

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 5 ТИПА – ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Гафаров Р.Р.¹, Шодмонова З.Р.², Аллазов С.А.³, Хамроев Г.А.⁴,
Тухтаев Ф.М.⁵

¹Гафаров Рушен Рефатович – ассистент;

²Шодмонова Зебунисо Рахимовна – доцент, заведующая курсом;

³Аллазов Салах Аллазович – профессор;

⁴Хамроев Гулом Абдуганиевич – ассистент;

⁵Тухтаев Фирдавс Мухиддинович – ассистент,

курс урологии,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

Аннотация: в данной статье подробно рассмотрены физиологические механизмы эрекции и патофизиологические основы эректильной дисфункции. Приводятся данные по фармакокинетике и фармакодинамике, эффективности, возможным нежелательным явлениям 5 наиболее значимых на сегодняшний день препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). К ним относятся силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил.

Ключевые слова: эрекция, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5).

Ужели вспомнишь без улыбки

Года блаженства моего,

Когда все члены были гибки,

За исключением одного.

Увы, те годы пролетели,

И вот уже давным-давно

Все мои члены отвердели,

За исключением одного

А.С. Пушкин

УДК 616.69-008.14

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется, как постоянная неспособность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта. ЭД является важной проблемой, затрагивающей как психосоциальное состояние мужчины, так и его партнерши. Частота данного сексуального расстройства увеличивается с возрастом: в 40-50 лет его выявляют у 40% мужчин, в 50-60 лет – почти у половины обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают более 70% мужчин. ЭД среди курильщиков встречается на 15-20% чаще, чем среди некурящих мужчин [13].

Эрекция – самый элементарный, самый стойкий, но, в то же время, наиболее уязвимый компонент мужской сексуальности. В норме мужская сексуальность проявляется посредством 4 стадий: влечение (1), эрекция (2), эякуляция (3), детумесценция (4). Из всех её проявлений именно эрекция формируется и появляется первой, задолго до либидо, эякуляции и оргазма, наблюдаясь уже в грудном возрасте. Именно такая значимость эрекции с одной стороны определяет её чрезвычайную чувствительность к различным психотравмирующим воздействиям. Это обусловлено подчинённостью механизма эрекции высшим корковым центрам, когда, например, негативные эмоции посредством этих центров влияют самым прямым способом на качество эрекции [6, 7, 25].

Простота и элементарность эрекции – лишь кажущееся явление. Эрекция представляет собой сложный феномен, который обеспечивается взаимодействием нервной, сосудистой и гормональной систем.

В ответ на сексуальную стимуляцию импульсы из коры лобной и височной долей больших полушарий головного мозга передаются в миндалевидное тело (одно из важнейших центров эрекции). Затем импульсация передаётся по нервным путям в парасимпатические центры спинного мозга, расположенные на уровне S2-S4. При сексуальной стимуляции начинает резко превалировать парасимпатическая импульсация. Она сопровождается выделением парасимпатическими холинергическими, неадренергическими нервными окончаниями оксида азота (NO), являющегося главным медиатором эрекции. Высвобождение оксида азота приводит к расслаблению гладкомышечных клеток трабекул кавернозных тел, снижению

сопротивления периферических артериол и усилению притока артериальной крови. Во время эрекции расслабление гладких мышц трабекул кавернозных тел и расширение сосудов артериол приводит к увеличению кровотока в несколько раз, что расширяет синусоидальные пространства (sinusoidal spaces), при этом кавернозные тела наполняются кровью, половой член удлиняется и увеличивается. Расширение синусоид приводит к сдавлению подбололочных венозных сплетений. Кроме того, растяжение tunica albuginea сдавливает эмиссарные вены, тем самым сводя отток крови к минимуму. Все эти процессы приводят к повышению внутрикавернозного давления до приблизительно 100 мм рт.ст. (фаза полной эрекции).

Во время мастурбации или полового акта, когда запускается бульбокавернозный рефлекс, седалищно-пещеристые мышцы сильно сжимают основание заполненных кровью кавернозных тел и половой член становится еще тверже, при этом внутрикавернозное давление достигает нескольких сотен миллиметров ртутного столба (фаза ригидной эрекции). На этом этапе приток и отток крови временно прекращается. Соматическая иннервация полового члена осуществляется половым нервом (n. pudendus), который регулирует сокращения седалищно-пещеристых мышц и губчато-кавернозных мышц [5, 23, 24].

Симпатическая импульсация отвечает за вялое состояние полового члена, обеспечивая тоническое сокращение гладкомышечных клеток трабекул и артерий кавернозных тел – спиральных артерий. В вялом состоянии приток через узкие и извилистые спиральные артерии (helicine arteries) минимален и имеется свободный отток через подбололочное венозное сплетение (рис. 1).

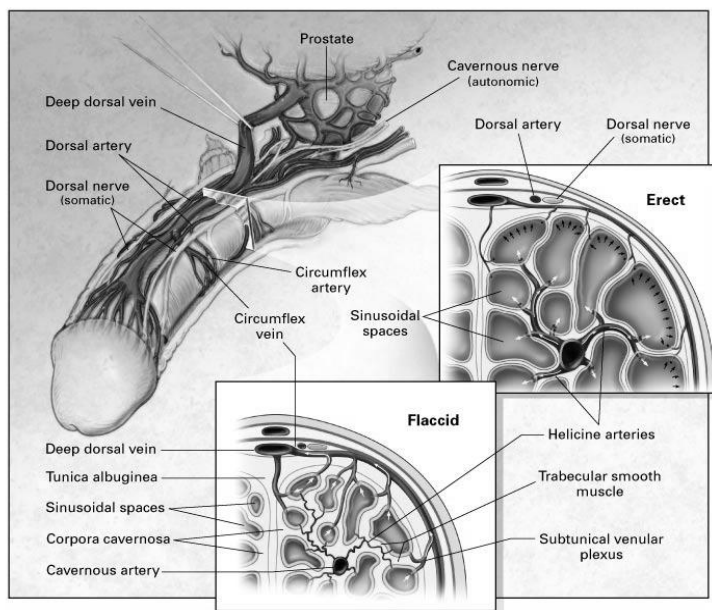


Рис. 1. Механизм формирования эрекции [23]

Оксид азота (NO) высвобождаемый нервными окончаниями и эндотелием активирует фермент гуанилатциклазу. Этот фермент в свою очередь увеличивает синтез и внутриклеточную концентрацию вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ меняет активность ряда специфических протеинкиназ, которые участвуют в фосфорилировании белков и функционировании ионных каналов, что приводит к открытию калиевых каналов и гиперполяризации мембран миоцитов, накоплению кальция в эндоплазматическом ретикулууме и блокаде поступления ионов кальция в клетки вследствие закрытия кальциевых каналов [1, 2, 14, 23, 24]. Это ведёт к снижению концентрации кальция в цитоплазме, расслаблению гладкой мускулатуры и возникновению эрекции. Фермент фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) разрушает цГМФ, обеспечивая тем самым сокращение гладкой мускулатуры полового члена и детумесценцию. В кавернозных телах были обнаружены фосфодиэстеразы других типов, однако значимой роли в возникновении эрекции они не играют. На сегодняшний день известно 11 типов ФДЭ, которые, в свою очередь,

подразделяются на 21 подтип. Изоферменты ФДЭ играют важную роль в сокращении гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры, регулировании тонуса сосудов, функции эндокринных и других органов.

Таким образом, блокирование фермента ФДЭ-5 повышает концентрацию цГМФ и способствует возникновению эрекции. Поэтому препараты, относящиеся к ингибиторам ФДЭ-5, являются средствами первой линии в лечении ЭД. К наиболее распространённым ингибиторам ФДЭ-5 в настоящее время относятся: силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил. Показатели фармакокинетики и фармакодинамики, клинической эффективности ингибиторов ФДЭ-5, а также возможные нежелательные явления приведены в табл. 1, 2, 3 [11, 13, 19].

Силденафил (Виагра®, Pfizer, США)

Используется в клинической практике с 1998 г., он стал препаратом выбора для большинства мужчин с эректильной дисфункцией. Применяется в дозах 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза – 50 мг, которая затем титруется. Жирная пища замедляет всасывание силденафила, снижая его эффективность. За 15 лет применения лечение силденафилом получили более 40 млн. пациентов, он показал высокую эффективность (до 80%) и безопасность у различных категорий больных с ЭД. В крупном исследовании было показано, что прием силденафила обуславливает улучшение по следующим пунктам Международного индекса эректильной функции (МИЭФ): эректильная функция, оргазм и общее половое удовлетворение, тогда как влияние на либидо было минимальным [23]. Силденафил применяется, как препарат «по требованию», в том случае, когда требуется максимальная эффективность. Терапия силденафилом рассматривается как довольно безопасная для подавляющего большинства мужчин, принимающих этот препарат [9,15,17]. Головная боль, гиперемия лица, диспепсия, заложенность носа относятся к наиболее часто встречающимся побочным эффектам силденафила. Они отмечались у 11-18% пациентов. Измененное цветовосприятие, зарегистрированное у 1% мужчин, стало отличительной чертой силденафила. Этот побочный эффект, обусловлен перекрестным взаимодействием с ФДЭ-6 [5,11]. Побочные эффекты силденафила в большинстве случаев имеют легкий/умеренный характер и непродолжительны (табл. 2). Существуют орально диспергируемая форма силденафила [9].

К особенностям силденафила, так же как и варденафила, относится наименьшая среди ингибиторов ФДЭ 5-го типа селективность к ФДЭ 11-го типа, что обуславливает безопасность препарата в отношении больных заболеваниями сердца, гипопифиза и половых желез. По эффективности и безопасности другие иФДЭ-5 сопоставимы с силденафилом, а внутригрупповые отличия между ними могут служить критериями для индивидуального подбора пациенту того или иного препарата [11].

Тадалафил (Сиалис®, Eli Lilly and Company, Великобритания)

Был разрешен FDA (Food and Drug Administration, США) в 2003 г. Необходимо отметить, что наиболее важным преимуществом тадалафила является длительный период действия, достигающий 36 ч. Препарат одобрен в дозах 10 и 20 мг, а также для ежедневного приема в дозе 5 мг (ежедневный приём был одобрен FDA только для тадалафила). Данные по фармакокинетики препарата представлены в таблице 1. Тадалафил хорошо переносится, но возможны такие побочные явления (табл. 2), как головные боли, диспепсия, миалгии. Появление миалгий связано с перекрестным взаимодействием с ФДЭ-11 [3,4]. Исследования показали, что ежедневное применение тадалафила приводит к большему улучшению сексуальной функции, чем прием данного препарата по необходимости. В связи с этим данный препарат стали также выпускать в таблетированной форме с дозировкой 5 мг, предназначенной для ежедневного применения. Ещё одной особенностью применения тадалафила является его применение для лечения ЭД у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). При этом тадалафил, назначаемый 1 раз в сутки в дозе 5 мг, оказывает двойной эффект: достоверно снижает выраженность симптомов нижних мочевых путей и улучшает эректильную функцию [12, 18, 26, 27].

Варденафил (Левитра®, Bayer AG, Германия)

Появился в продаже в марте 2003 г. Применяется в дозировках 5, 10 и 20 мг. Является быстродействующим ингибитором ФДЭ-5. Эффект варденафила проявляется спустя 30 мин после его приема, но ослабляется на фоне приёма тяжелой жирной пищи. По эффективности Варденафил сопоставим с силденафилом. В исследованиях *in vitro* варденафил демонстрировал в 10 раз более мощный результат, чем силденафил, что не обязательно ведет к более мощному

клиническому ответу. После 12 нед применения варденафила улучшение эрекции отметили в 66, 76 и 80% случаев при применении 5, 10 и 20 мг соответственно против 31% мужчин, принимавших плацебо. При приеме варденафила в сочетании с сахарным диабетом 78% пациентов подтвердили положительное изменение эректильной функции против 13% пациентов, получавших плацебо.

Существует особая форма дозирования варденафила, представляющая собой орально диспергируемую таблетку (ОДТ). Действующим веществом левитры ОДТ является варденафил (в дозе 10 мг). Эта форма представляет большие удобства в сравнении с обычной таблеткой, поскольку всасывание не зависит от приёма пищи, а биодоступность может превышать таковую для традиционных таблеток. Удобство состоит и в том, что таблетку не нужно запивать водой и она быстро (10-15 сек) растворяется во рту [8,10,28].

Таблица 1. Фармакокинетика и фармакодинамика ингибиторов ФДЭ-5*

Параметр	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Аванафил	Уденафил
T_{max} , ч	0,8-1	2	0,9	0,5-0,75	1
$T_{1/2}$, ч	2,6-3,7	17,5	3,9	6-17	12
Связывание с белком, %	96	94	94	99	Нет данных
Биодоступность, %	41	Нет данных	15	8-10	Нет данных
Прием жирной пищи	T_{max} удлиняется на 60 мин C_{max} снижается на 29 %	Нет данных	T_{max} удлиняется на 60 мин C_{max} снижается на 18-50 %	Можно использовать вне зависимости от приема пищи	Прием пищи не влияет на фармакокинетику
Продолжительность действия	4 ч	36 ч	8-12 ч	4-6 ч	24 ч

Таблица 2. Нежелательные явления при использовании пяти ингибиторов ФДЭ-5 (%)*

Нежелательное явление	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Аванафил	Уденафил
Головная боль	12,8	14,5	16	9,3	8,9
Приливы крови	10,4	4,1	12	3,7	23,2
Диспепсия	4,6	12,3	4	Редко	Нет данных
Заложенность носа	1,1	4,3	10	1,9	7,1
Головокружение	1,2	2,3	2	0,6	Нет данных
Нарушение зрения	1,9	0	<2	Нет	0
Покраснение глаз	0	0	0	0	7,1
Боли в спине	0	6,5	0	<2	Нет данных
Миалгия	0	5,7	0	<2	0
Дискомфорт в груди	0	0	0	0	5,4

Таблица 3. Показатели клинической эффективности ингибиторов ФДЭ-5*

Показатель	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Аванафил	Уденафил
Начало действия, мин	25	30	25	15	30
Продолжительность действия, ч	5	36	5	4-6	24
Частота успешного применения, %	66 (50-100 мг)	75 (20 мг)	75 (20 мг)	65 (200 мг)	70
Диапазон доз, мг	25-100	5-20	5-20	50-200	50-200

*Данные приводятся по рекомендациям ЕМЕА (European Medicines Agency) о свойствах препарата, с изменениями.

Уденафил (Zydena®, Dong-A Pharmaceutical Co., Республика Корея)

Уденафил применяется в дозировках 100 и 200 мг. Возможно его ежедневное применение, а также применение в режиме “по требованию”. Уденафил может использоваться для ежедневного применения в случае, если прием тадалафила даёт нежелательные побочные эффекты. После однократного приема уденафила в дозе 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг и 300 мг и многократного приема в дозе 100 и 200 мг было установлено, что уденафил быстро всасывается, t_{max} составляет 1-2 ч. после

приема, независимо от дозы препарата, период полувыведения ($T_{1/2}$) уденафила равен 10-12 ч. и также не зависит от дозы препарата [12,19,21].

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникавшими в ходе терапии уденафилом, были головная боль, приливы крови к лицу, эрекция, ощущение жара; в большинстве случаев они были выражены в легкой степени, носили преходящий характер и не требовали лечения. Прием пищи с высоким содержанием жира не влияет на всасывание уденафила. Несмотря на снижение C_{\max} на 20% при приеме уденафила после употребления пищи со средним содержанием жиров, по сравнению с приемом уденафила натощак, изменения количества абсорбируемого препарата не наблюдалось. Прием алкоголя не влиял на фармакокинетический профиль уденафила. В целом, прием алкоголя в сочетании с пероральным приемом уденафила является безопасным и хорошо переносится. Следует отметить, что уденафил не одобрен к применению ни ЕМЕА, ни FDA [11,12,21].

Аванафил (STENDRA™ SPEDRA™, Menarini Group, Германия)

Получил одобрение от FDA в 2012 году. Является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5. Рекомендуемая начальная доза – 100 мг, ее необходимо принимать за 15-30 мин до сексуальной активности, затем доза титруется. Преимущество Аванафила в том, что он начинает действовать очень быстро по сравнению с другими ингибиторами ФДЭ-5. Данные относительно числа попыток совершить половой акт в течение 15 мин. после приёма показывают успешность попытки в 64,67 и 71% случаев при приёме 50, 100 и 200 мг соответственно [16, 19]. Побочные эффекты представлены в табл. 2, незначительны. Прием пищи может замедлить появление клинического эффекта по сравнению с приемом натощак, но аванафил может использоваться вне зависимости от приёма пищи [20, 22].

Ингибиторы ФДЭ-5 нельзя принимать вместе с нитратами по причине потенцирования гипотензивного действия. По рекомендациям Американской кардиологической ассоциации, нитраты можно использовать не ранее чем через 24 ч после приема короткодействующих ингибиторов ФДЭ-5 и не ранее чем через 48 ч после приема тадалафила. При использовании ингибиторов ФДЭ-5 следует учитывать потенциальный риск осложнений, связанных с сексуальной активностью, в течение 90 дней после перенесенного инфаркта миокарда; при нестабильной стенокардии или стенокардии, возникающей во время полового акта; при развившейся в течение последних 6 мес сердечной недостаточности II функционального класса и выше по NYHA, неконтролируемых нарушениях сердечного ритма, артериальной гипотензии (АД ниже 90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемой артериальной гипертензии, а также в течение 6 мес. после инсульта [13]. Сочетание ингибиторов ФДЭ-5 с другими лекарственными средствами возможно.

Заключение. Следует учитывать, что при всём многообразии ингибиторов ФДЭ-5 выбор препарата зависит от частоты планируемых половых актов и личного восприятия препарата пациентом. Больной должен быть осведомлен в отношении продолжительности действия препарата, возможных побочных эффектах и способах применения препарата.

Список литературы

1. *Аллазов С.А., Гафаров Р.Р.* Анализ эффективности гемостаза при аденомэктомии простаты. Монография. Германия, LAP LAMBERT Academic Publishing. 68 стр.
2. *Аллазов С.А., Гафаров Р.Р.* Классификация, диагностика и прогнозирование почечных хирургических осложнений после аденомэктомии простаты // *Современные тенденции развития науки и технологий*, 2017. С. 108-113.
3. *Волков А.А., Петричко М.И., Будник Н.В.* Ежедневный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа – коррекция эректильной дисфункции и симптомов нижних мочевых путей у больных аденомой предстательной железы. *Урология*, 2014; 4:64-68.
4. *Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Ижбаев С.Х.* Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении эректильной дисфункции: прошлое, настоящее и будущее. *Урология*, 2017;1:103-108.
5. *Гамидов С.И., Попова А.Ю.* Эректильная дисфункция. Учебное пособие. Москва. Клайн НатурФарма, 2018. 52 стр.
6. *Гафаров Р.Р., Хамроев Г.А., Тухтаев Ф.М.* HoLER И ThuLER-Революционные методики энуклеации предстательной железы // *Проблемы современных интеграционных процессов и пути их решения*, 2019. С. 191-192.
7. *Гафаров Р.Р., Аллазов С.А., Гиясов Ш.И.* Лазерная энуклеация – новое слово в оперативном лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник врача* 1; 138-144.

8. *Гафаров Р.Р., Хамроев Г.А., Тухтаев Ф.М.* Методика гемостаза при аденомэктомии простаты и хроническая болезнь почек // Проблемы методологии и опыт практического применения синергетического подхода в науке, 2019. С. 109-114.
9. *Дамулин И.В., Еселевский Ю.М.* Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. Урология, 2014; 3: 95-101.
10. *Корнеев И.А.* Левитра® (орально диспергируемая таблетка) – инновационный препарат для лечения больных эректильной дисфункцией. Урология, 2013; 2:64-68.
11. *Локишин К.Л.* Сравнительная характеристика силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении больных эректильной дисфункцией (обзор литературы). Русский медицинский журнал, 2013; 18: 936-939.
12. *Перепанова Т.С.* Зидена - новый препарат для лечения эректильной дисфункции "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Урология и Нефрология", 2008; 4:24-33.
13. *Чальый М.Е., Ахведиани Н.Д., Харчилава Р.Р.* Эректильная дисфункция. Российские клинические рекомендации. Урология, 2017; 2 (Приложение 2): 20-30.
14. *Шодмонова З.Р., Гафаров Р.Р., Ишмурадов Б.Т.* Частота почечных хирургических осложнений при аденомэктомии предстательной железы в зависимости от способа гемостаза // Здоровье мужчины, 2015. № 2. С. 175-175.
15. *Chen L., Staubli S.E., Schneider M.P., Kessels A.G., Ivic S., Bachmann L.M., Kessler T.M.* Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. Eur Urol., 2015. Oct; 68 (4):674-80. doi: 10.1016/j.eururo.2015.03.031. Epub 2015 Mar. 26. Review.
16. *Corona G., Rastrelli G., Burri A., Jannini E.A., Maggi M.* The safety and efficacy of Avanafil, a new 2(nd) generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf., 2016;15:237-47.
17. *Fink H.A., Mac Donald R., Rutks I.R. et al.* Sildenafil for male erectile dysfunction. Arch. Intern. Med., 2002; 162: 1349–1360.
18. *Gafarov R.* Renal surgical complications of open prostatectomy. Scientific enquiry in the contemporary world: theoretical basics and innovative approach, 2015: 17.
19. *Hatzimuratidis et al.* Рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2019. Клинические рекомендации по эректильной дисфункции, преждевременной эякуляции, искривлению полового члена и приапизму.
20. *Jin Qiu Yuan, Ren Jie Zhang, Zu Yao Yang, et al.* Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol., 2013;63:902-12.
21. *Kang S.G., Kim J.J.* Udenafil: efficacy and tolerability in the management of erectile dysfunction. Ther Adv Urol., 2013 Apr; 5 (2):101-10.
22. *Kyle J.A., Brown D.A., Hill J.K.* Avanafil for erectile dysfunction. // The Annals of pharmacotherapy, 2013. Vol. 47. № 10. P. 1312-1320.
23. *Lue T.F.* Erectile dysfunction. N Engl J Med., 2000. Jun. 15; 342 (24):1802-13.
24. *McVary K.T.* Erectile dysfunction. New Engl. J. Med., 2007. 357: 2472–2481.
25. *Pastuszak A.W.* Current Diagnosis and Management of Erectile Dysfunction. Curr Sex Health Rep., 2014; 6 (3):164–176. doi:10.1007/s11930-014-0023-9.
26. *Porst H., McVary K.T., Montorsi F. et al.* Effects of once-daily signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. Eur. Urol., 2009; Oct.; 56 (4):727–735.
27. *Rubio-Aurioles E., Porst H., Kim E.D., Montorsi F., Hackett G., Morales A.M., Stuckey B., Büttner H., West T.M., Huynh N.N., Lenero E., Burns P., Kopernicky V.* A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. J Sex Med., 2012; 9:1418–1429.
28. *Sanford M.* Vardenafil orodispersible tablet. Drugs., 2012; 72(1):87–98.