



Особенности длительного применения тадалафила (Сиалис) у пациентов с эректильной дисфункцией

П.В. ШОРНИКОВ

Препаратами первого выбора у пациентов с эректильной дисфункцией являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа.

В статье рассмотрены особенности применения одного из них – тадалафила. По результатам проведенных исследований тадалафил, который с успехом применяется для лечения ЭД по требованию, может использоваться для постоянного приема 1 раз в сутки в течение нескольких месяцев и даже лет. Применение тадалафила способствует значительному улучшению ЭД, а побочные эффекты от приема препарата сопоставимы с результатами приема плацебо.

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется как невозможность достижения или поддержания эрекции полового члена, достаточной для проведения полового акта, которая наблюдается в течение трех и более месяцев. В многоцентровых исследованиях [1, 2, 3, 4] было определено, что заболеваемость ЭД, особенно у молодых мужчин, связана со множеством факторов риска, часто взаимосочетающихся: возраст, сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, депрессия и относитель-

но низкий уровень образования. По результатам многолетнего Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), сахарный диабет является одним из основных факторов риска развития ЭД: у 35–75% мужчин, страдающих сахарным диабетом, диагностируется ЭД [5]. ЭД может также быть ранним признаком атеросклероза и ишемической болезни сердца [6]. Такая взаимосвязь между развитием ЭД и наличием сопутствующих заболеваний обусловлена единым механизмом – повреждением сосудистого эндотелия.

Микроангиопатии приводят к нарушению регуляции системы оксида азота (NO). Образующийся в нервных окончаниях и эндотелиальных клетках при сексуальном возбуждении NO активирует гуанилатциклазную систему, в результате чего повышается концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ активирует специфическую протеинкиназу, под действием которой происходит уменьшение концентрации кальция внутри клетки и расслабление гладкомышечных клеток артерий, что приводит к увеличению притока крови к кавернозным телам и возникновению эрекции [7]. В кавернозной ткани под действием специфической фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) цГМФ переходит в неактивный 5'-гуанозинмонофосфат. При недостаточной выработке NO ишемизированным или поврежденным эндотелием концентрация цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов снижается, вследствие чего не происходит увеличения притока крови к кавернозным телам и эффективная эрекция не наступает. Однако тканевая концентрация цГМФ регулиру-



ется как скоростью синтеза, так и скоростью его разрушения под действием ФДЭ-5. Угнетение деградации цГМФ ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа ведет к увеличению его концентрации в гладкомышечных клетках, что способствует эрекции. Разрабатываемые исходно как нитровазодилаторы для лечения ишемической болезни сердца, ингибиторы ФДЭ-5 показали высокую тропность именно к эндотелию сосудов кавернозной ткани.

Большинство клиницистов начинают лечение ЭД с назначения ФДЭ-5. К медицинскому применению в России одобрены три ингибитора ФДЭ 5 типа: силденафил (Виагра), тадалафил (Сиалис), варденафил (Левитра), фармакокинетика которых существенно различается. Период полувыведения для силденафила и варденафила составляет 4 ч, для тадалафила – 17,5 ч. Равновесная концентрация тадалафила достигается на 5-й день при ежедневном приеме и превышает начальную в 1,6 раза, поэтому препарат не обладает способностью к кумуляции, что позволяет использовать его постоянно [8]. В последнее время проведен ряд работ, доказывающих, что постоянный прием тадалафила не только способствует поддержанию эректильной функции, но и может применяться для лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [9]. У большинства мужчин старше 50 лет с ЭД наиболее распространенным заболеванием является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [10], сочетающаяся с СНМП (частое мочеиспускание, необходимость

абдоминального напряжения при мочеиспускании, невозможность отсрочить микцию, никтурия, неполное опорожнение мочевого пузыря и слабый поток мочи) [11]. К.Е. Andersson в обзорной статье рассматривает возможность использования тадалафила для лечения СНМП, возникающих при ДГПЖ, и подробно разбирает патофизиологические механизмы развития СНМП [12]. Взаимосвязь между развитием СНМП при ДГПЖ и ЭД выявлена и в других исследованиях [13, 14, 15]. Результаты шести завершенных исследований по использованию тадалафила для лечения ЭД и СНМП свидетельствуют: тадалафил при постоянном приеме в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг не влияет на уродинамические параметры – максимальную скорость потока, детрузорное давление при микции; кроме того, увеличение уровня простатического антигена при приеме тадалафила сопоставимо с приемом плацебо и составляет около 0,2 мг/мл/год. Однако не до конца ясным остается вопрос о взаимодействии тадалафила с α -1-адреноблокаторами и блокаторами 5 α -редуктазы, применение которых, в свою очередь, может приводить к усугублению симптомов ЭД.

Интересным представляется многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование приема тадалафила 5 мг 1 раз в день [1], в котором учитывалось качество сексуальной жизни партнерши [16]. Критерием первичной оценки для этого исследования было изменение между исходными и конечными показателями эректильной функции,

включая Международный индекс эректильной функции (МИЭФ), опросники качества половой жизни (SQoL) и профиля полового акта, анкету качества половой жизни (SLQQ). Партнеры были разделены по группам: пациенты одной группы получали плацебо (n = 78), другой – принимали тадалафил в дозе 5 мг 1 раз в сутки (n = 264) в течение 12 недель. Ответы мужчин и их партнерш собирались на протя-

Результаты шести завершенных исследований по использованию тадалафила для лечения ЭД и СНМП свидетельствуют: тадалафил при постоянном приеме в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг не влияет на уродинамические параметры – максимальную скорость потока, детрузорное давление при микции; кроме того, увеличение уровня простатического антигена при приеме тадалафила сопоставимо с приемом плацебо и составляет около 0,2 мг/мл/год.

жении всего исследования. По сравнению с плацебо в группе тадалафила было показано значительное улучшение эффективности эрекции ($p < 0,001$), включая изменения МИЭФ, двух- и трехопросный профиль проведения полового акта. Кроме того, на фоне приема тадалафила 5 мг один раз в день качество сексуальной жизни мужчин и их партнерш по SQoL было значительно выше по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$).

В связи с ростом количества исследований, посвященных постоянному применению тадалафила в клинике, продолжается обсуждение побочных эффектов и осложнений, которые связаны с приемом препарата. В своей обзорной статье Д. Пушкарь с соавт. приводит примеры многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований безопасной ежедневной

Равновесная концентрация тадалафила достигается на 5-й день при ежедневном приеме и превышает начальную в 1,6 раза, поэтому препарат не обладает способностью к кумуляции, что позволяет использовать его постоянно.



терапии тадалафилом у мужчин с ЭД [17–21]. В одном из таких исследований 184 пациента принимали тадалафил в дозах 5 и 10 мг ежедневно, из них прекратили прием препарата только трое мужчин – в одном случае из-за головной боли и головокружения и в двух случаях из-за боли в животе.

У многих мужчин с ЭД имеется сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы, вопросы безопасности терапии таких пациентов особенно актуальны. Проведенное многоцентровое исследование [22] в 36 клиниках оценивало динамику сердечно-сосудистых заболеваний при приеме тадалафила в дозе от 2 до 50 мг ежедневно или до 3 раз в неделю [23]. В исследование были включены 12 487 мужчин (средний возраст 55 лет) с ЭД, получавших тадалафил, наблюдавшихся 5771 пациенто-год, и 2047 муж-

В последнее время проведен ряд работ, доказывающих, что постоянный прием тадалафила не только способствует поддержанию эректильной функции, но и может применяться для лечения симптомов нижних мочевых путей (СНМП).

90 дней), с уровнем систолического АД > 170 или < 90 мм рт. ст. и диастолического АД > 100 или < 50 мм рт. ст. Нитраты использовались в исключительных случаях. Продолжительность исследования составила от 6 до 27,2 месяцев. На начало исследования структура сопутствующих заболеваний выглядела следующим образом: артериальные гипертензии – 31%, диабет – 21%, гиперлипидемии – 17%, ишемическая болезнь сердца – 5%. Ретроспективно анализировались случаи неблагоприятного развития сердечно-сосудистых событий (CVTEAEs): инфаркт миокарда, внезапная сердечно-сосудистая и цереброваскулярная смерть. Также пациенты распределялись по группам риска, включающим ожирение, курение и возраст старше 65 лет.

Показатель CVTEAEs на 100 пациенто-лет рассчитывался путем деления количества пациентов с данной патологией на экспозицию пациенто-лет (PY) и умножения на 100. Уровень заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) на 100 пациенто-лет был рассчитан путем деления количества пациентов с ИМ на экспозицию PY и умножения на 100. Экспозиция пациенто-лет определялась для каждого пациента и рассчитывалась с даты рандомизации до даты завершения. Точные 95% доверительные интервалы для показателя CVTEAEs были рассчитаны на основе распределения Пуассона. Во всех испытаниях показатель CVTEAEs у пациентов, получавших тадалафил, составил 0,40/100 пациенто-лет (5771 пациенто-год воздей-

ствия) и 0,43/100 пациенто-лет в плацебоконтролируемых группах (460 пациенто-лет воздействия). Данные показывают, что частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на ранних стадиях терапии тадалафилом (то есть от 0 до 3 месяцев) сопоставима с частотой CVTEAEs на протяжении 27,2 месяцев терапии. У пациентов, принимающих тадалафил, уровень заболеваемости серьезными сердечно-сосудистыми событиями (CVTEAEs) колебался от 0,17/100 до 0,54/100 пациенто-лет по результатам плацебоконтролируемых и открытых испытаний. Показатели заболеваемости CVTEAEs были сопоставимы у мужчин с эректильной дисфункцией, принимавших тадалафил, с показателями пациентов, получавших плацебо.

В заключение следует сказать, что препарат тадалафил, который с успехом применяется для лечения ЭД по требованию, может использоваться для постоянного приема 1 раз в сутки в течение нескольких месяцев и даже лет. Оценки постоянного применения тадалафила высоки, особенно если учитывать интересы обоих партнеров, а побочные эффекты сопоставимы с результатами приема плацебо. Перспективным представляется включение тадалафила в терапию СНМП при ДГПЖ, однако необходимы дальнейшие исследования по изучению взаимодействия препарата с α -1-адреноблокаторами и блокаторами 5 α -редуктазы, подтвержденные опытом практического применения. 🌟

Препарат тадалафил, который с успехом применяется для лечения ЭД по требованию, может использоваться для постоянного приема 1 раз в сутки в течение нескольких месяцев и даже лет. Оценки постоянного применения тадалафила высоки, особенно если учитывать интересы обоих партнеров, а побочные эффекты сопоставимы с результатами приема плацебо.

чин (средний возраст 56 лет) в группе плацебо, наблюдавшихся 460 пациенто-лет. Из исследования исключались пациенты с преждевременной эякуляцией, протезами и анатомическими деформациями полового члена, вторичными ЭД (например, гипогонадизмом), нестабильной стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда (ранее чем за