

С.Ю.КАЛИНЧЕНКО, Л.О.ВОРСЛОВ, РУДН, Москва

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ ФДЭ-5 ТИПА

У МУЖЧИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Метаболический синдром (МС) — распространенное заболевание в современном обществе, встречающееся у 35—39% взрослого населения в США [1]. МС ассоциирован с сердечно-сосудистыми и системными болезнями, а также вызывает целый ряд урологических проблем, подходить к лечению которых необходимо системно.

Ключевые слова: метаболический синдром, эректильная дисфункция, тестостерон, ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ-5), резистентность

Тестостерон — ключевой гормон, отвечающий за нормальное функционирование всех органов и систем вообще и мочеполовой системы в частности. Тестостерон формирует либидо в период полового созревания, поддерживает его на протяжении репродуктивного периода и отвечает

за расширение всех сосудов в организме, в частности сосудов полового члена. Выработка NO — основного эндогенного вазодилататора — тестостерон-зависимый процесс (рис. 1).

Секреция тестостерона у мужчин с ожирением и МС снижена, что не только ведет к снижению либидо и развитию эректильной дисфункции (ЭД), но и снижает эффективность лечения ЭД ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), что впервые было показано нами в 2003 г. [24] на пациентах с сахарным диабетом 2 типа.

При одинаковой компенсации сахарного диабета пациенты с нормальным уровнем тестостерона получали адекватный ответ при применении Виагры, а у пациентов с низким уровнем тестосте-

рона не отмечалось улучшения эрекции при употреблении препарата. При этом ответ на прием Виагры восстанавливался при нормализации тестостерона. Данная работа впервые показала, что существуют способы повышения эффективности ингибиторов ФДЭ-5, и открыла новую эру — эру комбинированной терапии в лечении ЭД.

1998 г. — революционный год в истории медицины, ознаменованный появлением Виагры — первого представителя уникального класса препаратов ингибиторов

ФДЭ-5 типа. Эффективность Виагры, как и появившихся позже других препаратов данного класса в лечении органической ЭД, по данным разных авторов, составляет в среднем 80% в зависимости от тяжести ЭД. Накопленный нами колоссальный опыт в лечении ЭД, в т.ч. тяжелых форм на фоне сахарного диабета и МС, показывает, что системный подход, направленный на устранение всех патогенетических факторов, в первую очередь андрогенного дефицита, ведущих к возникновению ЭД, позволяет добиться нормализации половой функции у 90—95%. Более того, мы считаем, что оценивать успех в лечении ЭД необходимо не по опроснику МИЭФ, который является неплохим и удобным инструментом в диагностике ЭД, а по шкале твердо-

■ Тестостерон — ключевой гормон, отвечающий за нормальное функционирование всех органов и систем вообще и мочеполовой системы в частности.

сти эрекции (ШТЭ), чтобы добиться у каждого пациента ШТЭ 3–4 (рис. 2).

Для понимания эффективности и целесообразности комбинированного лечения ЭД ингибиторами ФДЭ-5 и андрогенами у пациентов с МС необходимо понимание патогенеза ЭД, вклада гипогонадизма в развитие ЭД и взаимосвязи гипогонадизма и МС.

ГИПОГОНАДИЗМ И МС

Низкий уровень тестостерона достоверно связан не только с МС, но и ожирением. Как было показано в Tromps Study, у всех мужчин с окружностью талии более 102 см отмечается снижение секреции тестостерона.

Мужчины с раком простаты, которые подвергаются долгосрочной терапии андрогенной депривации, имеют достоверно более высокую частоту МС, чем те, кто такой терапии не подвергается [2].

Многочисленные исследования демонстрируют, что компоненты МС (артериальная гипертензия [3], ожирение [4], гиперинсулинемия [5], сахарный диа-

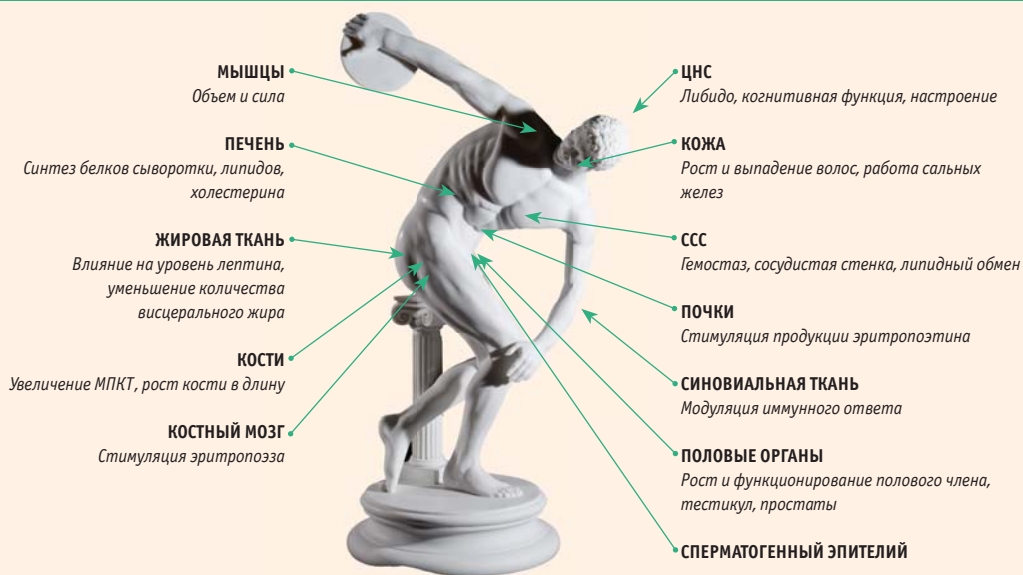
бет 2 типа [6], гипергликемия, включая высокий HbA1c [7], гипертриглицеридемия [8], а также повышенный уровень С-РБ [9] и низкий уровень ЛВП [10]) связаны с низким уровнем тестостерона сыворотки крови.

■ 1998 г. — революционный год в истории медицины, ознаменованный появлением Виагры — первого представителя уникального класса препаратов ингибиторов ФДЭ-5 типа.

Связующим звеном между гипогонадизмом и МС является лептин — белок, синтезируемый и секретируемый адипоцитами. Isidori, et al. продемонстрировали, что повышенный уровень лептина у мужчин с ожирением ведет к снижению секреции ЛГ — основного регулятора синтеза тестостерона [11].

Гипогонадизм у мужчин с МС может быть также следствием хронического воспаления, в связи с чем

Рисунок 1. Органы-мишени тестостерона



в клетках Лейдига наблюдается нарушение цепи трансформации холестерина под влиянием цитохрома P450 (за счет способности $\text{TNF-}\alpha$ и ИЛ-1 ингибировать стероидогенез, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона) [12].

■ У мужчин старше 40 лет наличие артериальной васкулогенной ЭД было достоверно связано с ИБС, диагностированной с помощью кардиологических провокационных тестов.

Увеличенная жировая масса как компонент МС (IDF, 2005) может вносить вклад в формирование гипогонадизма через ароматазную активность. Ароматаза — фермент жировой ткани, который участвует в необратимом преобразовании тестостерона в эстрогены [13].

Таким образом, имеется однозначная связь между МС и гипогонадизмом, а компоненты МС, такие как хроническое воспаление, повышенный уровень лептина, эстрогенов и ароматазной актив-

ности, вносят существенный вклад в развитие гипогонадизма у мужчин с МС.

МС и ЭД

Эрекция включает расширение пенильной артериальной сети, расслабление гладкомышечных трабекул и уменьшение венозного оттока, в результате чего происходит увеличение внутрикавернозного давления [15]. Эти события обусловлены NO-циклическим гуанозин-монофосфатным механизмом (цГМФ).

NO синтезируется в эндотелии пенильных артерий и кавернозных синусов под влиянием неадренергических и нехолинергических нервов (NANC-система). Этот синтез катализируют NO-синтазы: эндотелиальная (eNOS) — более критический фактор в поддержании эрекции и нейрональная (nNOS) — наиболее критический фактор в инициации эрекции. Происходит конверсия L-аргинина в NO, который впоследствии проникает в гладкомышечные клетки кавернозных тел, где активизирует гуанилат-циклазу, которая конвертирует гуанозин-5-трифосфат (ГТФ) в цГМФ. цГМФ уменьшает внутриклеточный уровень кальция, что ведет к гладкомышечному расслаблению сосудов и

Рисунок 2. Шкала твердости эрекции – удобный инструмент в оценке эффективности терапии ЭД

Шкала твердости эрекции (ШТЭ)



релаксации кавернозных тел. цГМФ деградирует под влиянием ФДЭ-5 кавернозных тел, что приводит к детумесценции полового члена [14].

Несколько причин ведут к развитию ЭД при МС. В первую очередь, естественно, гипогонадизм, наблюдаемый при МС, ассоциация которого с сексуальной дисфункцией и ЭД хорошо известна [16]. Было показано, что чем ниже уровень тестостерона, тем тяжелее ЭД, более снижено половое влечение, а также уменьшено количество ночных эрекций и частота сексуальных контактов. Чем старше возраст мужчины, тем вклад гипогонадизма в развитие ЭД сильнее.

Было продемонстрировано, что у мужчин старше 62 лет низкие уровни тестостерона коррелируют с уменьшенным пиком пенильной систолической скорости. Поскольку тестостерон увеличивает уровни экспрессии nNOS в кавернозных телах крыс [17], гипогонадизм может приводить к уменьшению синтеза NO и прогрессированию ЭД.

Другой серьезной причиной ЭД при МС является атеросклеротическая болезнь, поскольку механизмы, нарушающие пенильную васкуляризацию, в данном случае одни и те же. Shamloul, et al. [18] показали, что у мужчин старше 40 лет наличие артериальной васкулогенной ЭД было достоверно связано с ИБС, диагностированной с помощью кардиологических провокационных тестов.

Blumentals, et al. [19] проанализировали данные 12 825 мужчин в Integrated Healthcare Information Services National Managed Care Benchmark Database и показали в мультивариационном анализе, что мужчины с ЭД были почти вдвое чаще вероятными кандидатами для развития инфаркта миокарда, что наглядно свидетельствует о необходимости системного подхода к лечению ЭД.

Другие факторы риска атеросклероза, например, предшествующее или текущее курение, также связаны с ЭД. Связь между ИБС и ЭД не удивительна. Учитывая меньший размер пенильных сосудов относительно диаметра коронарных артерий, атеросклеротические повреждения прежде всего нарушают пенильный кровоток, поэтому симптоматическая ЭД может быть предшественником сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Фактически многие исследователи говорят, что ЭД может служить маркером ранней сосудистой болезни у мужчин, поэтому необходимо раннее выявление ЭД. Имея в наличии уникальный класс препаратов — ингибиторов ФДЭ-5, мы считаем, что каждый мужчина должен периодически проводить диагностический Виагра-тест — самотестирование и определять состояние эрекции с препаратом и без. Если отмечается существенное улучшение эрекции при приеме препарата, необходимо выявлять причину ЭД и подходить системно к ее лечению, в т.ч. с применением ингибиторов ФДЭ-5 на регулярной основе.

■ Как было показано в Tromps Study, у всех мужчин с окружностью талии более 102 см отмечается снижение секреции тестостерона.

Новая концепция курсового назначения ингибиторов ФДЭ-5 с целью лечения эндотелиальной дисфункции для предупреждения развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний достаточно интересна. Она полностью меняет наши старые представления об ингибиторах ФДЭ-5 в лечении ЭД как симптоматической терапии и переводит ее в патогенетическую терапию. Данная концепция уже нашла отражение в европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии. Однако до сих пор в лечении артериальной гипертензии доминируют препараты, ухудшающие эрекцию, а следовательно, усугубляющие эндотелиальную дисфункцию, что, на наш взгляд, недопустимо!

В двух проведенных исследованиях с Виагрой было показано, что регулярный прием Виагры в течение года позволяет не только полностью вылечить ЭД (после курсового лечения пациенты далее не нуждались в последующем приеме лекарства) в 83 и 97% случаев, но и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС.

Благодаря многочисленным исследованиям, продемонстрировавшим не только сердечно-

сосудистую безопасность, но и положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, силденафил (Виагра) введен в стандарт лечения ЭД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Медикаментозное лечение ЭД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: рекомендации, согласительный комитет экспертов — участников

■ В двух проведенных исследованиях с Виагрой было показано, что регулярный прием Виагры в течение года позволяет не только полностью вылечить ЭД, но и уменьшить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС.

Международной конференции по сексуальной активности и сердечному риску, Принстонский университет, 1999, DeBusk, et al. Am J Cardiol. 2000; 86: 175—181). А препарат Ревацио (силденафил в дозировке 20, 40 и 80 мг перорально 3 раза в день) одобрен FDA и EMEA в 2005 г. для лечения легочной артериальной гипертензии в качестве монотерапии.

В дополнение к уменьшенному потоку крови атеросклероз может фактически активно привести к структурным изменениям в половом члене. Лабораторные модели тазовой ишемии на животных выявили подобные структурные изменения в мочевом пузыре и простате, так же как и в ткани полового члена [21].

Атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и другие факторы МС могут приводить к снижению активности NOS и впоследствии к ЭД [22]. Было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс (SHR) уменьшалась пенильная циркуляция, что было связано с выраженным угнетением пенильных nNOS и eNOS и одновременным увеличением экспрессии инактивирующей (i)NOS по сравнению с крысами из группы контроля.

Хроническое воспаление, наблюдаемое при МС, может также вносить вклад в этот процесс. Отмечается, что сывороточный уровень С-РБ обрат-

но связан с уровнем синтеза NO и непосредственно коррелирует с пенильной ишемией, оцененной по данным пенильной доплерографии. Повышение уровня iNOS, ассоциированного с ЭД, было предварительно выявлено на животных моделях и наиболее выражено при повышении уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинической практике врач может столкнуться с необоснованной неэффективностью ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с ЭД на фоне МС в качестве монотерапии в связи с недостаточным синтезом NO, которая в большинстве случаев преодолима. Ингибиторы ФДЭ-5 — уникальный, крайне эффективный класс препаратов с известным механизмом действия, направленным на пролонгацию действия NO. Следовательно, все мероприятия, направленные на усиление синтеза NO, будут повышать эффективность ингибиторов и восстанавливать в ряде случаев их эффективность.

Следовательно, в случае так называемой резистентности к ингибитором ФДЭ-5 у всех мужчин с ожирением и МС необходимо определять содержание тестостерона, окружность талии, содержание триглицеридов, липопротеидов низкой и высокой плотности, уровень HbA1c, показатели артериального давления и проводить комплексную терапию, прежде всего направленную на ликвидацию андрогенного дефицита, до нормализации вышеперечисленных показателей (нормативные показатели приведены в *таблице*).

Таблица. Нормативные показатели некоторых составляющих МС, достижение которых повышает эффективность терапии ЭД ингибиторами ФДЭ-5

Показатель	Норма
Окружность талии	Менее 94 см
Показатель артериального давления	САД $\leq$ 130 и ДАД $\leq$ 85 мм рт.ст.
Уровень HbA1c	< 6%
Уровень ЛВП	1,03 ммоль/л (40 мг/дл)
Уровень триглицеридов	< 1,70 ммоль/л (150 мг/дл)

Есть только одна **ВИАГРА®**

ВИАГРА® обеспечивает
максимальную, **4-ю степень**
твердости эрекции, независимо
от исходного уровня ЭД
у большинства мужчин^{1, 2, 3}

◆ **94% мужчин** отметили,
что обеспечение твердости эрекции
важнее, чем длительность действия
препарата⁴



Торговое название лекарственного средства: ВИАГРА®

Состав: силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила).
Имеются противопоказания, необходимо ознакомиться с инструкцией препарата.

¹ Mulhall J.P., Levine L.A., Junemann K.-P. Erection hardness: a unifying factor for defining response in the treatment of erectile dysfunction. Urology. 2006; 68 (suppl 3A): 17-25.

² Kadioglu A., Grohmann W., Depko A., Levinson I.P., Sun F., Collins. Quality of erections in men treated with flexible dose sildenafil for erectile dysfunction: multicenter trial with a double-blind, randomized, placebo-controlled phase and an open-label phase. J Sex Med. 2008; 5: 726-734.

³ Mulhall J., Althof S.E., Brock G.B., Goldstein I., Junemann K.-P., Kirby M. Erectile dysfunction: monitoring response to treatment in clinical practice — recommendations of an international study panel. J Sex Med. 2007; 4: 448-464.

⁴ Claes H. et al. Characteristics and expectations of patients with erectile dysfunction: Results of the SCORED study. Int J Impot Res, 2008; 20: 418-424.



© Зарегистрированная торговая марка «Пфайзер Инк.», США.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи.
Корпорэйшн» 123100, г. Москва, Пресненская наб., 10.
Тел.: (495) 287-50-00

www.get-hard.ru



ВИАГРА®
(силденафила цитрат) таблетки

Твердая уверенность
в успехе

Прием ингибиторов, даже при их «неэффективности», не следует отменять. Напротив, целесообразно курсовое (в течение 2–3 месяцев независимо от желания близости) назначение препаратов в минимальных дозах и преодоление резистентности за счет устранения известных факторов, негативно влияющих как на половую функцию, так на лечение ЭД, среди которых на первом месте стоит андрогенный дефицит.

P

ЛИТЕРАТУРА

- Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I., et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–1878 [PubMed].
- Kupelian V., Hayes F.J., Link C.L., et al. Inverse association of testosterone and the metabolic syndrome in men is consistent across race and ethnic groups. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3403–3410 [PMC free article] [PubMed].
- Khaw K.T., Barrett-Connor E. Blood pressure and endogenous testosterone in men: an inverse relationship. *J Hypertens.* 1988;6:329–332 [PubMed].
- Phillips G.B., Jing T., Heymsfield S.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. *Metabolism.* 2003;52:784–790 [PubMed].
- Haffner S.M., Valdez R.A., Mykkanen M.P., et al. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism.* 1994;43:599–603 [PubMed].
- Selvin E., Feinleib M., Zhang L., et al. Androgens and diabetes in men: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) Diabetes Care. 2007; 30:234–238 [PubMed].
- Svartberg J., Jenssen T., Sundsfjord J., Jorde R. The associations of endogenous testosterone and sex hormone-binding globulin with glycosylated hemoglobin levels, in community dwelling men. The Troms Study. *Diabetes Metab.* 2004; 30:29–34 [PubMed].
- Atlantis E., Martin S.A., Haren M.T., et al. Demographic, physical and lifestyle factors associated with androgen status: the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS) *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:261–272 [PubMed].
- Kapoor D., Clarke S., Stanworth R., et al. The effect of testosterone replacement therapy on adipocytokines and C-reactive protein in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:595–602 [PubMed].
- Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:601–608 [PubMed].
- Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3673–3680 [PubMed].
- Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3673–3680. [PubMed].
- Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:226–234. [PubMed].
- Cohen P.G. Obesity in men: the hypogonadalestrogen receptor relationship and its effect on glucose homeostasis. *Med Hypotheses.* 2008;70:358–360. [PubMed].
- Rajfer J., Aronson W.J., Bush P.A., et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med.* 1992;326:90–94. [PubMed].
- Andersson K.E., Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75:191–236. [PubMed].
- Rajfer J., Aronson W.J., Bush P.A., et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med.* 1992;326:90–94. [PubMed].
- Corona G., Mannucci E., Ricca V., et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009;32:720–728. [PubMed].
- Reilly C.M., Zamorano P., Stopper V.S., Mills T.M. Androgenic regulation of NO availability in rat penile erection. *J Androl.* 1997;18:110–115. [PubMed].
- Shamloul R., Ghanem H.M., Salem A., et al. Correlation between penile duplex findings and stress electrocardiography in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2004;16:235–237. [PubMed].
- Blumentals W.A., Gomez-Camino A., Joos S., Vannappagari V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. *Int J Impot Res.* 2004;16:350–353. [PubMed].
- Montorsi P., Montorsi F., Schulman C.C. Is erectile dysfunction the “tip of the iceberg” of a systemic vascular disorder? *Eur Urol.* 2003;44:352–354. [PubMed].
- McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int.* 2006;97(suppl 2):23–28. discussion 44–45. [PubMed].
- Yono M., Yamamoto Y., Imanishi A., et al. Differential effects of prazosin and naftopidil on pelvic blood flow and nitric oxide synthase levels in spontaneously hypertensive rats. *J Recept Signal Transduct Res.* 2008;28:403–412. [PubMed].
- Azadzoi K.M., Master T.A., Siroky M.B. Effect of chronic ischemia on constitutive and inducible nitric oxide synthase expression in erectile tissue. *J Androl.* 2004;25:382–388. [PubMed].
- Kalinchenko S., et al. *Aging Male* 6: 94-99 (2003).