

Лечение эректильной дисфункции: эффекты силденафила

А.Л.Верткин, Л.Ю.Моргунов
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Эректильная функция является ключевым индикатором качества жизни многих мужчин. Тем не менее Всемирная организация здравоохранения в 1995 г. сообщила о более 152 млн мужчин, которые страдали эректильной дисфункцией (ЭД). Прогнозы на 2025 г. показывают, что ее распространенность достигнет 322 млн мужчин. Большой ее рост прогнозируется в развивающихся странах, составив в Европе более 11,9 млн, в Северной Америке – более 9,1 млн, в Африке – более 19,3 млн, в Азии – более 113 млн мужчин [1].

Нарушение эрекции – проблема, которая может затронуть более 1/2 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. Это вызывает серьезные опасения из-за негативного влияния ЭД на самооценку и качество жизни. Заболеваемость ЭД увеличивается с возрастом, однако следует помнить, что она не является неизбежным следствием старения, и возраст не исключает наличия у мужчин сексуального интереса. ЭД оказывает негативное влияние и на партнерш мужчины с ЭД, вызывая у них вторичную сексуальную дисфункцию [2].

Исследования в области нейрофизиологии эрекции привели к существенному прогрессу в лечении больных с ЭД. Они увенчались созданием принципиально нового средства в лечении данного заболевания – ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) силденафила, отвечающего всем современным требованиям, предъявляемым к терапии ЭД. Этот препарат признан средством 1-й линии в лечении ЭД, он высокоэффективен и надежен, прост в употреблении, обладает малым числом побочных эффектов [3]. На сегодня силденафил является «золотым стандартом» в лечении ЭД.

Известно, что мужчины с максимальной (4-й) степенью твердости эрекции и женщины, чьи партнеры имеют эту же степень твердости эрекции, испытывают более высокую удовлетворенность сексом и чаще занимаются им по сравнению с мужчинами, чья твердость эрекции неоптимальна. Между тем доказано, что силденафил обеспечивает в 20 раз большую способность к пенетрации, чем плацебо, а такие ингибиторы ФДЭ-5, как варденафил, – лишь в 7,5 раза, а тадалафил – только в 1,4 раза [4]. Силденафил начинает действовать уже через 20 мин и продолжает работать 18 ч, хотя многие мужчины описывают эректогенный эффект в течение почти 24 ч. Безопасность силденафила была подтверждена в дозах, превышающих максимально рекомендованную в 8 раз. Среди наиболее распространенных побочных эффектов отмечены головная боль и гиперемия лица, которые продолжаются недолго и проходят самостоятельно [5].

Эффективность и безопасность силденафила подтверждены у пациентов с ЭД самой различной этиологии. Только к 2003 г. более 20 млн человек во всем мире получили лечение силденафилом с отличными результатами. Частота побочных сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимающих силденафил, не отличалась от таковых в популяции в целом. Силденафил оказался безопасным и эффективным у пациентов, принимающих различные медикаменты, в том числе несколько гипотензивных препаратов одновременно, селективные ингибиторы обратного захвата серото-

нина, получающих сердечно-сосудистую терапию и противодиабетические лекарства [6]. Тиазидные, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, β-адреноблокаторы, варфарин, ацетилсалициловая кислота не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Основные побочные явления – транзиторные – возникают, как правило, при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия). Единственным противопоказанием к применению силденафила является терапия нитратами из-за риска развития гипотензии [7].

Южнокорейские ученые провели постмаркетинговое исследование безопасности и эффективности силденафила. Был обследован 651 мужчина с ЭД. В общей сложности было зарегистрировано 71 неблагоприятное событие у 56 (8,6%) пациентов, среди которых наиболее частыми были приливы (5,6%), головная боль (2,6%), сердцебиение (1,0%), тревожность (0,5%) и повышенный уровень аланинаминотрансферазы (0,5%). Эти результаты позволяют предположить, что силденафил переносится очень хорошо [8].

Одно из исследований отметило увеличение интервала QT (самое продолжительное – при лечении варденафилом, короткое – тадалафилом и промежуточное – силденафилом). Также показано, что ингибиторы ФДЭ-5 могут взаимодействовать с другими препаратами, метаболизирующимися таким же образом (например, эритромицин и ингибиторы ВИЧ-протеазы), которые снижают их активность [9].

Побочные эффекты, возникающие при лечении силденафилом, являются самыми непродолжительными (в среднем 3,9 ч после приема), после приема варденафила и тадалафила они длятся в среднем 7,7 и 14,9 ч соответственно [10].

Прием алкоголя в умеренных дозах не оказывает никакого влияния на фармакокинетику и гемодинамику силденафила при их совместном приеме. Как показали исследования, прием силденафила с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, артериального давления и периферического сосудистого сопротивления [11].

ЭД нередко сочетается с депрессивными расстройствами. Силденафил оказался эффективным у мужчин с ЭД и депрессией. Канадское скрининговое исследование показало, что сама ЭД является предиктором депрессии. У 104 мужчин, получающих лечение силденафилом, через 6 нед были получены достоверные результаты, свидетельствующие о том, что препарат в значительной степени уменьшил депрессию и одновременно улучшил эректильную функцию у исследуемых [12].

Пока нет исследований, посвященных лечению силденафилом пациентов с сексуальной дисфункцией, принимающих антидепрессанты для повышения качества жизни. Авторы из Массачусетса, США, обследовали 102 мужчин, которым был назначен силденафил в дозе от 50 до 100 мг (прием по мере необходимости). Через 12 мес регистрировали изменение у пациентов либидо, сексуального влечения, семейных отношений, об-

щего самочувствия, удовлетворенности лечением и общей удовлетворенности по шкале депрессии Гамильтона. Была продемонстрирована значимая связь между терапией силденафилом и улучшением как либидо, так и сексуального влечения. Увеличилась в целом и удовлетворенность лечением [13].

Интересным представляется новейшее проспективное рандомизированное исследование 150 пациентов, страдающих ЭД и симптомами нижних мочевых путей (СНМП), вызванных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Пациенты были разделены на 3 равные группы, сопоставимые по шкалам IPSS (International Prostatic Symptom Score – Международная шкала оценки простатических симптомов) и МИЭФ (Международный индекс эректильной дисфункции). Пациенты 1-й группы получали силденафил в дозе 50 мг в качестве монотерапии, 2-й – доксазозин 2 мг и 3-й – комбинацию обоих препаратов в течение 4 мес. После этого оценивались СНМП по шкале IPSS, эректильная функция, проводилась урофлоуметрия и оценивался объем остаточной мочи. Силденафил в качестве монотерапии вызывал умеренное улучшение СНМП, существенно увеличивал балл по шкале МИЭФ и незначительно влиял на скорость потока мочи и ее остаточный объем. Сочетание силденафила и доксазозина вызвало более значимое улучшение всех параметров, чем каждый препарат в отдельности. Авторы полагают, что существует тесная взаимосвязь между СНМП и ЭД, а комбинированная терапия данными препаратами эффективна у пациентов с сочетанием вышеуказанной симптоматики [14].

Одно из последних исследований, проведенных в университетской урологической клинике Нанкина, Китай, имело целью оценить эффективность и безопасность низких доз тадалафила, принимаемого в сочетании с силденафилом (при необходимости). В исследовании приняли участие 180 пациентов с тяжелой ЭД, разделенных на 2 группы: пациенты 1-й получали тадалафил 5 мг 1 раз в день, во 2-й – тадалафил 5 мг в сочетании с силденафилом в дозе 50 мг в случае потребности. Результаты в группе комбинированной медикаментозной терапии оказались значительно лучше, чем у получающих монотерапию тадалафилом. Не было отмечено никаких различий между 2 группами в частоте неблагоприятных событий. Таким образом, силденафил в дозе 50 мг оправдал себя как препарат, эффективно используемый даже при лечении ЭД другими ингибиторами ФДЭ-5 [15].

Американские ученые из университета Гринфилда определяли эффекты лечения силденафилом на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у мужчин с ЭД и низким уровнем тестостерона. В исследовании приняли участие 140 мужчин в возрасте 40–70 лет. В начале исследования и после назначения силденафила определялись уровни половых стероидов и гонадотропинов. Уровень свободного тестостерона достоверно увеличился в среднем на 110 пмоль/л. Это сопровождалось параллельным увеличением в сыворотке дигидротестостерона (на 0,17 нмоль/л) и эстрадиола (на 14 пмоль/л) и значительным подавлением лютеинизирующего гормона, что было обусловлено непосредственным воздействием силденафила на уровне яичек. Уровни андростендиона и эстрогена увеличились на 1,3 нмоль/л и 10,7 пмоль/л соответственно, поддерживая возможный эффект силденафила на стероидогенез надпочечников [16].

Французские исследователи провели многоцентровое исследование в параллельных группах в течение 2 четырехнедельных периодов. Исходно пациенты получали 50 мг силденафила в течение 4 нед. Во 2-м периоде пациенты были рандомизированы в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании и получали силденафил 50 мг или 100 мг в течение 4 нед.

Все пациенты были в возрасте 18 лет и старше и страдали ЭД (сумма баллов по шкале МИЭФ составила 25 и более). Из 492 включенных в исследование пациентов 476 (97%) завершили 1-й период и 473 (96%) – 2-й. Пациенты, получающие силденафил в дозе 50 мг в 1-й период, отметили увеличение среднего балла эректильной функции от 12,8 до 22,5 ($p < 0,001$) и улучшение качества эрекции и сексуальной функции. У пациентов, титровавших дозу до 100 мг (237 человек), отмечено более значимое улучшение. При любой дозировке наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль, покраснение лица и приливы. Ни частота, ни степень тяжести побочных событий не возрастали при увеличении дозировки до 100 мг [17].

В 2013 г. в РФ был зарегистрирован силденафил под торговым названием Торнетис®. Торнетис® полностью эквивалентен оригинальному препарату и соответствует всем стандартам качества швейцарской компании-производителя «Сандоз». При этом Торнетис® выпускается в форме делимой таблетки в 100 мг, которая легким нажатием делится на 4 равные части, позволяя пациенту гибко управлять любой из возможных дозировок в зависимости от потребности в каждом конкретном случае.

Для исследования препарата Торнетис® мы провели исследование, посвященное безопасности и эффективности этой формы силденафила. В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 55,7±4,3 года, страдающие ЭД. В зависимости от тяжести ЭД они были разделены на 2 группы по 15 человек. Средний балл по шкале МИЭФ в 1-й группе составил 8,2±1,5 (тяжелая ЭД), во 2-й группе – 13,5±1,0 (ЭД средней тяжести). Уровень свободного тестостерона в 1-й группе составил 277,4±11,7 пмоль/л, во 2-й группе – 298,2±12,4 пмоль/л. Уровень депрессии по шкале Бека составил 21,3±2,7 и 20,8±3,1 балла, а средний балл по шкале IPSS – 5,2±2,7 и 5,4±2,1 соответственно. Всем исследуемым был назначен препарат Торнетис® в начальной дозе 25 мг с возможностью титрования по желанию пациента. Статистическая обработка с учетом малой выборки проводилась по U-критерию Манна–Уитни.

Через 12 нед от начала терапии 11 пациентов из 1-й группы остановились на дозе Торнетиса 75 мг, 4 – 100 мг. Во 2-й группе 6 пациентов использовали Торнетис® в дозе 50 мг, 5 – 75 мг и 4 – 100 мг. Все пациенты отметили удобство титрации в зависимости от конкретной жизненной ситуации (прием алкоголя, усталость или бодрость и пр.). В конце исследования средний балл по шкале МИЭФ в 1-й группе увеличился до 17,4±1,85, во 2-й группе – 22,7±2,2 ($p=0,033$ для обеих групп). Уровень свободного тестостерона в 1-й группе возрос до 301,2±9,4 пмоль/л, во 2-й группе – до 341,0±11,6 пмоль/л ($p=0,004$ и 0,035 соответственно). Уровень депрессии по шкале Бека снизился в группах до 14,7±1,8 и 17,7±0,9 соответственно ($p=0,005$ для обеих групп). Средний балл по шкале IPSS составил 4,1±0,5 для 1-й группы и 3,1±0,2 – для 2-й ($p=0,004$ и 0,005 соответственно). На электрокардиограммах, снятых в начале и в конце исследования, изменения интервала QT не было зарегистрировано ни в одном случае.

Число побочных эффектов было невелико. В 1-й группе у одного пациента отмечалась головная боль, которая уменьшилась в конце исследования, еще у одного – легкая заложенность носа. Во 2-й группе ни у одного пациента побочных эффектов лечения не отмечено. Все пациенты отметили улучшение сексуальной активности, а также мочеиспускания. Полученные нами результаты согласуются с данными описанных выше исследований.

Таким образом, терапия препаратом Торнетис®, направленная на лечение ЭД, обладает высокой эффективностью, незначительным числом побочных эффектов и является безопасным способом ее коррекции, а плейо-

тропное влияние такого лечения должно стать предметом отдельного изучения.

Литература

1. Aytta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–6.
2. Wagner G, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res* 2000; 4 (S1): 44–6.
3. Corona G, Mondaini N, Ungar A et al. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors in erectile dysfunction: the proper drug for the proper patient. *J Sex Med* 2011; 8 (12): 3418–32.
4. Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7: 435–46.
5. McCullough AR. Four-year review of sildenafil citrate. *Rev Urol* 2002; 4 (Suppl. 3): S26–38.
6. Carson CC. Sildenafil: a 4-year update in the treatment of 20 million erectile dysfunction patients. *Curr Urol Rep* 2003; 4 (6): 488–96.
7. Brown M, Prisant LM, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hematol* 2001; 14: 70–3.
8. Sunwoo S, Kim YS, Cho BL et al. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of sildenafil prescribed in primary care to erectile dysfunction patients. *Int J Impot Res*. 2005; 17 (1): 71–5.
9. Rashid A. The efficacy and safety of PDE5 inhibitors. *Clin Cornerstone* 2005; 7 (1): 47–56.

10. Taylor J et al. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU Int* 2009; 103: 1392–5.
11. Leslie SJ et al. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 365–70.
12. Kennedy SH, Dugre H, Defoy I. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study of sildenafil citrate in Canadian men with erectile dysfunction and untreated symptoms of depression, in the absence of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26 (3): 151–8.
13. Dording CM, LaRocca RA, Hails KA et al. The effect of sildenafil on quality of life. *Ann Clin Psychiatry* 2013; 25 (1): 3–10.
14. Abolyosr A, Elsaybeer GA, Abdel-Kader MS et al. Evaluation of the effect of sildenafil and/or doxazosin on Benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Urol Ann* 2013; 5 (4): 237–40.
15. Cui H, Liu B, Song Z et al. Efficacy and safety of long-term tadalafil 5 mg once daily combined with sildenafil 50 mg as needed at the early stage of treatment for patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 2014 Jan 6; doi: 10.1111/and.12216.
16. Spitzer M, Bhasin S, Travison TG et al. Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes. *Andrology* 2013; 1 (6): 913–8.
17. Buvat J, Hatzichristou D, Maggi M et al. Efficacy, tolerability and satisfaction with sildenafil citrate 100-mg titration compared with continued 50-mg dose treatment in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2008; 102 (11): 1645–50.

RU1403184246

К Конгрессу выйдет в свет XV выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система)



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с Государственным реестром лекарственных средств): включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействиях ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Издание не спонсируется производителями ЛС и фирмами, их реализующими.

**По вопросам приобретения обращаться по адресу:
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru**

**Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату
будут размещены на сайте <http://www.medlife.ru>**