

Применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении пациентов с разными соматическими заболеваниями: позиция клинициста (лекция)

С.К.Зырянов

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Актуальность проблемы эректильной дисфункции (ЭД) достаточно велика. Важно понимать, что ЭД возможна и как самостоятельное расстройство, но, конечно, и как синдром, сопровождающий нарушение функции при многих соматических, эндокринологических заболеваниях, сосудистых нарушениях. ЭД очень часто сопровождает сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания, нарушения метаболизма. Сама по себе ЭД может быть не только проявлением дисфункции эндотелия, но и предвестником каких-то дальнейших событий – последствий этой дисфункции. ЭД может быть первым грозным «звоночком», предвещающим те или иные сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Так, известна работа I.Thomson, показавшая последовательное развитие событий: в течение первых 5 лет после возникновения первичной ЭД у каждого десятого пациента развивается какое-то серьезное ССО, а в течение 10 лет развитие тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается уже на 65%, инсульта – на 43% по сравнению с мужчинами этого же возраста без ЭД (рис. 1).

Как уже отмечалось, риск ЭД увеличивается при развитии ожирения и СД (рис. 2). Для такого развития событий есть очень много причин, так или иначе, метаболические нарушения, сопровождающие развитие СД, приводят к тому, что ЭД у таких пациентов развивается почти в 2,5 раза чаще, нежели у пациентов, имеющих нормальную массу тела и не страдающих СД.

Все, что является бичом современности – метаболические расстройства в виде гипергликемии и дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), ментальный стресс, – приводит к тому, что сначала развивается дисфункция эндотелия, а ее следствием становятся ЭД, атеросклероз, атеротромбоз. Это взаимосвязанные процессы, которые являются проявлением одного и того же патологического состояния – дисфункции эндотелия (рис. 3).

В целом ряде работ показано, что ликвидация симптомов ЭД приводит к улучшению качества жизни. При этом следует понимать, что ЭД обычно сочетается с другими патологическими состояниями, заболеваниями и, соответственно, препараты, которые используются для лечения ЭД, должны быть высокоэффективны, просты в употреблении, удобны для пациента, а также безопасны. Препараты, используемые для лечения ЭД, не должны вступать во взаимодействие с другими лекарственными средствами (ЛС), изменять их эффективность, а их применение не должно негативно сказываться на течении АГ, ИБС, СД. Пациенты, страдающие соматическими заболеваниями и ЭД, обычно относятся к группам среднего и пожилого возраста, как следствие – количество препаратов, применяемых у них, может быть значительно. Так, по данным эпидемиологических исследований, проведенных в Великобритании, пациенты пожилого возраста в 1/2 случаев в течение дня для компенсации хронических заболеваний получают 5 и более лекарственных препаратов (рис. 4).

Для клинического фармаколога чрезвычайно важными, узловыми являются оценка возможных взаимодействий лекарственных препаратов и профилактика неблагоприятных взаимодействий тех ЛС, которые получает пациент в течение дня. В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения все лекарственные взаимодействия (ЛВ) делятся на 4 группы: А, В, С, D. Для клинического фармаколога представляет интерес профилактика ЛВ типов С и D. Тип С – ЛВ, сопровождающиеся либо уменьшением эффективности лекарственных препаратов, использующихся в комбинации, либо нейтрализацией их действия. Тип D – это опасное взаимодействие, которое может сопровождаться развитием

Рис. 1. Развитие кардиологических осложнений после появления ЭД.

Prostate Cancer Prevention Trial (n=9457)

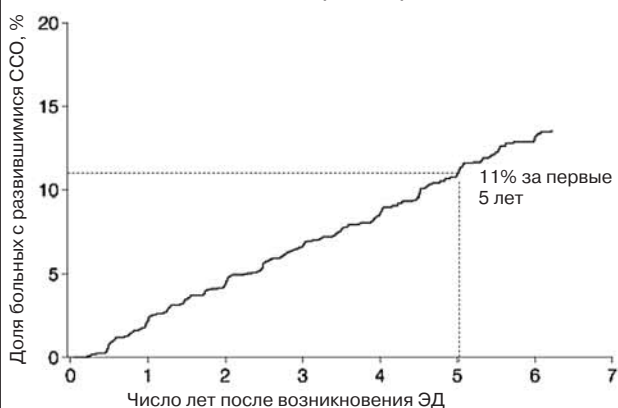


Рис. 2. Увеличение риска ЭД при ожирении и СД.

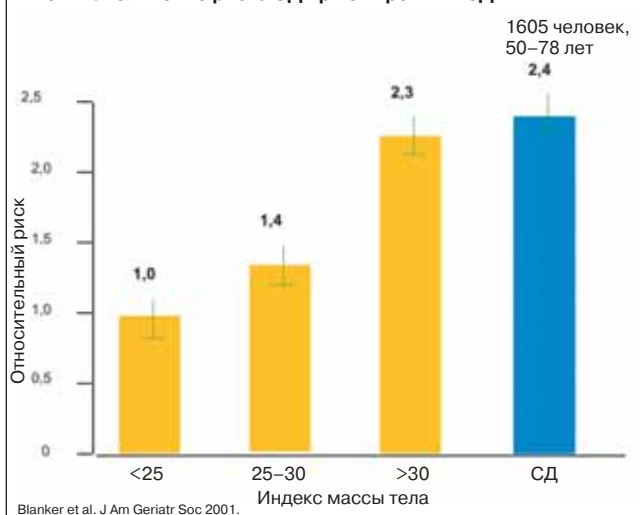
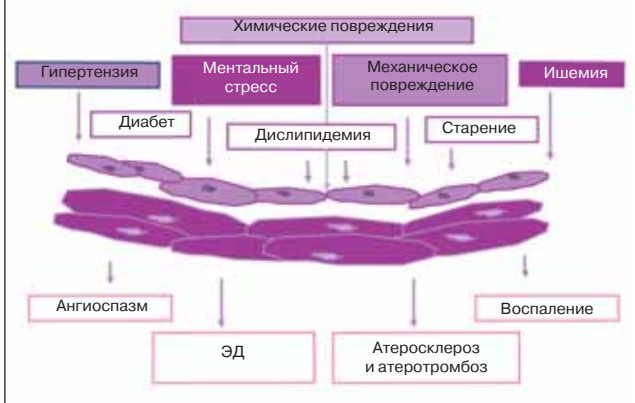


Рис. 3. Факторы риска развития ЭД и проявления дисфункции эндотелия.



тяжелых неблагоприятных побочных реакций. Интересны данные Нового шведского регистра. Исследование было проведено в 2005 г, а данные опубликованы в 2006 г. В регистре были сведены данные о назначении лекарственных препаратов более чем 600 тыс. пациентов в возрасте старше 75 лет. Была предпринята попытка оценить, опасно/безопасно ли использование лекарственных препаратов в этой возрастной группе, как происходит ЛВ и какие сочетания приводят к развитию нежелательных явлений. Было показано, что количество ЛВ типа С (сопровождающихся либо уменьшением, либо нейтрализацией эффекта) прямо пропорционально количеству выписанных и употребляемых пациентом препаратов. Так, если пациенту одновременно назначили 5 ЛС, то у каждого пятого пациента развивалось ЛВ типа С. Если пациент получал 10 ЛС, то вероятность развития ЛВ типа С была выше 45%. Та же зависимость, только с чуть меньшей частотой, проявляется при изучении ЛВ типа D (сопровождающиеся развитием опасных, неблагоприятных побочных реакций). По данным шведского регистра, если пациент одновременно получает 10 ЛС (для России это достаточно обыденная ситуация – когда пациент пожилого возраста в сутки получает до 10 ЛС), частота ЛВ типа D может достигать 8–10%. Иными словами, у каждого десятого пожилого пациента, получающего около 10 лекарственных препаратов, мы можем ожидать развития каких-то тяжелых, опасных для жизни неблагоприятных побочных реакций (рис. 5, 6).

Виды ЛВ:

- фармацевтическое;
- фармакодинамическое;
- физиологическое;
- фармакокинетическое.

Рис. 4. Потребление ЛС в зависимости от возраста.

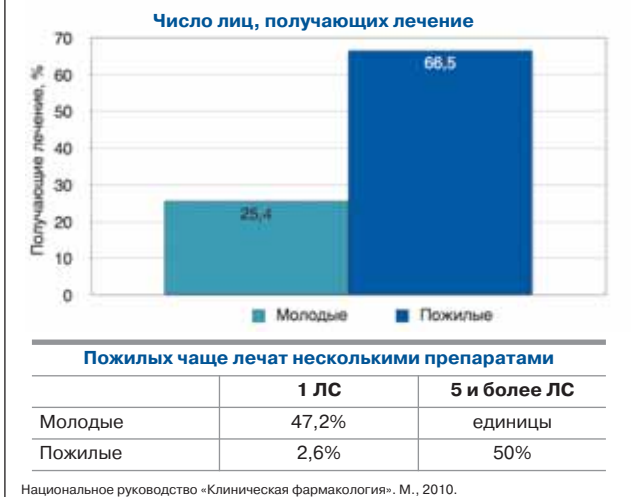


Рис. 5. При увеличении числа препаратов увеличивается риск развития взаимодействий.



ЛВ происходит на разных уровнях. Оно может происходить непосредственно в ротовой полости, например, когда пациент выпивает одновременно два лекарственных препарата, один из которых имеет кислотную структуру, а другой – щелочную. Взаимодействуя, эти препараты химически нейтрализуют друг друга. Этот процесс называется «фармацевтическим взаимодействием».

Препараты могут вступать во взаимодействие в организме пациента, конфликтуя в отношении точки приложения, например, α-адреномиметики и α-адреноблокаторы в отношении α-адренорецепторов или β2-агонисты и β-адреноблокаторы в отношении β-адренорецепторов. Такое взаимодействие приводит к нивелированию эффектов двух препаратов. Такое взаимодействие называется «фармакодинамическим». Фармацевтический и фармакодинамический типы взаимодействий наиболее известны докторам. И врачи понимают, что нельзя назначать препараты, являющиеся антагонистами по механизму действия.

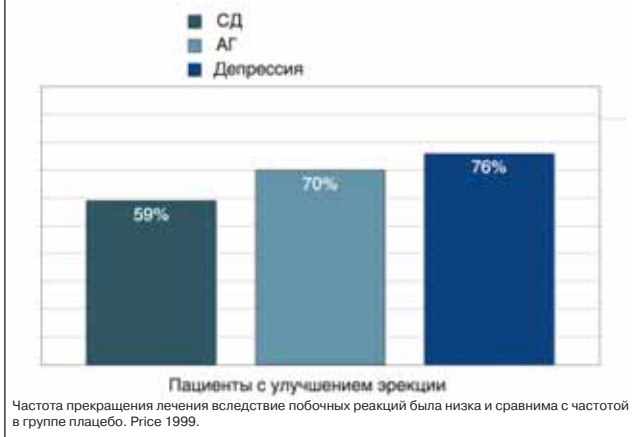
Гораздо менее изученным практикующими врачами является фармакокинетическое взаимодействие. Это взаимодействие на этапе всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Фармакокинетика – движение препарата в организме. Взаимодействие на этих этапах зачастую для практикующего врача terra incognita, и, когда читаешь лекции по фармакокинетическому взаимодействию, врачи часто спрашивают: «А в инструкции это написано?». Написано, но общими словами. После объяснения тонких механизмов взаимодействия все становится более понятным и приобретает значимость для доктора.

Пациент, страдающий комплексом патологических состояний, обычно получает целый список лекарственных препаратов. Если к этому списку добавить еще препарат для компенсации проявлений ЭД, всегда есть

Рис. 6. При увеличении числа препаратов увеличивается риск развития взаимодействий.



Рис. 7. Силденафил показывает прекрасный результат при лечении ЭД у пациентов с сопутствующей патологией.



риск взаимодействия и нивелирования эффектов лекарств. Поэтому делать выбор препарата, титровать дозу следует с особой осторожностью.

Наиболее изученной группой препаратов, используемых для лечения ЭД и доказавших свою эффективность и безопасность, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5). Их эффективность и безопасность на сегодняшний день не вызывают сомнения. Эти препараты составляют основную группу средств для лечения ЭД. Первый препарат этой группы – силденафил, изменивший в свое время подходы к лечению данного состояния. На сегодняшний день он является самым изученным препаратом, который применяется для лечения ЭД; по состоянию на август 2013 г. было проведено 421 исследование силденафила. Причем обращает на себя внимание, что был не просто изучен эффект силденафила при ЭД, – тщательному анализу было подвергнуто применение силденафила именно у пациентов с ЭД и разными сопутствующими заболеваниями, изучались опасные в отношении возможных нежелательных взаимодействий комбинации у пациентов с СД, АГ, депрессией и т.д.

Почему важно подчеркивать эффективность силденафила не только при состояниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия, но и при депрессии? Теперь мы знаем и понимаем, что силденафил будет эффективен не только при сосудистом варианте развития ЭД, но доказана эффективность силденафила и при депрессии, сопровождающейся психогенной и смешанной формой ЭД (рис. 7).

Кроме того, к настоящему времени известно, что применение силденафила эффективно и безопасно у больных с эпилепсией, рассеянным склерозом, гипер-

Рис. 8. Более 1/2 пациентов продолжают принимать силденафил спустя 6 мес после назначения.



липидемией, у больных после радикальной простатэктомии, находящихся на гемодиализе, у пациентов после травм спинного мозга и т.д. Доказанные эффективность и безопасность препарата объясняют популярность и приверженность пациентов лечению, которые действительно имеют место в отношении применения силденафила. В частности, исследование 2005 г. показало, что если сравнивать приверженность пациентов разным ИФДЭ (сравнивали силденафил, варденафил и тадалафил), то приверженность силденафилу была значительно более высокой в сравнении с двумя другими исследуемыми ИФДЭ (рис. 8). Это приводит к тому, что пациенты, начавшие применять данный препарат, гораздо реже ищут ему замену и гораздо реже переключаются на другой ИФДЭ, нежели те, кто использует варденафил или тадалафил (рис. 9).

Почему все-таки важно подробно говорить о ЛВ, почему силденафил будет препаратом выбора для лечения пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями? Попробуем разобраться на примере фармакологического взаимодействия, которое может возникнуть при употреблении каких-то лекарственных препаратов, использующихся при лечении АГ, ИБС, эпилепсии, язвенной болезни желудка и для лечения ЭД. Для практикующих врачей наибольшей проблемой является именно фармакологическое взаимодействие. И особенным видом такого взаимодействия является взаимодействие на уровне метаболизма в системе цитохрома Р-450. Это система, отвечающая в организме за метаболизм любых ксенобиотиков – чужеродных веществ, поступающих в организм пациента. Лекарственные препараты – это тоже ксенобиотики, соответственно, цитохром Р-450 активно участвует в метаболизме лекарств. Важно понимать, что часть лекарственных препаратов не просто метаболизируется через систему цитохрома Р-450, а еще и изменяет при этом его активность. Есть препараты, которые повышают активность системы цитохрома (они относятся к группе индукторов системы цитохрома), и есть препараты, замедляющие активность этой системы, – они называются «ингибиторы системы цитохрома Р-450». Классическими индукторами системы цитохрома являются барбитураты, а также известные противосудорожные препараты карбамазепина (фенитоин) и противотуберкулезный антибиотик рифампицин. К классическим ингибиторам относятся противогрибковые препараты из группы триазолов (кетоназол, флуконазол), Н₂-блокаторы (в большей степени способность ингибировать систему цитохрома отмечается у циметидина), а также антиаритмические препараты (амиодарон) и макролидный антибиотик кларитромицин (рис. 10).

Каким образом совместное назначение препаратов, влияющих на активность системы цитохрома Р-450 и ИФДЭ, может повлиять на лечение пациента с ЭД и со-

Рис. 9. Мужчины реже переключаются на другой ИФДЭ-5 с силденафила.

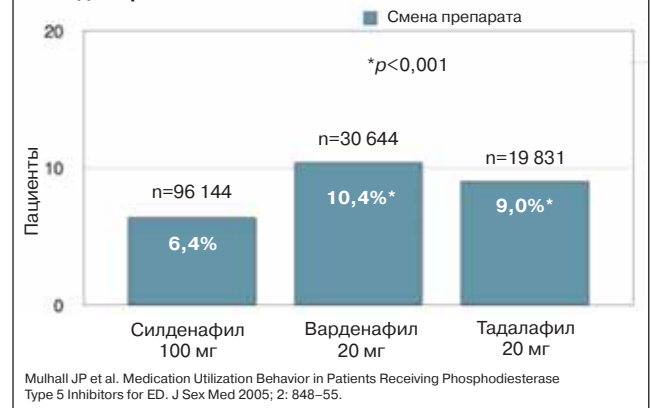


Рис. 10. Лекарственные препараты, влияющие на активность цитохрома P-450.

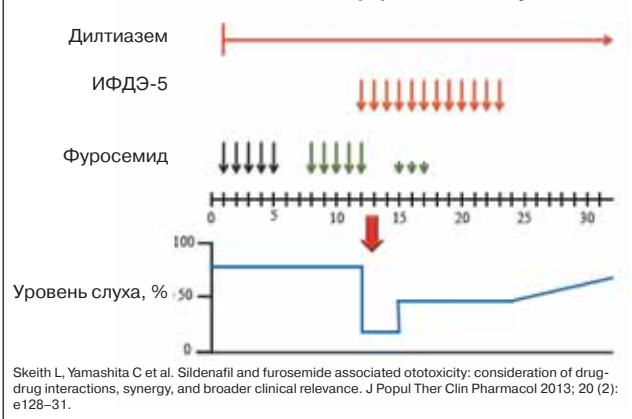
Индукторы	Ингибиторы
<ul style="list-style-type: none"> • Барбитураты • Карбамазепин • Рифампицин • Фенитоин 	<ul style="list-style-type: none"> • Кетоконазол • Циметидин • Кларитромицин • Амиодарон

путствующими соматическими заболеваниями? Это важный вопрос, поскольку ИФДЭ-5 по механизму своего действия являются вазодилаторами. И необходимо понимать, что повышение концентрации этих препаратов в системном кровотоке при замедлении их метаболизма может не только сопровождаться вазодилатацией в кавернозных телах, но и приводить к системной вазодилатации, что будет сопровождаться, например, снижением артериального давления (АД). Отсюда важный вывод: назначение препарата из группы ФДЭ-5 одновременно с препаратами, оказывающими гипотензивный эффект, требует аккуратной титрации дозы. Необходима титрация прежде всего препарата, применяемого для лечения ЭД. Следует начинать с минимальной дозы и дальше эту дозу повышать определенным образом, чтобы не вызвать развития у пациента снижения АД и/или ортостатической гипотензии. Совместное назначение препаратов, ингибирующих систему цитохрома P-450 (например, макролидного антибиотика при инфекции дыхательных путей или в составе антихеликобактерной терапии при язвенной болезни желудка), и препарата из группы ФДЭ-5 приведет к замедлению метаболизма последнего. И, если врач не учтет этот момент, возможно нарастание концентрации препарата и, соответственно, значительно возрастает риск развития неблагоприятных побочных реакций, в частности артериальной гипотензии, головокружения, коллапса. Поэтому при назначении ИФДЭ-5, в частности силденафила, с ингибиторами системы цитохрома P-450 точно так же важна титрация дозы, и начальная должна составлять минимальную возможную дозу, прописанную в инструкции, – 25 мг.

Аналогична ситуация и при комбинировании препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (это препараты из группы α -адреноблокаторов) и препаратов для лечения ЭД. Все то же самое: целесообразна стартовая дозировка 25 мг.

Почему важно это учитывать? Вот простейший клинический пример, который был опубликован относительно недавно в специализированном журнале (рис. 11).

Клиническое наблюдение пациента, который получал препараты для лечения сердечно-сосудистого заболевания и решил купировать проявления симптоматики ЭД. По поводу ИБС пациент лечился дилтиаземом,

Рис. 11. Для чего важно понимать фармакокинетику.**Рис. 12. Уникальная технология деления таблетки.**

периодически принимал фуросемид. На фоне приема двух этих препаратов ему была назначена терапия ИФДЭ-5. Это привело к резкому падению слуха у пациента. Слух упал до 20% от нормы. С чем это было связано? После того, как была проанализирована терапия, все стало понятно. Комбинация трех препаратов привела к тому, что кровоток во внутреннем ухе значительно ухудшился, и все это сопровождалось развитием тугоухости, проявления которой купировались после того, как были отменены фуросемид и силденафил. Эти препараты влияют на сосудистый тонус, и, кроме того, дилтиазем обладает свойством ингибировать систему цитохрома P-450, замедляет метаболизм силденафила. Концентрация силденафила в кровотоке выросла, и возникла неблагоприятная реакция. Знание механизмов взаимодействия позволяет понять причины развития и, соответственно, предпринять мероприятия по профилактике или устранению подобной симптоматики. Ведь снижение слуха на фоне приема силденафила не говорит о том, что силденафил ототоксичен, — он не влияет на слух. Он изменяет кровоток совместно с другими препаратами, в частности кровотоком в кортие-вом органе, что и стало причиной преходящей тугоухости. Через 30 дней после отмены фуросемида и ИФДЭ-5 состояние слуха вернулось к исходному значению.

Новая технология, которая позволила нам вновь заговорить о силденафиле и его значимости, связана не столько с самой молекулой, сколько с новой лекарственной формой препарата, появившейся на фармацевтическом рынке.

Силденафил швейцарской компании «Сандоз» привлекателен своей лекарственной формой — легко делимой на 4 части таблеткой (рис. 12). Клиническим фармакологам хорошо известно и понятно, что доза лекарственного препарата, назначаемого, например, при АГ, может варьировать в зависимости от состояния пациента, от назначаемого ему сопутствующего медикамента, его текущего АД и погоды. То же можно сказать и в отношении силденафила: сегодня может понадобиться доза 25 мг, завтра пациент перестал принимать какой-то препарат (например, кларитромицин), и он перейдет на дозу 50 или 100 мг. На практике это очень удобно — иметь возможность самостоятельно легко подбирать дозировку. В противном случае пациент вынужден был бы приобретать таблетки трех доз: 25, 50 и 100 мг.

Появление новой легко делящейся таблетки со сплит-системой действительно облегчает жизнь и пациенту, и врачу. Пациенту легко изменить дозировку с помощью таких технологичных таблеток. Появление этой лекарственной формы достаточно интересно и перспективно не только в отношении силденафила, но и для других лекарственных препаратов. Но это пока вопрос будущего.