принимавших плацебо ($p<0{,}001$). Эта же тенденция сохранилась и в течение 36-часового периода: успешными оказались 60,4% попыток в группе принимавших тадалафил и лишь 29,9% в группе плацебо ($p<0{,}001$). Вторичные критерии эффективности (возможность проникновения, степень ригидности, общий уровень удовлетворенности) также свидетельствовали о большей эффективности тадалафила, чем плацебо, за 24- и 36-часовой периоды после приема препарата ($p<0{,}001$). Тадалафил хорошо переносился пациентами. Большинство нежелательных явлений имели слабую/среднюю степень выраженности. На фоне лечения чаще всего (>5%) возникали такие побочные действия, как диспепсия и головная боль.

Усиление тадалафилом гипотензивного эффекта нитратов вполне согласуется с комбинированным воздействием нитратов и тадалафила на систему NO/цГМФ. В связи с этим несомненный интерес представляет характеристика общего сердечно-сосудистого профиля тадалафила. Она была выполнена на основании результатов, полученных как в клинико-фармакологических испытаниях, так и в широкомасштабных клинических исследованиях.

По сравнению с плацебо прием тадалафила в дозе 20 мг не вызвал у здоровых мужчин никаких изменений в показателях систолического и диастолического кровяного давления, измеренного в положении стоя (средняя величина максимального снижения давления составила 0,2/4,6 мм рт. ст. соответственно), и также не вызвал никаких изменений частоты сердечных сокращений. Во всех клинических исследованиях (n>4000) частота случаев инфаркта миокарда у принимавших тадалафил составила 0,39 на 100 пациентолет. Для сравнения: аналогичный показатель составил 1,1 у пациентов, получавших плацебо (n>1200), а по данным предыдущих публикаций – 0,6 у мужчин, стандартизированных по возрасту (Sadovsky et al. Int J Clin Pract 2001; 55: 115–28). В клинические исследования тадалафила (3-я фаза) были включены пациенты с разными сердечно-сосудистыми заболеваниями (в стабильной форме), в том числе пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты.

В табл. 2 представлена частота случаев сердечно-сосудистых нежелательных эффектов в клинических испытаниях (3-я фаза), в которых участвовали 949 пациентов, принимавших тадалафил, и 379 пациентов, получавших плацебо. В целом частота случаев сердечно-сосудистых нежелательных явлений была низкой; при сравнении с плацебо тадалафил не вызвал значительного увеличения частоты таких явлений. Гипотензия отмечена у 1 пациента, получавшего плацебо, и не отмечена ни у одного из пациентов, принимавших тадалафил. Таким образом, лечение тадалафилом оказывает незначительное влияние на системное артериальное давление и не сопровождается увеличением частоты случаев сердечно-сосудистых неблагоприятных последствий.

Эффективность и безопасность тадалафила (в дозах от 2,5 до 20 мг, принимаемых по "требованию" с частотой не более 1 раза в сутки) оценивали в 5 рандомизированных исследованиях (3-я фаза) с двойным слепым плацебо-контролем, охвативших 1112 мужчин (возраст от 21 до 82 лет, в среднем 58 лет): 4 исследования продолжались 12 нед, 1 – 24 нед. Пациентам предоставлялась свобода в выборе времени полового акта после приема препарата; прием тадалафила не требовал никаких ограничений в потреблении пищи и алкогольных напитков. Эффекты лечения оценивали с помощью трех широко применяемых анкет, заполняемых пациентами самостоятельно (Международный индекс эректильной функции; Дневник профиля половых отношений; Общая оценка).

По сравнению с плацебо тадалафил значительно улучшил все первичные и вторичные оценочные параметры. Улучшение эрекции отметили до 81% мужчин, принимавших тадалафил (n=972 в четырех 12-недельных испытаниях). Средний процентный показатель количества успешных попыток половых сношений повысился до 75%. В каждом из этих исследований при разных формах (психогенной, органической или смешанной этиологии) и степенях тяжести ЭД (от слабой до сильной) были получены согласующиеся друг с другом показатели эффективности тадалафила. Отмеченные нежелательные явления имели слабую/среднюю степень выраженности, носили кратковременный характер и уменьшались при продолжении приема препарата. Частота отмены препарата была одинаково низкой среди пациентов, принимавших как тадалафил, так и плацебо. Во всех исследованиях наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями (>5%) были головная боль, диспепсия и боль в спине. Интересны результаты еще одного исследования, проведенного J.Wayne и соавт. с участием 421 здорового мужчины средней и старшей возрастной группы, в котором было доказано, что длительное применение (в течение 6 мес) тадалафила в разных дозировках не приводит к изменению показателей фертильности спермограммы, а также колебаниям половых гормонов (тестостерон, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны). Актуальными для данной категории больных являются также результаты исследования ALFUCIA, впервые представленные на XX конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) в Стамбуле (Турция). Оно выявило безопасность сочетания уроселективного α_1-адреноблокатора альфузозина в дозе 10 мг 1 раз в день с тадалафилом в дозе 20 мг. Несомненный интерес представляют работы, свидетельствующие об эффективности тадалафила при лечении рецидивирующего приапизма и его положительном влиянии на пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы (материалы компании Ely Lilly).

Третьим в группе ингибиторов ФДЭ-5 является варденафил гидрохлорид. В исследованиях in vitro доказано, что в отличие от других представителей своей фармакологической группы варденафил наиболее избирательно (в 10 раз сильнее силденафила и в 13 раз сильнее тадалафила) действует на ФДЭ-5, ответственную за возникновение

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 70

эрекции. Влияние на ФДЭ-6, содержащуюся в сетчатке глаза и ответственную за расстройство зрения, у варденафила выражено в 6 раз меньше, чем у силденафила. Эта избирательность действия варденафила объясняет наименьшую среди всех ингибиторов ФДЭ частоту расстройства зрения на фоне лечения данным препаратом (см. табл. 2, 3).

Варденафил выпускается в трех дозировках – 5, 10 и 20 мг, что делает возможным, в случае необходимости, индивидуальный подбор дозы с максимальной эффективностью и наименьшей вероятностью возникновения нежелательных эффектов.

Ингибиторы ФДЭ-5 являются безусловными лидерами среди многообразных средств консервативного лечения ЭД и рекомендованы ВОЗ как препараты выбора для медикаментозной терапии ЭД. Появление здоровой конкуренции среди трех доступных в настоящее время препаратов этой группы явилось основанием для начала дискуссий, направленных на вычленение одного, в наибольшей степени отвечающего 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. Несмотря на то что в проведенных клинических исследованиях такие ингибиторы ФДЭ-5, как тадалафил и варденафил, продемонстрировали приблизительно равную эффективность (75–85%), многими специалистами было высказано предположение об их возможной эффективности у пациентов, имеющих отрицательный опыт применения силденафила – первого из препаратов этого класса. В рамках этой проблемы, на наш взгляд, интересной является работа Udho Thadani, в которой в рамках протокола, получившего название PROVEN, оценена эффективность варденафила у 463 пациентов, ранее безуспешно принимавших силденафил. Через 12 нед двойного слепого исследования 62% пациентов отметили улучшение эректильной функции (15% в группе плацебо), а показатель по шкале МИЭФ увеличился на 8 баллов (в группе плацебо – на 1 балл).

Вероятно, среди ингибиторов ФДЭ-5 постепенно сложатся отношения, подобные установившимся среди α-адреноблокаторов в медикаментозной терапии ДГП. Ситуации очень схожи: несколько препаратов имеют аналогичный механизм действия, сходные показания и противопоказания и незначительные индивидуальные особенности, которые позволят со временем выработать рекомендации к их применению в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Однако это дело хотя и ближайшего, но будущего: сегодня можно лишь констатировать, что возможности медикаментозной терапии ЭД значительно расширились за последнее время и мы еще на один шаг приблизились к решению столь актуальной проблемы современной медицины, как лечение сексуальных расстройств у мужчин.

Литература

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151 (1): 54–61.
2. BenetA E, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am 1995; 22: 699–709.
3. 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.
4. Block G et al. Efficacy and safety of Tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analysis. J Urol 2002; 169 (4): 1332–6.
5. Bischoff E, Niewohner U, Haning H et al. The inhibitory selectivity of vardenafil on bovine and human recombinant phosphodiesterase isoenzymes. Int J Impot Res 2001; 13 (Suppl. 4): S41.
6. 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.
7. Block G. Oral Agents: First line therapy for erectile dysfunction. Eur Urol 2002; Suppl. 1: 12–8.
8. Udho Thadani, MD, FACC. Williams Smith, MD, FACC 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).
9. Gresser U, Gleiter CH. Erectile Dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors- Sildenafil? Vardenafil and Tadalafil. Review of literature. Eur J Med Res 2002; 7: 435–46.
10. Wayne JG et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. J Urol 2003; 170: 887–91.
11. Pradeep Agarwal, Sander GE, Giles TD. Treatment of Erectile Dysfunction in the Elderly With Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors: Cardiovascular Implications. Am J Geriatric Cardiol 2004; 13 (6): 332–5.
12. Sandner P, Hutter J, Tinel H et al. PDE5 inhibitors beyond erectile dysfunction. Review. Int J Impot Res 2007; 19: 533–43.
13. Kloner RA, Jackson G, Hutter AM et al. Cardiovascular Safety Update of Tadalafil: Retrospective Analysis of Data from Placebo-Controlled and Open-Label Clinical Trials of Tadalafil With As Needed, Three Times-per-Week or Once-a-Day Dosing. Am J Cardiol 2006; 97: 1778–84.
14. Tinel H, Stelte-Ludwig B, Htter J, Sandner P. Preclinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. Bayer Health Care AG – Institute for Product-Related Research, Wuppertal, Germany. Accepted for publication 14 July 2006.
15. McVarya KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC et al. Tadalafil Relieves Lower Urinary Tract Symptoms Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia. Materials of Elly Lilly company. 2006.
16. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2002; 162: 1349–60.
17. Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, et al. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. IntJ Impot Res 2004.
18. Carson CC, Rajfer J, Eardley I et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. BJU Int 2004:93:1276-81.

Индекс лекарственных препаратов:

Тадалафил: СИАЛИС (Эли Лилли)

*