

# КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ \*

Д.Ю. Пушкарь, С.О. Юговский, К.П. Тевлин

МГМСУ

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, этиология, лечение, тадалафил.

Эректильная дисфункция (ЭД) — неспособность достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта — весьма распространенное явление в современном мире. По некоторым данным, только в США ЭД страдают около 10 млн мужчин, а в Германии этот показатель приближается к 5 млн [11]. Эпидемиологических данных о распространенности ЭД в России нет, однако высокий травматизм мужского населения, значительная распространенность алкоголизма и курение низкокачественных сортов табака позволяют предполагать наличие более высокой частоты этого заболевания, чем в индустриально развитых странах мира [23].

Если раньше вопросы интимной жизни, как правило, не обсуждались не только с врачом, но и с близким человеком, то сегодня все меньше мужчин считают эту проблему постыдной, необсуждаемой и неразрешимой. Становится очевидным, что удовлетворительная сексуальная функция не только важная часть взаимоотношений супружеской пары, но и условие приемлемого качества жизни мужчины и женщины. В связи с этим существенно возрастает число пациентов с ЭД, пытающихся получить квалифицированную помощь у специалистов. Сегодня помочь этим больным стало значительно легче: достижения современной фундаментальной и клинической медицины привели к формированию новых подходов к лечению ЭД, включая методы консервативной терапии. Появившиеся возможности медикаментозного лечения ЭД обуславливают важность понимания этиологических и патогенетических факторов развития заболевания, а также механизмов медикаментозного воздействия на феномен эрекции.

## Этиология ЭД

По современным представлениям, эрекция полового члена представляет собой комплексную реакцию, возникающую в результате сложных взаимодействий нервной, эндокринной, сосудистой систем и кавернозной ткани. Нарушения в какой-либо из этих систем могут ухудшить качество эрекции или привести к полному ее отсутствию. По механизму возникновения выделяют органическую (васкулогенную, нейрогенную, гормональную, лекарственную и обусловленную заболеваниями полового члена), психогенную и смешанную ЭД.

Взаимосвязь между сосудистой патологией и ЭД хорошо известна. ЭД может быть первым симптомом системных васкулогенных нарушений [8, 18]. В основе васкулогенной ЭД, как правило, лежит атеросклероз — с этим заболеванием связывают приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин в возрасте старше 50 лет. Различные проявления атеросклероза (например, ишемическая болезнь сердца и ЭД) нередко развиваются параллельно, поскольку факторы риска поражения пенильных сосудов и факторы риска ИБС одни и те же — курение, дислипидемия, сахарный диабет [9]. Вероятность возникновения ЭД особенно велика в случае комбинации этих факторов. Поражение сосудов полового члена при атеросклерозе ведет не только к механическому нарушению кровотока, но и к нарушению выработки нейромедиаторов: хроническая ишемия становится причиной значительного снижения активности NO-синтазы. Кроме того, гипоксия индуцирует синтез коллагена, что способствует усилению фиброзной трансформации в кавернозных телах полового члена. В подобные ишемические изменения вовлекаются как белочная оболочка полового члена, так и его кавернозная ткань, что приводит к снижению ее способности к релаксации [1, 13, 14].

\* Фарматека.— 2003.— № 15.

Частота нейрогенної ЕД складає (по різним літературним даним) від 10 до 19%. Розличають три типи цієї форми ЕД: периферический, спинальний і супраспинальний. Периферический тип обусловлен поражением сенсорных нервов (афферентные проводящие пути к головному мозгу, обеспечивающие рефлекторную эрекцию), а также поражением автономных нервов, обеспечивающих гладкомышечную релаксацию и сосудистую дилатацию. В основе периферической нейропатии с развитием ЕД могут лежать хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, лепра), метаболические расстройства (сахарный диабет, алкоголизм, гипотиреоз, уремия), воздействие токсических агентов (тяжелые металлы, пептидные нейротоксины), а также тазовая травма. Спинальный тип нейрогенной ЕД чаще всего обусловлен травмой спинного мозга, патологией межпозвоночных дисков, миелодисплазией, арахноидитом, опухолями спинного мозга, рассеянным склерозом. Супраспинальная нейрогенная ЕД может быть связана с инсультом, энцефалитом, болезнью Паркинсона, эпилепсией, опухолями головного мозга.

Кроме того, нейрогенная ЕД часто связана с хирургическими вмешательствами, такими как резекция прямой или сигмовидной кишки, оперативные вмешательства на брюшном отделе аорты, радикальная простатэктомия, цистэктомия, забрюшинная лимфаденэктомия, поясничная симпатэктомия, удаление височной доли головного мозга. В большинстве случаев ЕД развивается как результат нарушения иннервации либо пересечения нервных сплетений или волокон. До недавнего времени наиболее эффективным методом лечения в подобных случаях являлось фаллопротезирование.

Эндокринопатии, способствующие развитию ЕД, включают гипогонадизм, гиперпролактинемию, гипотиреозидизм (ведущий к вторичному гипогонадизму), гипертиреозидизм (ведущий к увеличению уровня сывороточного эстрадиола), сахарный диабет, а также поражения надпочечников различной этиологии со снижением выработки андрогенов.

Заболевания полового члена, в частности болезнь Пейрони, также нередко вызывает органическую ЕД. Боль или выраженное искривление полового члена при эрекции зачастую приводят к невозможности проведения полового акта. Наиболее часто болезнь Пейрони встречается у мужчин после 50 лет, когда коллаген начинает терять свои эластические свойства [21].

ЕД, связанная с приемом лекарственных средств, нередко развивается у мужчин с различной сопутствующей терапевтической патологией, требующей проведения медикаментозной терапии. Клиническими признаками медикаментозной ЕД считают относительно быстрое ее развитие, четкую временную связь с приемом препарата, способного вызывать ЕД, и уменьшение выраженности расстройства (или полное его исчезновение) после отмены этого лекарственного средства. Считается, что ЕД могут вызывать лекарственные средства, применяемые для лечения артериальной гипертензии (диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, симпатолитики и др.) и депрессивных состояний (трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, ингибиторы серотонина, препараты лития), а также антипсихотические препараты, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, гормональные препараты, гиполипидемические средства, дигоксин и др. [22]. Особенно часто возникновение ЕД связы-

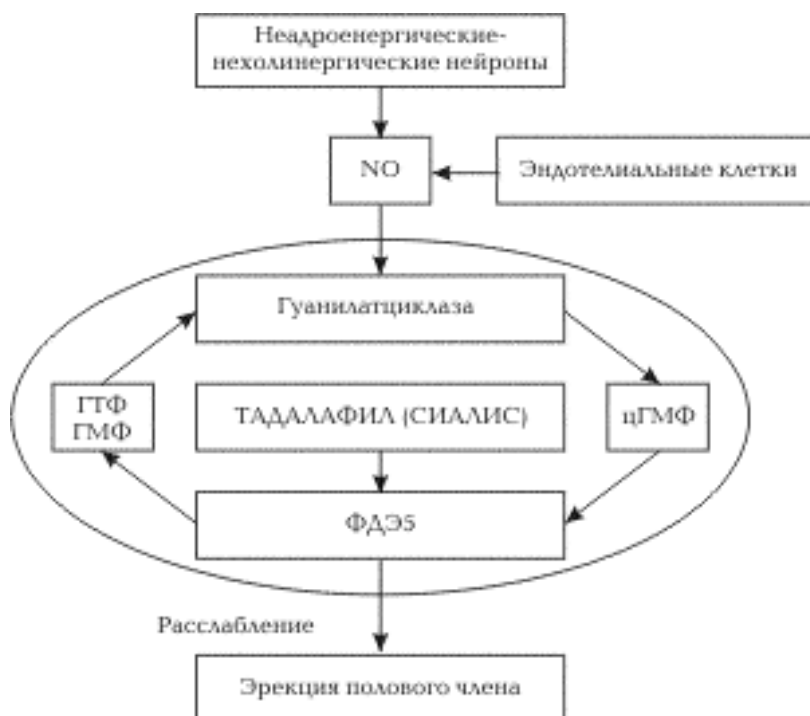


Рисунок. Механизм действия ингибиторов ФДЭ5

вают с приемом тиазидных диуретиков и  $\beta$ -адреноблокаторов [5, 11].

В основе психогенной ЭД могут лежать: депрессия, неверие мужчины в собственную сексуальную полноценность (так называемая ситуационная ЭД), стресс (например, трагическая смерть близких). Психогенную ЭД диагностируют в случае сохранения адекватных спонтанных утренних эрекции при отсутствии хронических сопутствующих заболеваний и лекарственной терапии, способных нарушить мужскую сексуальную функцию.

### Патогенез ЭД

По современным представлениям, одно из ведущих патогенетических звеньев ЭД — нарушение метаболизма оксида азота (NO), необходимого для расслабления гладких мышц кавернозных (пещеристых) тел. NO высвобождается нейронами, эндотелиальными клетками и, возможно, корпоральными гладкомышечными клетками полового члена в ответ на сексуальную стимуляцию. В гладкомышечных клетках пещеристого тела NO стимулирует фермент гуанилатциклазу и образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), способствующего расслаблению гладкомышечных клеток стенок приносящих артерий и кавернозных тел и возникновению эрекции. В пещеристых телах полового члена цГМФ гидролизуется специфической фосфодиэстеразой 5 типа (ФДЭ5). Схематично данный процесс, а также механизм действия ингибиторов ФДЭ5 типа представлен на рисунке.

### Лекарственная терапия ЭД

Для лекарственной терапии ЭД используют препараты центрального действия (апоморфин), центрального и периферического действия (фентоламин, йохимбин) и периферического действия (силденафил, тадалафил, варденафил) [2, 4, 15, 19]. По мнению большинства специалистов, именно препараты последней группы являются наиболее эффективными. Их действие основано на избирательной и эффективной блокаде ФДЭ5, что способствует расслаблению гладкомышечных клеток и увеличению кровотока в половом члене [20], причем эрекция возникает только при сексуальном возбуждении, что исключает возможность развития приапизма. С апреля этого года на российском фармацевтическом рынке появился новый ингибитор ФДЭ5 — тадалафил (Cialis, «Сиалис»).

«Сиалис» предназначен для лечения ЭД любой этиологии (психогенной и органической) и степени тяжести. Препарат принимают внутрь в дозе 20 мг, как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности, хотя у некоторых пациентов, при наличии сексуального возбуждения эффект проявлялся уже через 16 минут после приема препарата. Показано, что действие «Сиалиса» не зависит от сытного ужина и небольших доз алкоголя; следует отметить, что в больших дозах алкоголь сам по себе негативно влияет на эрекцию, а злоупотребление алкоголем может лежать в основе ЭД.

К настоящему моменту было проведено более 90 клинических исследований «Сиалиса», в которых принимали участие более 8000 мужчин.

Обобщенный анализ проведенных исследований свидетельствует, что тадалафил в дозе 20 мг улучшает эрекцию у 81% пациентов с ЭД, по сравнению с 35% в группе плацебо.

У здоровых добровольцев период полувыведения тадалафила составляет 17,5 часов [7]. В исследовании Porst H. и соавт. (2003) показано, что улучшение способности мужчин с ЭД к проведению полового акта сохраняется на протяжении 36 часов после приема 20 мг тадалафила [17]. Таким образом, на сегодняшний день тадалафил («Сиалис») — единственный ингибитор ФДЭ5, эффект которого сохраняется более суток. Это позволяет парам не планировать свои сексуальные отношения и не отказываться от привычного ритма жизни; приняв препарат утром, воспользоваться его эффектом можно вечером следующего дня [3].

Тадалафил продемонстрировал хорошую переносимость: нежелательные явления были, в основном, невыраженными, преходящими и уменьшались при последующем приеме препарата. Наиболее часто отмечались головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия, заложенность носа и приливы. Как показано в исследовании Hellstrom J.G. и соавт. (2003), тадалафил не влияет на процесс сперматогенеза, а также на уровень половых гормонов сыворотки крови [6]. У пациентов, принимавших «Сиалис» в течение двух лет, также отмечались хорошая переносимость препарата и отсутствие его влияния на показатели крови и работу сердца. «Сиалис», как и другие ингибиторы ФДЭ5, противопоказан в случае приема пациентом нитратов, используемых для лечения стенокардии. С осторожностью препараты этой группы используют при наличии анатомических деформаций полового члена.

### Результаты собственных наблюдений

В клинике урологии МГМСУ обобщен предварительный опыт использования препарата «Сиалис» у различных групп пациентов. Это пациенты, страдающие хроническим абактериальным простатитом (1-я группа — 19 человек); больные, перенесшие нервсберегающую радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы (2-я группа — 23 человек); а также пациенты с сахарным диабетом (3-я группа — 15 человек). Во всех 3 группах ЭД отмечалась в качестве осложняющего основное заболевание состояния. Кроме того, мы сочли целесообразным выделить 4-ю дополнительную группу, в которую вошли больные, ранее принимавшие силденафил и перешедшие на прием тадалафила (13 человек). Общее число пациентов составило 70, средний возраст 55,5 года (48—63 года).

Продолжительность заболевания составляла от 6 месяцев до 8 лет. У 49 (70%) больных была диагностирована смешанная ЭД, у 21 (30%) — органическая.

Таблиця. Выраженность ЭД у пациентов исследуемых групп до и после лечения «Сиалисом»

Группа	До лечения (n)			После лечения (n)		
	легкая	средняя	тяжелая	легкая	средняя	тяжелая
1-я	2	10	7	15	3	1
2-я	—	4	19	3	11	9
3-я	3	8	4	12	2	1
4-я	3	8	2	9	4	—

кая. Продолжительность приема sildenafil в 4-й группе колебалась от 6 месяцев до полутора лет.

Пациенты принимали фиксированную, в каждом конкретном случае, дозу препарата по мере необходимости (перед половым актом). Выраженность ЭД и эффективность лечения определялись на основании определения суммарного балла раздела эректильной функции по шкале IIEF (Международный индекс эректильной функции), а также по оценке эффекта терапии самим пациентом. Динамика показателей до и после лечения у пациентов исследуемых групп представлена в таблице.

Помимо улучшения качества эрекции, у пациентов с хроническим абактериальным простатитом (1-я группа) отмечено улучшение мочеиспускания, что выразилось в увеличении интервалов между мочеиспусканиями, усилении напора струи мочи, исчезновении неприятных ощущений во время мочеиспускания. Значительно уменьшились интенсивность и частота болей в промежности. Пациенты 2-й группы, перенесшие нервосберегающую радикальную простатэктомию, на фоне приема тадалафила отмечали появление ночных и утренних спонтанных эрекций. Для достижения эрекции при сексуальном контакте им требовалась более продолжительная и интенсивная эроти-

ческая стимуляция, однако возникающая эрекция была вполне достаточной для проведения полового акта. Следует отметить, что у ряда больных из этой группы состояние туменесценции сохранялось в течение некоторого времени после завершения полового акта, что было связано, по видимому, с нарушением нейрогенной регуляции. Кроме того, применение «Сиалиса» у пациентов после простатэктомии позволяло уменьшить срок их сексуальной адаптации. Больные сахарным диабетом (3-я группа), которые обычно труднее поддаются терапии вследствие преобладания более тяжелых форм ЭД, также отмечали высокую эффективность «Сиалиса» и его продолжительный эффект. Пациенты 4-й группы, ранее принимавшие sildenafil («Виагра») и имевшие возможность сравнить его с тадалафилом («Сиалис»), отмечали появление спонтанности в половых отношениях и улучшение сексуальной самооценки, поскольку меньше задумывались о времени, отведенном им действием препарата для сексуальной активности.

Таким образом, тадалафил («Сиалис») — новый эффективный препарат для лечения всех форм ЭД. Основной его особенностью является пролонгированное действие, способствующее гармонизации сексуальных отношений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azadzoï K.M., Siroky M.B., Goldstein I. Study of etiological relationship of arterial atherosclerosis to corporal veno-occlusive dysfunction in the rabbit // *J. Urol.*— 1996.— 155.— P. 1795—1800.
2. Boolell M., Allen W., Ballard S.A. et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.*— 1996.— 8.— P. 47—52.
3. Brock G.B. Tadalafil: a new agent for erectile dysfunction // *Can J. Urol.*— 2003.— 10 (suppl. 1).— 17—22.
4. Danjou P., Alexandre L., Warot D. et al. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1998.— 26.— P. 733—739.
5. Fogari R., Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men // *Curr. Hypertens Rep.*— 2002.— P. 4.— P. 202—210.
6. Hellsrom J.G. et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones // *J. Urol.*— 2003.— 170.— P. 887—893.
7. Holmes S. Tadalafil: a new treatment for erectile dysfunction // *BJU Int.*— 2003.— P. 91.— P. 466—468.
8. Kawanishi Y., Lee K.S., Kimura K. et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients // *Int. J. Impotence Res.*— 2001.— 13.— P. 100—103.
9. Kloner R.A., Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler Rep.*— 2002.— 4.— P. 397—401.
10. McKinlay I.B. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // *Int. J. Impot Res.*— 2000.— 12.— P. S6.
11. Mickleï H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease // *Ugeskr. Laeger.*— 2002.— 164.— P. 4760—4764.
12. Montorsi F. et al. Long-term safety experience with tadalafil // *J. Urol.*— 2003.— 169 (Suppl. AUA).— P. 245.

13. Moreland R.B., Gupta S., Goldstein I. et al. Cyclic AMP modulates TGF-beta1 induced fibrillar collagen synthesis in cultured human corpus cavernosum smooth muscle cells // *Int. J. Impotence Res.*— 1998.— 10.— P. 159—163.

14. Nehra A., Nugent M., Pabby A. et al. An in vivo model for transforming growth factor — beta1 induced corporeal fibrosis: Implications for penile ischemia-associated fibrosis // *J. Urol.*— 1996.— 155 (suppl.).— P. 622A.

15. Osterloh J. Sildenafil: overall safety profile in 18 double-blind, placebo-controlled, clinical trials of erectile dysfunction // *Int. J. Impotence Res.*— 1998.— 10.— P. 31.

16. Pomeroy J.M., Rabasseda X. Tadalafil, a further innovation in the treatment of sexual dysfunction // *Drugs Today (Bare)*.— 2003.— 39.— P. 103—113.

17. Porst H., Padma-Nathan H., Giuliano F. et al. Efficacy of Tadalafil for the treatment of ED at 24 and 36 hours after dosing: a randomised controlled study // *Urology*.— 2003.— 62.— P. 121—126.

18. Solomon H., Man J.W., Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator // *Heart*.— 2003.— 89.— P. 251—253.

19. Traish A., Gupta S., Gallant C. et al. Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissues by adrenergic and nonadrenergic mechanisms // *Int. J. Impot Res.*— 1998.— 10.— P. 215—223.

20. Vitezic D., Pelcic J.M. Erectile dysfunction: oral pharmacotherapy options. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*— 2002.— 40.— P. 393—403.

21. Weidner W., Schroeder-Prinzen I., Weiske W.H., Vossenheinrich R. Sexual dysfunction in Peyronie's disease: an analysis of 222 patients without previous local plaque therapy // *J. Urol.*— 1997.— 157.— P. 325—328.

22. Wein A.J., van Arsdalen K. Drug-induced male sexual dysfunction // *Urol. Clin. North Am.*— 1988.— 15.— P. 23.

23. Кротовский Г.С., Зугин А.М. Виагра — 5 лет успеха.— М., 2003.— 189 с.

## КОНСЕРВАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Д.Ю. Пушкар, С.О. Юдовський, К.П. Тевлін

Розглянуто етіологію і патогенез різних типів еректильної дисфункції (ЕД). Відзначається, що медикаментозна терапія з використанням препаратів периферійної дії — інгібіторів специфічної фосфодіестерази 5-го типу є сьогодні найефективнішим методом лікування більшості форм ЕД. До них відноситься і новий препарат — тадалафіл («Сіаліс»), відмінною рисою якого є значна тривалість дії (36 годин), що сприяє гармонізації сексуальних стосунків. Наведено результати досліджень тадалафілу, зокрема власні спостереження авторів. Відзначено високу ефективність препарату у разі лікування ЕД у хворих на хронічний простатит, пацієнтів, що перенесли нервсберігаючу радикальну простатектомію, а також у хворих на цукровий діабет, котрі зазвичай важко піддаються терапії через перевагу важчих форм ЕД.

## CONSERVATIVE THERAPY OF ERECTILE DYSFUNCTION: MODERN CAPABILITIES OF MEDICINAL THERAPY

D.Yu. Pushkar, S.O. Yudovskiy, K.P. Tevlin

Etiology and pathogenesis of various erectile dysfunction (ED) types have been examined. It has been noted that medicinal therapy with the use of drugs of peripheral action — inhibitors of 5 type specific phosphodiesterase is today the most effective method of treatment of the majority of ED forms. These include the novel agent - tadalafil (Cialis), possessing the particular feature of significant duration of action (36 hours), that promotes harmonization of sexual intercourse. The results of tadalafil investigations, including own ones, are presented. The high tadalafil efficacy has been noted in the case of ED treatment in patients with chronic prostatitis, in patients after nerve-preserving radical prostatectomy, as well as in patients with diabetes mellitus, which are usually very difficult for therapy due to prevalence of more severe ED forms.