

Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность

The question of the PDE-5 inhibitors selection: efficacy and safety

K.P. Tevlin, Yu.F. Bruk

Both patients and physicians are considering the possibility of using PDE-5 inhibitors (iPDE-5) for erectile dysfunction (ED) very carefully. We can now even witness the situation, when only 36.9% patients, who were referred to a physician, receive a proper ED treatment. The concerns are related more to a safety than to an efficacy. It is being told that these medications have severe cardiovascular consequences and carry a risk of addiction. In this work authors have analyzed the usage of the most popular PDE-5 inhibitors, namely sildenafil, vardenafil and tadalafil. Published studies show high efficacy of iPDE-5: intake of the medication improves erectile function to a mean increment of 75% estimated by IIEF scale, which is enough in two thirds of the patients to successfully carry out the sexual contact. The duration of the effect is 3-4 hours for sildenafil, up to 18 hours for tadalafil. Among the side effects which refer to iPDE-5 group are critical: headache, blood flushes to a face and digestion disturbances. All of them are well tolerated and warrant no additional treatment. The duration of the side effects is dependent on the duration of the main effect, so it is minimal for sildenafil and vardenafil. Also it is important to disclaim the risk of the development of more serious side effects, for example, cardiovascular, and the effect of the medication cancellation. As the most evaluated and safe medication comes sildenafil. Dinamico is a sildenafil medication with the special modified release system, showing high efficacy and minimal side effects profile, similar to other medications of this group.

К.П. Тевлин, Ю.Ф. Брук

Кафедра урологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эректильная дисфункция (ЭД) – распространенная проблема мужского населения. В мире каждый шестой мужчина страдает от ЭД разной степени тяжести. Среди лиц старше 40 лет частота ЭД еще выше [1]. Хотя ЭД не является тяжелым нарушением здоровья, она способна существенно ухудшать психический статус мужчины, существенно снижая качество жизни, препятствовать репродуктивному здоровью. Помимо этого, на фоне ЭД часто развиваются тревожно-депрессивные состояния, повышается нервозность и раздражительность. До середины 90-х годов XX века лечение ЭД представляло собой трудно решаемую задачу. Но после открытия ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) появился мощный и достаточно безопасный инструмент в борьбе с этой болезнью [2]. Тем не менее, для значительной части населения этот факт остается неизвестным, поскольку пациенты редко жалуются врачу на ЭД. Это может быть связано как с тем, что мужчины стесняются своей проблемы и не готовы обсуждать ее с посторонними людьми, так и с убеждением, что ЭД – неизбежная возрастная проблема. Данная ситуация усугубляется тем, что среди мужчин существует мнение, что ингибиторы ФДЭ-5 приводят к серьезным побочным эффектам, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, и вызывают привыкание. В итоге сформировалась ситуация: только 22% опрошенных мужчин с ЭД обращаются за помощью к врачу. Но и среди пациентов, обратившихся к врачу, только

36,9% получают лечение по поводу ЭД [3]. Таким образом, подавляющее большинство мужчин, страдающих ЭД (более 90%) лишаются оправданного лечения.

Причина невысокого назначения лечения видится в том, что врачи, в том числе врачи общей практики, недостаточно осведомлены о возможностях коррекции эректильной функции с использованием ингибиторов ФДЭ-5, а также низкой информированностью о профиле безопасности препаратов этой группы. Поэтому представляется целесообразным четко обозначить все существующие побочные эффекты приема ингибиторов ФДЭ-5 и описать противопоказания. Кроме того, важен диалог врача и пациента при обсуждении коррекции ЭД, что позволит врачу и его пациенту не только осознать реальные пользу и риски лечения, но и отбросить необоснованные предрассудки пациента относительно их безопасности.

ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В механизм эрекции вовлечен сигнальный метаболит – циклический гуанозин монофосфат (цГМФ). В организме он разрушается с помощью фермента ФДЭ. В пещеристом теле полового члена действует его отдельная изоформа – ФДЭ-5, которая отсутствует в других органах. Препараты-ингибиторы ФДЭ-5 замедляют деградацию цГМФ, что значительно усиливает эрекцию. Эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции.

В противном случае выделение цГМФ в пещеристом теле не происходит и прием ингибиторов ФДЭ-5 не сопровождается эрекцией.

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 зависит от природы ЭД. Психогенная ЭД наиболее восприимчива к терапии, органическая ЭД – в несколько меньшей степени. Около 10% случаев ЭД не поддаются лечению. Среди соматических причин органической ЭД наиболее благоприятны для лечения сосудистые заболевания.

Среди ингибиторов ФДЭ-5 в России наиболее используются следующие: Силденафил (Виагра, Динамико), Варденафил (Левитра), Тадалафил (Сиалис), Уденафил (Зидена).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Качественно эффективность ингибиторов ФДЭ-5 описывают следующие данные, собранные в различных, но близких по дизайну экспериментах. Все они были рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями, включавшими более 200 пациентов и длившимися 4 недели. В течение этого срока пациенты должны были хотя бы 6 раз испытать препарат. Среди пациентов, принимавших силденафил, 74% сообщили об улучшении эректильной функции (при 16% – в плацебо-группе). Среди пациентов, принимавших варденафил, об улучшении сообщили 81% (при 39% – в плацебо-группе). Среди пациентов, принимавших тадалафил, 84% сообщили об улучшении (при 33% – в плацебо-группе). Однако подобные данные носят очень субъективный характер. Более объективная характеристика – это частота успешных половых актов. Для силденафила (25-100 мг) она составила 65% (при 20% – в плацебо-группе), для варденафила (20 мг) – 65% (при 32% в плацебо-группе), для тадалафила (20 мг) – 68% (при 31% – в плацебо-группе) [4].

Количественно эффективность ингибиторов ФДЭ-5 удобно измерять по шкале ПЕФ (Международный индекс эректильной функции). Ингибиторы ФДЭ-5 оказывают сходную высокую эффективность. Так прием одного из веществ: силденафила (100 мг), тадалафила (20 мг) или варденафила (20 мг) увеличивает эректиль-

ную функцию в среднем на 74% (с 17 до 29 баллов ПЕФ). Различия в количественной эффективности между препаратами при указанных дозировках не существенны [2]. Следует упомянуть также новый ингибитор ФДЭ-5 – уденафил. Сведений о нем еще очень немного, поэтому дать подробную оценку его эффективности не представляется возможным. Согласно пилотным данным – она сопоставима с эффективностью описанных выше препаратов [5].

Приведенные данные не могут быть использованы для сравнения препаратов, поскольку условия экспериментов, выбор пациентов и степень тяжести ЭД в них различалась. Поэтому можно сделать вывод, что все три ингибитора ФДЭ-5 (силденафил, варденафил, тадалафил) высоко эффективны. Прием препарата на фоне ЭД позволяет достичь успешного полового акта в двух третях случаев, и достичь субъективного улучшения эрекции в трех четвертях случаев. Эти цифры существенны, если принять во внимание, что нефармакологическими средствами (изменение образа жизни, психологическая помощь и др.) удается добиться улучшения в 20-30% случаев, что приблизительно соответствует плацебо-эффекту в вышеприведенных исследованиях.

Важно отметить, что эффективность препарата ингибиторов ФДЭ-5 нельзя оценивать по одному приему. Следует сделать несколько попыток и довести дозировку до максимально рекомендованной. Поэтому исследования по эффективности этих препаратов

длятся несколько недель и предусматривают несколько попыток половых актов. Это не означает, что допустимо в особых случаях принимать сверхдозы препаратов. Превышение максимальной дозировки (для силденафила – свыше 200 мг) не ведет к увеличению эффективности, зато приводит к дозозависимому усилению побочных эффектов [4]. Этот факт следует обязательно доносить до пациентов.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ-5 ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Ингибиторы ФДЭ-5 не обладают абсолютной селективностью в отношении ФДЭ-5 и частично подавляют активность других изоформ этого фермента: ФДЭ-1, ФДЭ-6, ФДЭ-11. Это приводит к накоплению цГМФ не только в половом члене, но и в других органах. Именно с этим связано проявление различных побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 [1]. Циклический ГМФ участвует в самых разнообразных сигнальных путях, выполняя роль активатора протеинкиназ. Поэтому и побочные эффекты, связанные с избытком цГМФ в разных органах очень вариабельны.

В целом, все препараты ингибиторов ФДЭ-5 имеют хороший профиль безопасности. По спектрам побочных эффектов препараты ингибиторов ФДЭ-5 сходны, но и имеют некоторые отличия. Частота наиболее характерных и статистически значимых побочных эффектов приведена в табл. 1. ■

Таблица 1. Частота побочных эффектов (%) при применении ингибиторов ФДЭ-5 [16, 17].

Побочный эффект	Силденафил		Тадалафил	Варденафил
	Виагра	Динамико [16]		
Головная боль	12,8	10	14,5	16
Приливы крови	10,4	5	4,1	12
Диспепсия	4,6	не зафиксировано	12,3	4
Заложенность носа	1,1	1	4,3	10
Головокружение	1,2	не зафиксировано	2,3	2
Нарушение зрения, цветового восприятия	1,9	не зафиксировано		<2
Боль в спине	-	-	6,5	-
Миалгия	-	-	5,7	-

Подчеркнем, что в таблице указана доля пациентов, жаловавшихся на конкретный побочный эффект хотя бы один раз. При этом в половине случаев пациенты его ощущали не каждый раз, а лишь в единственном случае [6]. Абсолютная частота тех или иных побочных эффектов сильно варьирует от эксперимента к эксперименту. В плацебо-группе, как правило, отмечаются все те же побочные эффекты, что и в опытной группе, кроме нарушения цветового восприятия. Частота побочных эффектов в плацебо-группе обычно в 2-3 раза меньше, чем в опытной группе, но все равно составляет значительную величину. Чаще всего при приеме ингибиторов ФДЭ-5 наблюдается головная боль, приливы крови к лицу и расстройства пищеварения [7]. Все эти побочные эффекты довольно легко переносятся и не требуют лечения. Абсолютное большинство пациентов не считает их существенными и не отказывается от дальнейшего приема препарата.

На российском рынке с недавних пор присутствует генерик силденафила под торговым названием Динамико (ООО «Тева», Израиль). Препарат зарекомендовал себя как эффективный для коррекции эректильной функции и имеющий минимальное количество побочных эффектов, в целом сопоставимое с группой препаратов ингибиторов ФДЭ-5 [16].

Качественные отличия в спектре побочных эффектов силденафила и варденафила практически отсутствуют. А тадалафил несколько от них отличается. Так у силденафила и варденафила имеется специфический побочный эффект: нарушение зрения и цветового восприятия. Это связано с частичным ингибированием ФДЭ-6, находящегося в сетчатке. Для тадалафила это нехарактерно. Зато для тадалафила отмечен существенный побочный эффект: боли в мышцах и спине, связанные, вероятно, с ингибированием ФДЭ-11. Эти боли могут требовать купирования с помощью НПВП и являются причиной отмены препарата [7]. Помимо качественных отличий существуют и различия в длительности побочных эффектов. Самая большая длительность – у тадалафила. Она практически в 2-4 раза превосходит этот показатель для силденафила и варденафила. Порядка 30% побочных эффектов тадалафила длятся 12

и более часов. Что ожидаемо, поскольку препарат позиционируется как средство длительного действия [8]. Видится необходимым донесение этой информации до пациента с целью предоставления возможности выбора пациентом между удобством приема и тяжестью (длительностью) побочных эффектов.

Среди препаратов группы ингибиторов ФДЭ-5 дольше всего используется и наиболее полно изучен силденафил. На примере силденафила можно утверждать, что ингибиторы ФДЭ-5 не приводят к развитию (обострению) сердечно-сосудистых заболеваний. Исключительно большая статистическая база позволяет утверждать, что частота наблюдаемых сердечно-сосудистых явлений (инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, приступы стенокардии, внезапная смерть) полностью совпадает с возрастными нормами (или с частотой в плацебо-группе для клинических исследований) [11]. Сам факт подобных событий у пациентов довольно ожидаем, поскольку целевая группа – это мужчины старше 45 лет, для которых сердечно-сосудистые заболевания не редкость. Таким образом, при назначении ингибиторов ФДЭ-5 (как минимум – силденафила) можно быть уверенным в их полной безопасности для сердечно-сосудистой системы.

Среди мужчин, имеющих эректильную дисфункцию, распространено заблуждение, что ингибиторы ФДЭ-5 вызывают зависимость. Под этим подразумевается невозможность достижения эрекции после отмены препарата – в той мере, в которой она достигалась до назначения препарата. Однако данные препараты – это конкурентные ингибиторы фермента, не влияющие на его экспрессию. В свою очередь, избыток цГМФ напрямую активирует и ФДЭ и протеинкиназы, что опять же исключает избыточную экспрессию ФДЭ и протеинкиназ. Поэтому привыкание к ингибиторам ФДЭ-5 маловероятно. Однако достоверный ответ могут дать только многолетние клинические исследования. Наиболее длительные исследования были проведены опять же для силденафила. Можно утверждать, что силденафил в течение длительного (4 и более лет) и регулярного приема не вызывает привыкания [12]. Косвенным подтверждением служит тот факт, что большинство пациентов

в течение нескольких лет не повышало эффективную дозировку: в случае развития привыкания дозировка должна была бы постоянно увеличиваться. Однако нельзя не отметить, что часть пациентов (около 5%) через несколько лет отказывались от приема силденафила по причине потери эффективности. Но в случае физиологически детерминированной зависимости число пациентов никак не могло бы быть ограничено пятью процентами. Однако оценить эректильную функцию до назначения препарата и после отмены препарата довольно затруднительно (в обоих случаях будет иметь место дисфункция). Поэтому стоит привести данные исследований, проведенных на здоровых добровольцах (с нормальной эрекцией). Длительность этих исследований была гораздо меньше и изучение проблемы привыкания не являлась целью этих исследований. Однако, следует отметить, что в этом случае привыкание также не было зафиксировано [13,14].

Несколько иначе обстоит дело с психологической зависимостью. Под психологической зависимостью понимается невозможность достижения эрекции после отмены препарата по психосоматическим причинам. Она наблюдается в том или ином виде в 0,8% наблюдений после отмены препарата [9]. В ситуации, когда ЭД носит умеренный или тяжелый характер, риском психологической зависимости можно пренебречь.

Таким образом, риска физиологического привыкания для силденафила не существует, а риск психологического привыкания несущественен. Мы полагаем, что это распространяется и на остальные препараты ингибиторы ФДЭ-5, которые не имеют столь длительной истории наблюдений, как силденафил. Хотя некоторые авторы считают, что для других препаратов (особенно с длительным периодом действия) требуются дополнительные эксперименты [12].

Отдельно стоит остановиться на противопоказаниях для ингибиторов ФДЭ-5. Некоторые специалисты полагают, что этот список так широк, что всегда есть риск некорректного назначения. Противопоказаниями для приема ингибиторов ФДЭ-5 являются гиперчувствительность и терапия нитратами. Менее категоричные ограниче-

ния связаны, в основном, с вазодилатационным эффектом ингибиторов ФДЭ-5. Поэтому, стоит избегать назначения препаратов пациентам, недавно (в последние 6-8 недель) перенесшим инсульт, инфаркт миокарда, страдающим нестабильной стенокардией, грубыми отклонениями артериального давления, тяжелой формой сердечной недостаточности. Как и большинство ксенобиотиков, их не следует назначать при серьезной печеночной и почечной недостаточности. Кроме того, важно оценить состояние полового члена. Не следует назначать препарат при анатомических деформациях полового члена (искривление полового члена, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), а также заболеваниях, способствующих развитию приапизма. Препарат не следует принимать при пигментном ретините [7].

Итак, если по эффективности различные ингибиторы ФДЭ-5 практически не различаются, то выбор препарата будет определяться риском побочных эффектов. Нам кажется, что

наиболее изученное и наиболее безопасное средство – это силденафил. Не стоит забывать об удобстве длительного эффекта тадалафила, но оно может оборачиваться более продолжительными побочными эффектами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты и некоторые врачи с осторожностью относятся к использованию ингибиторов ФДЭ-5. Основные опасения связаны не столько с эффективностью препарата, сколько с его безопасностью. Обсуждаются подозрения о возможных сердечно-сосудистых побочных эффектах, а также синдроме отмены (развития привыкания к препарату).

Ингибиторы ФДЭ-5 являются эффективным средством в борьбе с ЭД. Прием препаратов повышает эректильную функцию в среднем на 75% по шкале ПЕФ, что обычно достаточно для успешного полового акта в двух третях случаев. Эффект силденафила длится порядка 4 часов, варденафила – до 8

часов, в то время как эффект тадалафила продолжается существенно дольше – порядка 36 часов. Ингибиторы ФДЭ-5 – хорошо переносимые, безопасные средства. Необоснованными являются опасения о тяжелых побочных эффектах, таких как сердечно-сосудистые события, в том числе инфаркт миокарда. Длительные клинические и постмаркетинговые исследования по силденафилу позволяют исключить возможность таких рисков. Частота сердечно-сосудистых событий не изменяется при использовании препаратов. На примере силденафила показано, что и опасения в развитии привыкания или толерантности к препарату также не обоснованы. В плане безопасности нам представляются предпочтительными препараты с коротким сроком действия. Препараты с продолжительным действием могут быть удобны в некоторых случаях, но это оборачивается более длительными побочными эффектами. Среди препаратов с коротким сроком действия наиболее изучен и безопасен силденафил. ■

Ключевые слова: эректильная дисфункция, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил.

Key words: erectile dysfunction, treatment, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil, vardenafil, tadalafil, udenafil.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Vol. 7, N 10. P. 435-446.
2. Berner MM, Kriston L, Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations. // Int J Imp Res. 2006. Vol. 18, N 3. P. 229-235.
3. Costa P. et al., 2003 цит. по: А. Л. Верткин, Д. Ю. Пушкарь, А. В. Тополянский, А. С. Сегал. Эректильная дисфункция. // Лечащий врач. 2003. N 7. С. 54-60
4. Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. // Int J Clin Prac. 2006. Vol. 60, Issue 8. P. 967-975
5. Kang SG, Kim JJ. Udenafil: efficacy and tolerability in the management of erectile dysfunction. // Ther Adv Urol. 2013/ Vol. 5, N 2. P. 101-110.
6. Tolrà JR, Campaña JM, Ciutat LF, Miranda EF. Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors. // J Sex Med. 2006. Vol. 3, N 5. P. 901-909.
7. Регистр лекарственных средств России. РЛС 2012.
8. Taylor J, Baldo OB, Storey A, Cartledge J, Eardley I. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. // BJU Int. 2009. Vol.103, N 10. P. 1392-1395.
9. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. // Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64, N 2. P. 240-255.
10. New York, NY: Pfizer Inc; IMS commissioned report and 2.7.4. Summary of Clinical Safety. Data on File.
11. Giuliano F, Porst H, Hedelin H, Martin-Morales A, Sobel R, Reynolds R, Glasser D. Cardiovascular safety of Viagra®: results of the international men's health study. // XXth Congress of EAU 16-19 March, 2005. Eur Urol. 2005. Vol. 4, N 3. P. 137. Abstr. 540
12. McMurray JG, Feldman RA, Auerbach SM, Deriesthal H, Wilson N. Long-term safety and effectiveness of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. // Ther Clin Risk Manag. 2007. Vol. 3, N 6. P. 975-981
13. Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Охоботов Д.А. Селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа в терапии эректильной дисфункции: внедрение новых препаратов. // Cons Medicum. 2003. Т. 5, N 7. С. 422-426.
14. Bechara A, Casabé A, De Bonis W, Helien A, Bertolino MV. Recreational use of phosphodiesterase type 5 inhibitors by healthy young men. // J Sex Med. 2010. Vol.7, N 11. P. 3736-3742.
15. Korkes F, Costa-Matos A, Gasperini R, Reginato PV, Perez MD. Recreational use of PDE5 inhibitors by young healthy men: recognizing this issue among medical students. // J Sex Med. 2008. Vol. 5, N 10. P. 2414-2418.
16. Камалов А.А., Охоботов Д.А., Осмоловский Б.Е., Тахирзаде А.М., Геворкян А.Р. Комбинированная терапия больных с симптомами нижних мочевых путей и эректильной дисфункцией// Естественные и технические науки. 2013. N 1. С. 105-113
17. Clinical practice guidelines. Management of BPH (revised, 2010).// URL:www.eau.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines.cfm?sub=bph.