Тадалафил в лечении вторичной преждевременной эякуляции, обусловленной эректильной дисфункцией

Ю.Г.Аляев, А.З.Винаров, Н.Д.Ахвледиани
Кафедра урологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Введение

Ускоренная эякуляция является наиболее частым мужским половым нарушением [1]. По результатам Глобального исследования сексуальных отношений и поведения (GSSAB), проведенного в 29 странах среди 13 618 мужчин, было установлено, что частота ускоренной эякуляции весьма существенно варьирует (от 12,4 до 30,5%) в зависимости от этнической принадлежности опрошенных [2]. При российском интерактивном опросе по преждевременному семяизвержению (РИОПС) было установлено, что частота указанного полового нарушения среди 1248 российских респондентов составляет около 26% [3].

Исходя из наиболее современной дефиниции Международного общества по сексуальной медицине (ISSM), ускоренной называют эякуляцию, возникающую приблизительно через 1 мин после пенетрации или до введения полового члена во влагалище, что дополнительно характеризуется отсутствием контроля семяизвержения, сниженным половым удовлетворением, психологической подавленностью мужчины и межличностными конфликтами у партнеров [4]. Обсуждаемое нарушение существенно снижает качество жизни сексуальной пары в целом, в связи с чем эффективное лечение преждевременной эякуляции является важной проблемой современной медицины, имеющей большую социальную значимость [5].

В классификации ускоренного семяизвержения выделяют первичную и вторичную формы. Первый вариант отмечается с самого начала половой жизни и обычно он обусловлен пониженным содержанием серотонина в ткани головного мозга, повышенной чувствительностью головки полового члена и рядом дополнительных нейробиологических факторов. Вторичная преждевременная эякуляция является приобретенным сексуальным нарушением, связанным с другими заболеваниями (эректильной дисфункцией, хроническим простатитом, нарушением гормонопродуцирующей функции щитовидной железы и т.д.) [6]. Лечение вторичных форм ускоренного семяизвержения заключается в воздействии на основное заболевание. Так, при преждевременной эякуляции, связанной с эректильной дисфункцией, наиболее обоснованным следует считать назначение таблетированных эректогенных препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5). Это связано с тем, что лекарства упомянутой групповой принадлежности составляют 1-ю линию терапии при нарушениях эрекции ввиду их высокой эффективности и удобства применения [7].

В единичных зарубежных исследованиях преимущественно показана эффективность лечения первичной формы преждевременного семяизвержения с помощью ингибиторов ФДЭ-5 при совместном назначении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) [8–10]. Последние относят к антидепрессантам, обладающим выраженным психотропным действием. Подавление церебрального центра эякуляции, наблюдаемое при их применении, является лишь «удобным» побочным эффектом у обсуждаемой категории больных. В то же время назначение лекарственных средств (в особенности психотропных) не по показаниям, без проведения соответствующих фаз дополнительных клинических исследований является нарушением законодательства в ряде стран, в частности и в Российской Федерации [11]. Кроме того, на сегодняшний день метааналитически подтверждена повышенная вероятность суицидальных тенденций при применении СИОЗС. Это дополнительно обосновывает нежелательность их назначения без наличия депрессии, которая должна констатироваться психиатром [12].

В результате анализа разрозненных данных по эффективности ингибиторов ФДЭ-5 при лечении первичного преждевременного семяизвержения констатирована их недостаточная доказательность [7]. В настоящее время не опубликовано ни одной работы в отношении обоснованного применения указанной группы препаратов при вторичной форме ускоренной эякуляции, связанной с нарушениями эрекции. В связи с этим нами предпринято отдельное исследование, изучающее эффективность длительно действующего ингибитора ФДЭ-5 – тадалафила (Сиалис®) у больных преждевременным семяизвержением, ассоциированным с эректильной дисфункцией.

Материалы и методы

На кафедре урологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова проведено исследование открытого дизайна, в котором участвовали 42 больных приобретенной формой ускоренной эякуляции, сочетающейся с нарушениями эрекции. Возраст пациентов варьировал от 34 до 65 лет (средний возраст – 45,69±8,77 года).

Больных включали в исследование при наличии постоянной половой партнерши. При этом учитывали данные предварительно проведенного анкетирования по опроснику профиля преждевременного семяизвержения (PEP) и сокращенной шкале международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5). Первый представляет собой анкету из 4 вопросов, последовательно характеризующих по 5-балльной шкале (в диапазоне от 0 до 4 баллов) способность к контролю эякуляции, наличие и выраженность сексуального удовлетворения, а также психологической подавленности мужчины и степень межличностных проблем у партнеров. Недостаточную длительность полового акта можно было заподозрить при ответах, оцениваемых менее 3 баллов. При сочетании данного условия с продолжительностью времени интравагинальной задержки семяизвержения (ВИЗС) менее 120 с констатировали преждевременную эякуляцию. Указанный временной показатель измерялся пациентами самостоятельно с помощью секундомера с момента введения полового члена во влагалище партнерши до наступления выброса семенной жидкости из наружного отверстия уретры, сопровождающегося оргастическими ощущениями. Кроме того, пациентам было рекомендовано измерять продолжительность рефрактерного периода после семяизвержения, разделяющего коитальную активность.

Частота нежелательных явлений, наблюдавшихся при приеме тадалафила (n=42).

Эректильную дисфункцию диагностировали согласно данным анкетирования по шкале МИЭФ-5 при суммарном результате менее 22 баллов. Дополнительно эрекционную составляющую оценивали с помощью 2 и 3-го вопросов дневников половых сношений (SEP), которые уточняли наличие эрекции, достаточной для интроекции, и способность к ее сохранению до завершения коитуса соответственно.

С учетом выявленных эрекционных нарушений пациентам проводили измерение уровня общего тестостерона в утренней крови (с 7.00 до 11.00). При его содержании менее 12 нмоль/л констатировали гипогонадизм, и больные исключались из исследования.

Всем пациентам в течение 4 нед проводилась терапия тадалафилом в дозе 20 мг в режиме приема по потребности (не менее чем за 20 мин до предполагаемого полового акта). Исследуемые были информированы о целесообразности сексуальной прелюдии.

По окончании 4 нед приема ингибитора ФДЭ-5 пациенты были контрольно анкетированы с применением опросников PEP, МИЭФ-5 и SEP. При анализе результатов заполнения анкеты PEP вычисляли эякуляторный индекс, который рассчитывали путем суммации баллов за ответы на все вопросы и делением полученного значения на 4. Повторно проводили измерение ВИЗС и рефрактерного периода. Результативность терапии дополнительно характеризовали с помощью 2 отдельных показателей: общей удовлетворенности лечением (GAQ) и впечатления о наступивших в результате терапии изменениях (PGI). Первый мог быть оценен пациентом положительно или отрицательно. Показатель PGI выражался в баллах по 7-балльной шкале (от -3 до 3).

Все полученные данные были обработаны в программе Excel 2007 с вычислением описательных статистических параметров: среднего арифметического (M), медианы и среднеквадратического отклонения (σ). Для установления достоверности (*p*) различий использовали Т-тест для парных выборок. Для определения связи между показателями применяли коэффициент корреляции Пирсона (r).

Результаты

Согласно данным контрольного анкетирования по шкале PEP (табл. 1) отмечено одинаково достоверное улучшение при ответах на все 4 вопроса ($p<0{,}001$). Это обусловило значимую положительную динамику эякуляторного индекса ($p<0{,}001$).

Показатель ВИЗС статистически достоверно увеличился в результате проведенной терапии тадалафилом с 69,64±21,94 до 358,79±127,43 с ($p<0{,}001$).

Эректильная функция пациентов согласно данным анкетирования по шкале МИЭФ-5 значимо улучшилась после лечения ингибитором ФДЭ-5, так как суммарный результат возрос с 13,86±3,54 до 21,24±3,5 балла ($p<0{,}001$).

При сопоставлении конечного эякуляторного индекса с показателем МИЭФ-5 установлена достоверная прямая связь, сильной степени выраженности (r=0,775; $p<0{,}001$). Аналогичная закономерность отмечена в отношении итогового ВИЗС и суммарного балла МИЭФ-5 (r=0,916; $p<0{,}001$).

При оценке результатов заполнения дневников половых сношений SEP (табл. 2) частота положительных ответов на 2 и 3-й вопросы после проведенного лечения была значимо выше исходных показателей ($p=0{,}001$ и $p<0{,}001$ соответственно).

Рефрактерный период после семяизвержения статистически достоверно сократился с 38,51 (5,45 и 1246,85) до 12,83*(1,82 и 415,62) мин в результате 4 нед приема тадалафила ($p<0{,}001$).

При оценке субъективной результативности проведенной терапии общая удовлетворенность лечением (GAQ) отмечена 34 (81%) пациентами. Средний показатель PGI составил 2,07±0,71 балла, что соответствует хорошей оценке эффективности лечения преждевременной эякуляции.

Сопоставление показателя общего впечатления о наступивших в результате терапии изменениях с ВИЗС показало наличие статистически значимой прямой взаимосвязи, средней степени выраженности (r=0,668; $p<0{,}001$). При анализе корреляции между PGI и эякуляторным индексом по анкете PEP выявлена достоверная сильная положительная связь (r=0,785; $p<0{,}001$).

Анализ профиля побочных эффектов, наблюдавшихся при приеме тадалафила, показал хорошую переносимость проведенной терапии (см. рисунок). Следует заметить, что ни в одном наблюдении выраженность нежелательных явлений не привела к прекращению применения препарата.

Таблица 1. Результаты заполнения опросника PEP до и после лечения тадалафилом (n=42)

Показатель PEP, баллы	До лечения (M±σ)	После лечения (M±σ)	*p*
1-й вопрос	1,74±0,44	2,76±0,62	<0,001
2-й вопрос	1,71±0,55	2,76±0,79	<0,001
3-й вопрос	1,81±0,45	2,88±0,55	<0,001
4-й вопрос	1,83±0,43	3,02±0,68	<0,001
Эякуляторный индекс	1,77±0,31	2,86±0,51	<0,001

Таблица 2. Доля положительных ответов на 2 и 3-й вопросы SEP до и после лечения тадалафилом (n=42)

Показатель	До лечения, %	После лечения, %	*p*
Доля положительных ответов на SEP2	35,7	73,8	0,001
Доля положительных ответов на SEP3	47,6	81	<0,001

*Указана медиана (5 и 95 процентиль).

Обсуждение

В обсуждаемом исследовании изучена эффективность длительно действующего ингибитора ФДЭ-5 – тадалафила в лечении вторичного преждевременного семяизвержения у больных эректильной дисфункцией. Применение указанного препарата позволило достоверно снизить выраженность проявлений ускоренной эякуляции согласно данным анкетирования по опроснику PEP, при этом было отмечено значимое (приблизительно в 5 раз) возрастание объективной длительности коитуса.

Значимая корреляция между улучшением эякуляторной и эректильной функций пациентов на фоне применения тадалафила позволяет подтвердить зависимость латенции семяизвержения от состояния эрекции. Описанный феномен может быть объяснен несколькими механизмами. Прежде всего, применение ингибиторов ФДЭ-5 позволяет повысить у пациентов самооценку половой функции и уверенность в ее стабильности. Отсутствие ожидания неудачи при достаточном эректильном ответе снижает симпатический тонус, который стимулирует готовность к семяизвержению [13]. По всей вероятности, данный процесс реализуется на уровне центральной нервной системы в районе медиальной преоптической зоны, которая отвечает за индукцию эрекции и сексуальную мотивацию [14]. В исследованиях на мышах показано увеличение содержания оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата в означенном ядерном отделе гипоталамуса в ответ на прием ингибиторов ФДЭ-5 [15, 16]. Периферический механизм пролонгации полового акта при применении тадалафила можно объяснить эффектом местной аналгезии, возникающей ввиду активации NO-зависимых антиноцицептивных эффектов [17]. Кроме того, существует гипотеза, что максимальное расправление кавернозных тел ввиду повышенной артериальной перфузии на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 приводит к сдавлению крупных ветвей дорзальных нервов полового члена между белочной оболочкой органа и фасцией Бака. Указанные нервные структуры в основном определяют чувствительность гландулярной части пениса и при компрессии в некоторой степени временно утрачивают свою функцию [18].

Важным фактором, повлиявшим на эффективность лечения, можно считать сокращение сексуального рефрактерного периода. Его значимое уменьшение позволило исследуемым чаще (за 1 сутки) прибегать к повторным половым актам, что дополнительно повышало самооценку копулятивных возможностей и логично увеличивало вероятность удовлетворения партнерши. Данная возможность в известной мере поддерживалась фармакокинетическими особенностями тадалафила, которые обусловливают его длительное действие, достигающее 36 ч [19].

Вывод

Лечение ингибитором ФДЭ-5 тадалафилом в дозировке 20 мг по потребности позволяет существенно увеличить длительность полового акта у больных преждевременной эякуляцией, ассоциированой с эректильной дисфункцией. По эффективности и безопасности данный метод лечения можно считать оптимальным при вторичной форме ускоренной эякуляции, связанной с нарушениями эрекции.

Литература

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. JAMA 1999; 281 (6): 537–44.

2. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res 2005; 17 (1): 39–57.

3. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Первые результаты российского интерактивного опроса по преждевременному семяизвержению. Врач. 2008; 6: 28–9.

4. McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. J Sex Med 2008; 5 (7): 1590–606.

5. Patrick D, Althof S, Pryor J et al. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners. J Sex Med 2005; 2: 358–67.

6. Аляев Ю.Г., Ахвледиани Н.Д. Преждевременная эякуляция – Terra Incognita в андрологии. Врач. 2007; 7: 13–6.

7. Wespes E, Amar E, Eardley I et al. Vardi.Guidelines on Male Sexual Dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2009; p. 1–47.

8. Salonia A, Maga T, Colombo R et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. J Urol 2002; 168: 2486–9.

9. Hosseini MM, Yarmohammadi H. Effect of fluoxetine alone and in combination with sildenafil in patients with premature ejaculation. Urol Int 2007; 79 (1): 28–32.

10. Mattos RM, Marmo Lucon A, Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Urol Int 2008; 80 (2): 162–5.

11. Закон Российской Федерации «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан». М.: Ось-89, 2009.

12. Tandt H, Audenaert K, van Heeringen C. SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors) and suicidality in adults, adolescents and children Tijdschr Psychiatr 2009; 51 (6): 387–93.

13. Pfaus JG. Neurobiology of sexual behavior. Curr Opin Neurobiol 1999; 9: 751–8.

14. Sato Y, Christ GJ, Horita H et al. The effects of alterations in nitric oxide levels in the paraventricular nucleus on copulatory behavior and reflexive erections in male rats. J Urol 1999; 162: 2182–5.

15. Sato Y, Zhao W, Christ GJ. Central modulation of the NO/cGMP pathway affects the MPOA-induced intracavernous pressure response. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001; 281: R269–78.

16. Prickaerts J, van Staveren WC, Sik A et al. Effects of two selective phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil and vardenafil, on object recognitionmemory and hippocampal cyclic GMP levels in the rat. Neuroscience 2002; 113: 351–61.

17. Jain NK, Patil CS, Singh A, Kulkarni SK. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxidecyclic GMP pathway. Brain Res 2001; 909: 170–8.

18. Vanden Broucke H, Everaert K, Peersman W et al. Ejaculation latency times and their relationship to penile sensitivity in men with normal sexual function. J Urol 2007; 177: 237–40.

19. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. Urology 2003; 62 (1): 121–5.

Индекс лекарственных препаратов:

Тадалафил: СИАЛИС® (Эли Лилли)

*