

Эффективность применения тадалафила у больных с преждевременной эякуляцией в сочетании с эректильной дисфункцией

С.И.Гамидов^{1,2}, Д.В.Щербakov¹, О.Х.Тажетдинов¹, Д.В.Приймак³, А.А.Павловичев¹

¹Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра урологии, Москва (зав. кафедрой – проф. С.П.Даренков);

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей, Москва (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Г.Т.Сухих);

³Эли Лилли Восток С.А.

Статья посвящена вопросу внедрения в клиническую практику тадалафила, препарата из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), у больных с преждевременной эякуляцией (ПЭ) в сочетании с эректильной дисфункцией (ЭД). В исследование было включено 85 мужчин с ПЭ. Больных разделили на 3 группы. В первую группу вошли 25 пациентов с ПЭ, осложненной в дальнейшем ЭД (средний возраст $26,2 \pm 5,9$ года), во вторую – 20 больных с ЭД с присоединившейся вторичной ПЭ (средний возраст $36,4 \pm 7,9$ года). В третью группу вошли 40 мужчин с первичной ПЭ без ЭД (средний возраст $27,2 \pm 8,3$ года). Всем больным был назначен тадалафил в дозе 20 мг 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Пациенты регистрировали интравагинальное время до наступления эякуляции, а также при каждом визите оценивалась эректильная функция по шкале Международного индекса эректильной функции. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 12 мес. Показано, что внедрение в клиническую практику препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 расширяет возможности терапии больных ПЭ как в сочетании, так и без ЭД. С учетом фармакокинетических особенностей тадалафил можно считать наиболее подходящим препаратом из группы ингибиторов ФДЭ-5, улучшающим эректильную и эякуляторную функцию у больных с ПЭ.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, эректильная дисфункция, ингибиторы ФДЭ-5, тадалафил

Efficacy of Tadalafil in patients with premature ejaculation, combined with erectile dysfunction

S.I.Gamidov^{1,2}, D.V.Scherbakov¹, O.H.Tazhetdinov¹, D.V.Priymak³, A.A.Pavlovichev¹

¹N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Urology, Moscow (Head of the Department – Prof. S.P.Darenkov);

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproduction of Faculty of Postgraduate Education of Doctors, Moscow (Head of the Department – Acad. of RAMS, Prof. G.T.Sukhikh);

³Eli Lilly Vostok S.A.

The article is devoted to the introduction into clinical practice of Tadalafil, the drug from the group of inhibitors of phosphodiesterase 5-type (PDE-5), in patients with premature ejaculation (PE) in combination with erectile dysfunction (ED). The study included 85 men with PE. Patients were divided into 3 groups. The first group included 25 patients with PE, which was complicated by ED (average age $26,2 \pm 5,9$ years), the second – 20 patients with ED joined by secondary PE (average age $36,4 \pm 7,9$ years). The third group comprised 40 men with primary PE without ED (average age $27,2 \pm 8,3$ years). All the patients were assigned to Tadalafil 20 mg 3 times a week for 3 months. Patients recorded intravaginally time before ejaculation (IVNE), and at each visit was there assessed erectile function on the scale of the International Index of Erectile Function (IIEF). Subsequently patients were examined for 12 months. It was shown that the introduction into clinical practice of drugs from the group of inhibitors of phosphodiesterase 5-th type expanded the treatment of patients with PE in combination with or without ED. Taking into account the pharmacokinetic characteristics, Tadalafil may be considered the most appropriate medication from the group of PDE-5 inhibitor, improving erectile and ejaculatory function in patients with PE.

Key words: premature ejaculation, erectile dysfunction, PDE-5 inhibitors, Tadalafil

Для корреспонденции:

Гамидов Сафар Исраилович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФПГОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр., 10/12

Телефон: (495) 432-3296

E-mail: docand@rambler.ru

Статья поступила 27.09.2010 г., принята к печати 23.11.2010 г.

В последнее время в связи с появлением различных препаратов достигнут значительный прогресс в понимании этиологии преждевременной эякуляции (ПЭ) и разработке эффективных методов лечения данного заболевания. Хотя клинические исследования еще должны идентифицировать специфические причины возникновения ПЭ, уже сложилось определенное понимание механизмов развития подобных нарушений эякуляции и возможной роли нейробиологических

факторов в данном процессе. Таким образом, сегодня утверждения о сугубо психогенной этиологии ПЭ утратили свою актуальность. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что ПЭ является следствием сложного взаимодействия между психогенными и органическими факторами [1]. Однако следует отметить, что сегодня не все вопросы, связанные с диагностикой и лечением ПЭ, до конца раскрыты и требуют дальнейших исследований. Отсутствие единого определения и четких данных об интравагинальном времени до наступления эякуляции (ИВНЭ) также создает серьезные трудности в диагностике и лечении данного заболевания. Подробный анализ литературных данных позволяет определить преждевременную эякуляцию, возникающую менее чем через 2 мин после начала полового акта. Эякуляция до интродукции расценивается как тяжелая форма ПЭ [2].

В действительности распространенность ПЭ крайне высока и составляет, по данным разных авторов, до 30% у сексуально активных мужчин [3, 4]. Кроме того, у 75% мужчин в определенные моменты жизни наблюдаются подобные проблемы. В отличие от эректильной дисфункции (ЭД), ПЭ часто страдают мужчины молодого и среднего возраста [5]. В зависимости от времени возникновения выделяют две формы ПЭ: начальную (первичную) и приобретенную (вторичную). Невозможность пациента контролировать длительность полового акта с самого начала половой жизни расценивается как первичная ПЭ. Если ПЭ появилась относительно позже, на фоне нормальной длительности полового акта, тогда пациент, скорее всего, имеет вторичную ПЭ [6]. Некоторые авторы предполагают, что в основе первичной ПЭ лежат нейрогенные нарушения, выражающиеся в гиперчувствительности головки полового члена и повышенной возбудимости эякуляторного центра [7], в то время как вторичная ПЭ чаще всего связана с воспалительным процессом в предстательной железе, семенных пузырьках и семенном бугорке [8]. По данным E. Screponi и др. (2001), 56,5% больных с хроническим простатитом имеют вторичную форму ПЭ. Согласно сведениям других исследователей, вторичная ПЭ возникает всего лишь у 26,2% больных с хроническим простатитом [9]. Вторичная ПЭ также может быть следствием других сексуальных нарушений, таких как ЭД. В литературе так же обсуждается психогенная форма вторичной ПЭ, возникновение которой связывают с неуверенностью мужчины при возникновении новых половых связей. Однако данный вариант расстройства характеризуется своим преходящим характером, так как нормализация эякуляторной функции наступает после формирования привычных сексуальных отношений с данной партнершей [10].

Особый интерес представляет сочетание ПЭ с ЭД, поскольку при этом качество сексуальной жизни у мужчин страдает еще больше. Тем не менее, частота встречаемости ПЭ у больных с ЭД до конца не изучена, а также нет четких данных о распространенности ЭД среди больных с ПЭ. Сложность проведения подобных исследований можно объяснить низкой обращаемостью пациентов к врачу, что обусловлено как психологическими проблемами пациента, так и отсутствием высокоэффективных методов лечения. Также было показано, что уровень распространения ПЭ выше, чем ЭД [9]. По разным данным, сочетание указанных сексуальных расстройств может достигать 25–30% [9]. Порядок возникновения этих двух заболеваний может различаться. У части больных, дли-

тельно страдающих ПЭ, со временем возникает ЭД, что, по мнению некоторых авторов, связано с психологическими факторами [11, 12]. Поскольку ПЭ вызывает у мужчин чувство сильного беспокойства, при дальнейших попытках проведения полового акта возникает «страх ожидания неудач», который ведет к формированию психогенной ЭД. В некоторых случаях ЭД может привести к ПЭ, так как нестойкая эрекция не позволяет проводить полноценный половой акт, что связано с невольным желанием пациентов ускорить время полового акта [13]. В конечном итоге, сочетание этих двух заболеваний приводит к возникновению порочного круга, в котором они способны усиливать и маскировать друг друга, затрудняя диагностику и лечение.

На сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм лечения больных ПЭ в сочетании с ЭД. Это говорит о том, что нет четкой дифференцировки этиологии данных заболеваний, и, следовательно, проблематично подобрать оптимальную терапию.

В связи с этим мы сочли необходимым провести собственное исследование, целью которого является оптимизация методов лечения больных с ПЭ и ЭД.

Пациенты и методы

В исследование были включены 85 мужчин с ПЭ. На основании анамнеза, в зависимости от времени возникновения ПЭ и сопутствующей ЭД, больных разделили на 3 группы. В первую группу вошли 25 пациентов с ПЭ, осложненной в дальнейшем ЭД (средний возраст $26,2 \pm 5,9$ года), во вторую – 20 больных с ЭД с присоединившейся вторичной ПЭ (средний возраст $36,4 \pm 7,9$ года). В третью группу вошли 40 мужчин с первичной ПЭ без ЭД (средний возраст $27,2 \pm 8,3$ года). Всем больным было проведено комплексное андрологическое обследование, включавшее в себя общеклинические лабораторные тесты, ультразвуковое исследование предстательной железы, бактериологический анализ секрета простаты. По антропометрическим показателям все группы были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 1). С целью оценки эректильной функции использовались анкеты Международного индекса эректильной функции (МИЭФ). Для определения длительности полового акта пациенты или их партнерши оценивали ИВНЭ с помощью секундомера, данные которого регистрировались при каждом визите пациента. Всем больным в регулярном режиме был назначен препарат из группы ингибиторов ФДЭ-5-тадалафил в дозе 20 мг 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Все это время пациенты регистрировали ИВНЭ, а также при каждом визите оценивалась эректильная функция по шкале МИЭФ. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 12 месяцев, с повторными визитами через 3, 6 и 12 мес.

Таблица 1. Антропометрические показатели больных в группах

Показатели	1-я группа (ПЭ→ЭД), $n = 25$	2-я группа (ЭД→ПЭ), $n = 20$	3-я группа (ПЭ), $n = 40$
Рост, см	$172,3 \pm 4,2$	$175,1 \pm 3,8$	$173,5 \pm 3,7$
Масса тела, кг	$69,5 \pm 6,4$	$71,8 \pm 7,1$	$70,4 \pm 6,7$
Индекс массы тела $\text{кг}/\text{м}^2$	$23,4 \pm 1,6$	$24,1 \pm 1,8$	$23,7 \pm 1,8$

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа показали, что до лечения эякуляция у больных из первой группы в среднем наступала через $1,2 \pm 0,5$ мин, что достоверно не отличалось от аналогичных показателей во второй и третьей группах ($1,3 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,4$ мин соответственно, $p = 0,1$) (табл. 2).

Количество баллов эректильной функции по шкале МИЭФ в первой и второй группах соответствовало меньшим значениям ($20,5 \pm 0,5$ и $18,3 \pm 0,4$ мин соответственно), а результаты эректильной функции по шкале МИЭФ в третьей группе были в пределах допустимой нормы и имели достоверные различия от первой и второй групп ($26,5 \pm 0,5$ мин) (табл. 3).

Как мы упоминали ранее, в течение последующих 3 месяцев больные всех групп регулярно принимали тадалафил 20 мг 3 раза в неделю. Во время лечения пациенты должны были вести дневник и оценивать ИВНЭ с помощью секундомера, а также при каждом визите оценивалась эректильная функция по шкале МИЭФ. При контрольном обследовании через 3, 6 и 12 мес динамика изменений ИВНЭ в группах оказалась различной. При сопоставлении исходных результатов и после трех месяцев лечения тадалафилом мы получили достаточно интересные и клинически значимые факты. У пациентов во второй группе отмечалось значительное увеличение длительности полового акта ($9,2 \pm 0,7$ мин), что было достоверно больше, чем в первой и в третьей группах ($3,8 \pm 0,6$ и $2,8 \pm 0,5$ мин соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ИВНЭ после приема тадалафила было значительно больше у пациентов с изначальной ЭД, в последующем осложненной ПЭ. По окончании 12-месячного наблюдения у больных второй группы средние показатели интравагинального эякуляторного латентного времени IELT были достоверно лучше, чем у пациентов первой и третьей групп (табл. 2).

Сравнивая исходные показатели эректильной функции МИЭФ и полученные после трехмесячного курса тадалафилом, можно отметить, что во второй группе также отмечалось значительное увеличение длительности полового акта ($25,7 \pm 0,6$ мин), которое было достоверно больше, чем до лечения. По истечении 12-месячного наблюдения, показатели эректильной функции по шкале МИЭФ во всех группах снизились, однако во второй группе, отмечалась более положительная динамика, чем в первой и третьей группах. Средние значения эректильной функции МИЭФ между первой и третьей группами после окончания лечения и 12-месячного наблюдения достоверно не изменялась.

Переносимость препарата была хорошей. Наиболее частыми побочными эффектами тадалафила были головная боль (9%), гиперемия лица (8%), заложенность носа (6%), диспепсия (6%), повышенное потоотделение (3%). Побочные эффекты были не выраженными и носили временной характер. Ни один из пациентов не выбыл из исследования.

В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), к которым относятся сертралин, флуоксетин, пароксетин, циталопрам, флувоксамин и дапоксетин, считаются наиболее эффективными и патогенетически обоснованными препаратами в лечении ПЭ [14]. Проводимые множественные клинические исследования подтвердили достоверное увеличение интравагинального эякуляторного латентного времени на фоне приема данных препаратов у больных с ПЭ [15]. Однако по некоторым данным, имеются группы пациентов, у которых прием СИОЗС не вызывает улучшения. Кроме того, прием этих препаратов нередко сопровождается определенными побочными эффектами, в частности снижением эректильной функции и либидо, что в свою очередь создает проблемы при лечении больных ПЭ и ЭД [16]. Также остается открытым вопрос о длительности регулярного применения этих препаратов. Все эти факты свидетельствуют о необходимости поиска новых лекарственных препаратов в лечении больных ПЭ, особенно при сочетании ее с ЭД. В этом плане препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) представляют большой интерес для специалистов.

Сегодня в литературе имеется достаточно много данных о возможности использования ингибиторов ФДЭ-5 при лечении больных ПЭ [14]. Большинство демонстрирует увеличение ИВНЭ. Авторы связывают данный факт со снижением чувствительности головки полового члена за счет сдавления нервных волокон кавернозными телами на фоне максимально достигнутой эрекции [17]. Также улучшение эрекции придает психологическую уверенность и возможность контролировать половой акт. Кроме того, на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 у больных появляются условия для проведения повторных половых актов, при которых, как обычно, увеличивается и длительность коитуса. Однако не во всех работах отмечается эффективность ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ПЭ и некоторые авторы исключают возможность использования этих препаратов у данной категории больных [17, 18].

Итоги полученных нами результатов демонстрируют, что ингибиторы ФДЭ-5 типа достоверно увеличивают как ИВНЭ, так и показатели эректильной функции МИЭФ у больных с ПЭ и ЭД. Более подробный анализ показывает, что трехме-

Таблица 2. Динамика интравагинального эякуляторного латентного времени (IELT) на фоне приема тадалафила (мин)

Группы больных	Исходно	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1-я группа (ПЭ→ЭД), $n = 25$	$1,2 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,4$
2-я группа (ЭД→ПЭ), $n = 20$	$1,3 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,9^*$	$8,9 \pm 0,7$	$8,7 \pm 0,6^{**}$
3-я группа (ПЭ), $n = 40$	$1,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,5$	$2,1 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$

*статистически значимое различие между 1-й, 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$;

**статистически значимое различие до и после лечения, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика эректильной функции МИЭФ на фоне приема тадалафила

Группа больных	Исходно	Срок наблюдения		
		3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1-я группа (ПЭ→ЭД), $n = 25$	$20,5 \pm 0,5$	$26,2 \pm 0,5$	$23,5 \pm 0,5$	$23,5 \pm 0,5$
2-я группа (ЭД→ПЭ), $n = 20$	$18,3 \pm 0,4$	$25,7 \pm 0,6^{**}$	$24,6 \pm 0,5$	$23,3 \pm 0,6$
3-я группа (ПЭ), $n = 40$	$26,5 \pm 0,5^*$	$28,2 \pm 0,7$	$27,5 \pm 0,6$	$27,2 \pm 0,6$

*статистически значимое различие между 1-й, 2-й и 3-й группами, $p < 0,05$;

**статистически значимое различие до и после лечения, $p < 0,05$.

сячный прием препарата тадалафил наиболее эффективен в группе больных, изначально страдающих ЭД. Эти факты позволяют говорить о том, что патогенез как ЭД, так и ПЭ у разных групп пациентов не идентичен, и возникновение этих расстройств может быть обусловлено как психогенными, так и органическими причинами. ЭД, возникшая после ПЭ, чаще всего носит психогенный характер. Но у тех пациентов, у которых нарушение эрекции опережает ПЭ, в основном встречается органическая ЭД. В связи с тем, что ПЭ у данной категории больных является осложнением ЭД, использование ингибиторов ФДЭ-5 типа дает хороший клинический эффект за счет улучшения качества эрекции. Эффективность тадалафила у больных, изначально имеющих ПЭ, можно также объяснить улучшением качества эрекции, которое позволяет пациентам более уверенно контролировать свой половой акт. Но, учитывая, что для этих пациентов ингибиторы ФДЭ-5 являются патогенетически необоснованными препаратами, эффективность тадалафила в данной группе была достоверно ниже, чем у больных, изначально страдающих ЭД.

Наши предварительные результаты и данные литературы позволяют говорить о том, что сегодня нет идеального препарата для лечения больных с ПЭ. Однако внедрение в клиническую практику препаратов из группы ингибиторов ФДЭ-5 расширяет возможности терапии больных ПЭ как в сочетании, так и без ЭД. Учитывая фармакокинетические особенности, тадалафил можно считать наиболее подходящим препаратом из группы ингибиторов ФДЭ-5 в лечении больных ПЭ.

Заключение

Таким образом, результаты нашего предварительного исследования показали, что ингибиторы ФДЭ-5 улучшают эректильную и эякуляторную функцию у больных с ПЭ. Важно на этапе первичного обращения проводить дифференциальную диагностику между ПЭ и ЭД, и выяснить начальную причину того или иного состояния, так как эти два состояния могут маскировать друг друга, тем самым затрудняя эффективное лечение. Безусловно, выдвинутая нами гипотеза требует подтверждения путем дальнейших, более глубоких исследований.

Литература

1. Perelman M.A. A new combination treatment for premature ejaculation: a sex therapist's perspective // J. Sex. Med. – 2006. – V.3. – P.1004–1012.
2. McMahon C.G. Long term results of treatment of premature ejaculation with selective serotonin reuptake inhibitors // Int. J. Imp. Res. – 2002. – V.14 (Suppl. 3). – P.19.
3. Symonds T., Roblin D., Hart K., Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? // J. Sex. Marital. Ther. – 2003. – V.29 (5). – P.361–370.
4. Dunn K.M., Croft P.R., Hackett G.I. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population // Fam. Pract. – 1998. – V.15 (6). – P.519–524.

5. Waldinger M.D. The neurobiological approach to premature ejaculation // J. Urol. – 2002, Dec. – V.168 (6). – P.2359–2367.
6. Patrick D., Althof S., Pryor J. et al. Premature ejaculation: An observational study of men and their partners // J. Sex. Med. – 2005. – V.2. – P.358–367.
7. Xin Z.C., Choi Y.D., Rha K.H., Choi H.K. Somatosensory evoked potentials in patients with premature ejaculation // J. Urol. – 1997. – V.158. – P.451–455.
8. Ceral A.C. Пушкарь Д.Ю. Преждевременная эякуляция: определение, рабочая классификация, алгоритм обследования больных и результаты их использования // Урология. – 2006. – №3. – С.66–69.
9. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: The patient's perspective // J. Sex. Med. – 2005. – V.2 (suppl. I2). – P.110–114.
10. Porst H., Buvat J. Standard practice in sexual medicine. – Oxford, Blackwell Publishing., 2006.
11. Калинин С.Ю., Козлов Г.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение. – М., 2003.
12. Lobik L., Cyrton S., Kravchick S., Paz A. The effect of sildenafil citrate in the treatment of secondary rapid ejaculation // J. Urol. – 2003. – V.169 (4). – P.378–379.
13. Laumann E.O., Nicolosi A., Glasser D.B. 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. – V.17 (1). – P.39–57.
14. Chen J., Kern-Paz G., Bar-Yoser Y., Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data // Eur. Urol. – 2007. – V.52. – P.1331–1339.
15. Waldinger M. Towards evidenced based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology // J. Impotence Res. – 2003. – V.15 (5). – P.309–313.
16. McMahon C.G., Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies // J. Urol. – 1999. – V.161 (6). – P.1826–1830.
17. McMahon C.G., Stuckey B.G., Andersen M.L. et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation // J. Sex. Med. – 2005. – V.2. – P.368–375.
18. Atan A., Basar M.M., Tuncel A. et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation // Urology. – 2006. – V.67. – P.388–391.

Информация об авторах:

Тажетдинов Олег Халитович, аспирант кафедры урологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр., 10/12
Телефон: (495) 432-3296

Щербakov Дмитрий Викторович, аспирант кафедры урологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр., 10/12
Телефон: (495) 432-3296
E-mail: docand2@rambler.ru

Павловичев Алексей Алексеевич, аспирант кафедры урологии Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117049, Москва, Ленинский пр., 10/12
Телефон: (495) 432-3296
E-mail: alexxei4@rambler.ru

Приймак Диана Валентиновна, кандидат медицинских наук, сотрудник компании Эли Лилли Восток С.А.
Адрес: 103051, Москва, ул. Садовая-Самотечная, 24/27
Телефон: (495) 258-5001