



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»,
кафедра терапии,
клинической
фармакологии
и скорой медицинской
помощи

Силденафил: только ли лечение эректильной дисфункции?

Д. м. н., проф. Л.Ю. МОРГУНОВ

Силденафил традиционно используется для лечения эректильной дисфункции и обладает наибольшей эффективностью в отношении пенетрации по сравнению с другими ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако диапазон действия этого препарата гораздо шире.

Терапия различных соматических заболеваний с использованием силденафила показала эффективность этого лекарственного средства.

Применение силденафила при сочетанной патологии безопасно, но изучено не в полной мере.

Ориентируясь на результаты Массачусетского исследования, посвященного изучению старения мужчин, можно предположить, что в 1995 г. во всем мире насчитывалось более 152 млн мужчин, страдающих эректильной дисфункцией (ЭД). Согласно прогнозам экспертов, к 2025 г. их число увеличится на 170 млн человек и составит 322 млн. Значительное увеличение больных с ЭД будет происходить в развивающихся странах. В Европе таких больных к этому времени будет примерно 11,9 млн, в Северной Америке – 9,1 млн, в Африке – 19,3 млн, в Азии – 113 млн [1]. Эректильная функция является ключевым индикатором качества жизни для многих мужчин. Нарушение эрекции – проблема, которая может затронуть до 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет.

Это вызывает серьезные опасения из-за негативного влияния ЭД на самооценку, качество жизни и межличностные отношения в обществе. Из 52% мужчин с ЭД 17,2% имеют легкую, 25,2% – умеренную и 9,6% – тяжелую степень нарушения эрекции [2]. По статистике, заболеваемость ЭД коррелирует с возрастом, но следует помнить, что она не является неизбежным следствием старения, и пожилой возраст не исключает сексуального влечения у мужчин. Тем не менее с увеличением продолжительности жизни распространенность ЭД будет неизбежно расти [3]. Наличие ЭД у мужчины оказывает негативное влияние и на его партнершу, вызывая у нее вторичную сексуальную дисфункцию. Проведенные исследования показали, что ЭД ассоциируется с метаболическим синдромом

и сердечно-сосудистыми заболеваниями и в настоящее время считается их маркером. Диагноз ЭД можно использовать для раннего выявления риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытия последних двух десятилетий в области нейрофизиологии и молекулярной биологии привели к значительному прогрессу в лечении больных с ЭД и ассоциированных с ней заболеваний. Разработано принципиально новое средство в лечении этого заболевания – силденафил (Виагра), отвечающее всем современным требованиям, предъявляемым к терапии ЭД. Этот препарат является высокоэффективным и надежным пероральным средством, имеет мало побочных эффектов. По механизму действия он относится к ингибиторам фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Селективное ингибирование ФДЭ-5 улучшает толерантность к ишемии и гипоксии, поэтому воздействие на этот фермент открывает новые возможности фармакологической коррекции через NO-зависимые механизмы [4].

В своей работе «Ингибиторы ФДЭ-5 в лечении эректильной дисфункции: правильный препарат для правильного пациента» итальянские исследователи G. Corona и N. Mondaini подчеркнули, что ЭД является распростра-



эндокринология

ненным расстройством, которым страдают мужчины во всем мире. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны, отличаются хорошей переносимостью и являются препаратами первой линии для терапии ЭД [5]. В настоящее время это «золотой стандарт» в лечении ЭД, а интракавернозные средства, широко применявшиеся раньше, теперь стали препаратами второго ряда. В первую очередь это связано с высокой эффективностью новых лекарств, а главное – с пероральным приемом и простотой употребления.

Эффективность и безопасность силденафила подтверждена у пациентов с ЭД различной этиологии. К 2003 г. более 20 млн человек во всем мире принимали силденафил с отличными результатами. Несмотря на то что ЭД была вызвана такими тяжелыми и плохо поддающимися лечению заболеваниями, как радикальная простатэктомия у пациентов с раком предстательной железы, тяжелая форма сахарного диабета и травмы спинного мозга, силденафил продемонстрировал свою эффективность и у таких больных. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов у пациентов, принимающих силденафил, не отличалась от таковых в популяции. Изучение фармакологического воздействия силденафила на ишемизированный миокард также подтверждает безопасность этого препарата. Силденафил оказался безопасным и эффективным у пациентов, принимающих различные медикаменты, в том числе несколько гипотензивных препаратов одновременно, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, сердечно-сосудистые и противодиабетические лекарства [6].

Прием алкоголя в умеренных дозах не оказывает никакого влияния на фармакокинетику силденафила при совместном приеме. Как показали исследования, применение Виагры с алкоголем не приводит к изменению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, уровня артериального давления и периферического

сосудистого сопротивления. Силденафил не усиливает гипотензивное действие алкоголя при его концентрации в крови 0,08%, или 80 мг/дл [7].

В России с участием 304 мужчин и 306 женщин был проведен интернет-опрос, в котором принимали участие гетеросексуальные мужчины и женщины. В исследовании оценивалось множество параметров: место секса в списке жизненных приоритетов, удовлетворенность в зависимости от возраста и степени твердости эрекции, связь между сексом и основными жизненными приоритетами, частота половых контактов, степень удовлетворенности сексом. Во главу угла ставилась твердость эрекции. Исследование показало, что секс играет очень важную роль в жизни 67% опрошенных мужчин и 55% женщин. Тем не менее 58% мужчин и 64% женщин не полностью удовлетворены своей сексуальной жизнью. 30% мужчин отметили, что их твердость эрекции не оптимальна (3-я степень по шкале твердости эрекции или ниже), и 50% видят в этом проблему. Мужчины с максимальной степенью твердости эрекции (4-я степень по шкале твердости эрекции) и их партнерши испытывают удовлетворенность сексом и другими аспектами сексуальной жизни в большей степени, чем другие, и чаще занимаются сексом.

Доказано, что силденафил обеспечивает в 20 раз более высокую способность к пенетрации, чем плацебо (для сравнения: варденафил – в 7,5 раза, а тадалафил – в 1,4 раза) [8].

Клинические преимущества терапии силденафилом в странах с высоким уровнем заболеваний сердца, в частности сердечной недостаточности, продемонстрировали ученые из Монреальского института сердца, проведя ретроспективный обзор медицинской документации 16 пациентов, поступивших в центр для трансплантации сердца из-за прогрессирующей сердечной недостаточности. У пациентов определяли

систолическое и среднее давление в легочной артерии, транспульмональный градиент давления, сердечный выброс и сердечный индекс. Функциональный класс сердечной недостаточности оценивался по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) исходно и через 6 месяцев терапии силденафилом. Пациенты получали терапию Виагрой в течение 4166 пациенто-дней в средней дозе $102,5 \pm 54,0$ мг/сут. Ни один из пациентов не выбыл из исследования из-за побочных эффектов препарата. Через 6 месяцев лечения отмечено улучшение сердечного индекса ($p = 0,014$), давления в легочной артерии ($p = 0,049$) без какого-либо существенного изменения других параметров гемодинамики. У 10 пациентов (62,5%) наблюдалось улучшение функционального класса сердечной недостаточности по NYHA, 8 в дальнейшем перенесли пересадку сердца (50%), а у 2 улучшение достигло такой степени, что позволило избежать этой операции (12,5%). Авторы пришли к выводу, что терапия силденафилом у пациентов с сердечной недостаточностью хорошо переносится и значительно улучшает функциональные возможности сердца [9].

В последние годы наблюдается заметный интерес в связи с применением силденафила как целевого метода в лечении легочной артериальной гипертензии. Его применение значительно улучшило такой показатель, как выживаемость пациентов, которая в прошлом не превышала 2,5 лет. Эффективным методом лечения признана комбинация силденафила и антагонистов рецепторов эндотелина. Различные механизмы действия каждого класса препаратов обеспечивают синергизм их эффектов. Силденафил подавляет ФДЭ-5 в сосудистой сети легких, что вызывает расширение кровеносных сосудов и снижает легочное сосудистое давление. Кроме того, при использовании в сочетании с ингибиторами простагландинов ингибиторы ФДЭ-5 вызывают рас-



слабление гладких мышц в стенках легочных сосудов и, следовательно, уменьшают как давление в легочной артерии, так и общее сосудистое сопротивление [10].

Кратковременная терапия силденафилом является безопасной и эффективной у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Однако данные относительно влияния силденафила на выживаемость больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией пока немногочисленны. В исследовании, проведенном в Пекинском университете, изучали влияние терапии силденафилом у 77 больных с впервые выявленной идиопатической легочной гипертензией в период с 2005 по 2009 г. Пациенты были разделены на 2 группы: приема силденафила и традиционной терапии. Исходные характеристики пациентов, получающих силденафил, были аналогичны группе сравнения. Пациентам из группы приема силденафила была проведена катетеризация правых отделов сердца исходно и через 3 месяца. После 3-месячной терапии силденафилом отмечено значительное улучшение при проведении пробы с 6-минутной ходьбой, значительно возросло потребление миокардом кислорода ($p < 0,05$). Одно-, двух-, и трехлетняя выживаемость у получающих силденафил составила 88, 72 и 68% соответственно, по сравнению с 61, 36 и 27% в группе контроля ($p < 0,001$). Низкий индекс массы тела и снижение насыщения миокарда кислородом без применения силденафила оказались независимыми предикторами летальных исходов. Использование силденафила в качестве патогенетической терапии связано с улучшением выживаемости пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией [11].

ЭД в значительной степени зависит от высвобождения оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках. Резистентность к инсулину является причиной эндотелиальной дисфункции, которая

характеризуется снижением синтеза и высвобождения NO. Проспективное рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование у 30 мужчин с ЭД, инсулинорезистентностью и отсутствием ответа на силденафил показало, что для нивелирования этого эффекта достаточно снизить инсулинорезистентность. У исследуемых пациентов измерялся индекс инсулинорезистентности НОМА (гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину) (достоверно высоким считался его уровень ≥ 3). Пациенты были разделены на 2 группы: получающие метформин ($n = 17$) или плацебо ($n = 13$). После лечения метформином у пациентов было отмечено значительное улучшение эректильной функции в соответствии с Международным индексом эректильной функции (МИЭФ-5) и значительное снижение индекса НОМА со второго месяца лечения (индекс МИЭФ-5 составил $17,0 \pm 6,0$ против $14,3 \pm 3,9$ ($p = 0,01$) и НОМА – $3,9 \pm 1,6$ против $5,5 \pm 2,4$ ($p = 0,01$)) до четвертого (МИЭФ-5 – $19,8 \pm 3,8$ против $14,3 \pm 3,9$ ($p = 0,005$) и НОМА – $4,5 \pm 1,9$ против $5,5 \pm 2,4$ ($p = 0,04$)), без изменения этих параметров у пациентов с ЭД, получавших плацебо. Данные этого исследования свидетельствуют о необходимости учитывать биохимические механизмы эндотелиальной дисфункции и применять методы комплексного воздействия [12].

ЭД у пациентов с сахарным диабетом ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых событий. Эндотелиальная дисфункция, сосудистые изменения и развитие фиброза – изменения, характерные для пациентов как с сахарным диабетом, так и с ЭД. ЭД у пациентов с сахарным диабетом наиболее рефрактерна к лечению ингибиторами ФДА-5, но длительный прием силденафила улучшает функцию эндотелия, расслабляет гладкие мышцы сосудов и снижает степень фиброза у таких больных. В конечном итоге это дает двойной эффект – снижает риск сердечно-сосудистой патологии и улучшает

эректильную функцию у диабетиков [13].

У пациентов с ЭД часто наблюдаются депрессивные расстройства. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны у мужчин с ЭД и депрессией, у которых ЭД может быть вторичной вследствие применения антидепрессантов. Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование мужчин с нелеченной легкой депрессией, проведенное в Канаде, показало, что у пациентов с ЭД значительно чаще наблюдается депрессия, чем у пациентов без ЭД ($p = 0,0226$), а сама ЭД является предиктором депрессии. Участники исследования ($n = 202$) были разделены на 2 группы: 104 получали лечение силденафилом, 98 – плацебо. Начальная доза препарата составила 50 мг с возможностью титрования от 25 до 100 мг. Степень депрессии оценивалась по шкале Бека. Через 6 недель были получены достоверные результаты ($p < 0,001$), свидетельствующие о том, что на фоне терапии силденафилом в значительной степени уменьшилась депрессия и одновременно улучшилась эректильная функция [14].

На практике у пациентов с болезнью Паркинсона симптомы ЭД выявляются довольно редко, хотя они играют важную роль в ухудшении качества жизни таких пациентов. Неудовлетворенность сексуальной жизнью встречается у обоих полов, при этом у мужчин отмечаются гиперсексуальность и одновременно ЭД и проблемы с эякуляцией. Доказано, что сочетание применения агонистов дофамина и силденафила является эффективным у пациентов с болезнью Паркинсона, а ЭД и сексуальные расстройства должны активно выявляться неврологами с последующей их коррекцией [15].

Эректильная дисфункция и нарушения мочеиспускания имеют множество общих факторов риска и часто встречаются у пожилых мужчин. Ингибиторы ФДЭ-5 могут приводить к расслаблению гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, поэтому их можно использовать как патогенетичес-



андрология

кую терапию у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и симптомами нижних мочевых путей. Поиск обзоров и статей в Medline позволил оценить шесть 12-недельных клинических исследований, в которых изучали применение альфа-адреноблокаторов в сочетании с силденафилом у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Три неконтролируемых исследования (общее число участников – 168) были посвящены изучению влияния дозировки силденафила на симптомы нижних мочевых путей. Два крупных исследования показали, что снижение ЭД прямо коррелирует с уменьшением выраженности симптоматики со стороны нижних мочевых путей. В одном проспективном плацебоконтролируемом исследовании (n = 369) силденафил в дозе 100 мг в сутки у мужчин с ЭД и симптомами нижних мочевых путей значительно улучшил скорость потока мочи, при этом лучшие результаты получены при наибольшем исходном нарушении оттока. В открытом сравнительном исследовании участвовали мужчины (n = 62), получавшие силденафил в дозе 25 мг, альфузозин 10 мг или силденафил в дозе 25 мг в сочетании с 10 мг альфузозина. Комбинированная терапия продемонстрировала самую высокую эффективность, выразившуюся в улучшении эректильной функции и симптоматики со стороны нижних мочевых путей. По мнению авторов исследования, силденафил может оказывать положительное, хотя и несильно выраженное влияние на симптомы нижних мочевых путей, при этом препарат характеризуется высоким профилем безопасности, соответственно, ингибиторы ФДЭ-5 могут занять достойное место в комбинированной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [16].

Виагра прекрасно сочетается с сердечно-сосудистыми препаратами. Тиазидные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики,

ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, бета-блокаторы, варфарин, аспирин не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Переносимость препарата хорошая. Среди основных побочных эффектов силденафила выделяют транзиторные, они возникают при применении дозировки 100 мг и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия). Очень редко побочные эффекты силденафила становятся причиной прекращения лечения. Единственным противопоказанием к применению силденафила является терапия нитратами из-за риска развития гипотензии [17].

Несколько экспериментальных исследований силденафила посвящены различным аспектам его воздействия на органы и ткани. Силденафил, в частности, может способствовать восстановлению костного дефекта. В исследовании, проведенном учеными, изучали влияние силденафила на процессы заживления костной ткани. Из 42 крыс-самцов половина получала силденафил в дозе 10 мг/кг веса в сутки в течение 30 дней и половина составила группу контроля. Крысам наносили небольшой хирургический дефект костей голени, а в дальнейшем на фоне терапии проводились гистологическое, денситометрическое и МРТ-исследование костной ткани. На стадиях восстановления и заживления были получены статистически значимые различия между группами, свидетельствующие о том, что силденафил ускоряет процесс костной репарации. Авторы полагают, что проведение исследований, касающихся применения силденафила в комплексной терапии восстановления костной ткани, представляется перспективным [18].

Исследователи попытались оценить эффект силденафила на воспаление и апоптоз у крыс с экспериментально вызванным колитом. В течение 7 дней крысы с индуцированным химическими веществ-

вами колитом получали силденафил в дозе 25 мг/кг/сут, вторая группа исследуемых животных была контрольной. Затем изучали морфологию толстого кишечника, а также оценивали уровни фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10. Макро- и микроморфологическая оценка после лечения показала, что терапия силденафилом статистически значимо воздействовала на апоптоз, увеличение синтеза оксида азота и снижение уровня провоспалительных цитокинов. В этой связи представляется целесообразным проведение клинических исследований, посвященных воздействию силденафила на пациентов с воспалительными заболеваниями толстого кишечника [19].

В литературе также описан клинический случай успешного применения силденафила для лечения гиперсократимости пищевода [20]. Фосфодиэстераза 5-го типа играет большую роль в патофизиологии мигрени, мозгового вазоспазма и в восстановительном периоде инсульта. В экспериментах применение супрафизиологических доз силденафила вызывало дилатацию средней мозговой артерии (тадалафил подобного эффекта не давал). В дозе 1–3 мг/кг силденафил достоверно дилатировал сосуды головного мозга, снижая при этом и артериальное давление (тадалафил не оказывал такого эффекта). Авторы работы пришли к выводу, что ингибиторы ФДА-5 обладают различной активностью в отношении вазодилатации, а силденафил должен быть включен в клинические исследования, посвященные изучению его эффектов на мозговые сосуды [21]. Таким образом, силденафил успешно применяется в лечении ЭД у пациентов с самой разнообразной патологией в качестве как моно-, так и комбинированной терапии. Вызывает интерес возможность его использования у пациентов с различными соматическими заболеваниями, а результаты проведенных клинических исследований открывают новые перспективы его применения. ●

Литература
→ С. 62–63