



<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Комбинированная терапия эректильной дисфункции

С.И. Гамидов<sup>1,2</sup>, Р.И. Овчинников<sup>1</sup>, А.Ю. Попова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Сафар Исраилович Гамидов, s\_gamidov@oparina4.ru

*Представлены результаты сравнительного исследования эффективности моно- и комбинированной терапии Импазой и ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафилом, тадалафилом, варденафилом). Применение Импазы – единственного препарата, увеличивающего уровень эндогенного NO, – позволило восстановить функцию эндотелия, а также повысить эффективность пероральной монотерапии эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа за счет их комбинации с Импазой.*

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, Импаза

## Медикаментозное лечение эректильной дисфункции

Эрекция – невровазкулярный феномен, связанный с гормональным контролем, включающий артериальную дилатацию, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровенооключивного механизма [1, 2]. Результаты научных и клинических исследований определили новые направления лечения эректильной дисфункции (ЭД). Достижения фармакотерапии и неудачи реконструктивной сосудистой хирургии в отдаленном периоде значительно изменили подходы к лечению ЭД [3].

К наиболее распространенным механизмам ЭД относится эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется неадекватной выработкой оксида азота (NO) сосудистым эндотелием в ответ

на адекватные стимулы (гемодинамическое воздействие, холинергическую стимуляцию и др.). В этой связи именно эндотелиальная функция служит одной из мишеней воздействия наиболее эффективных современных лекарственных средств для лечения ЭД – ингибиторов фермента фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Еще одна мишень – центральные дофаминергические механизмы (для апоморфина).

Появление ингибиторов ФДЭ-5, которые в настоящее время считаются наиболее эффективным методом лечения ЭД, произвело революцию в терапии этого заболевания. Подавление активности ФДЭ-5 приводит к замедлению распада и повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и тем самым способствует индуцированию и поддержанию

эрекции. Ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки кавернозных тел полового члена, а действуют путем усиления физиологического эректильного ответа на NO после сексуального возбуждения.

## Силденафил

Предсказание экспертов Всемирной организации здравоохранения о том, что «при наличии показаний пероральные препараты станут методом лечения первой линии у большинства больных ЭД в связи с потенциальной эффективностью и неинвазивностью», сбылось, когда на рынке появился первый ингибитор ФДЭ-5 силденафил (силденафила цитрат). Доступность и эффективность силденафила обусловили лучшие результаты лечения ЭД по сравнению с другими методами (интракавернозными инъекциями вазоактивных препаратов, вакуумными устройствами, имплантатами и другими хирургическими вмешательствами). Это дало возможность врачам общей практики помогать пациентам с ЭД.

Однако многие мужчины, особенно с тяжелой формой ЭД, диабетом, артериальной гипертензией, перенесшие радикальную простатэктомию, не были полностью удовлетворены существующим лечением и продолжали испытывать негативное влияние ЭД на сексуальные отношения, а зна-



чит, и на качество жизни в целом [4–7]. Некоторые фармакокинетические свойства силденафила (период полувыведения, невозможность сочетания с приемом пищи и алкоголя) обуславливают необходимость планировать половой акт, снижают романтичность, ведут к потере спонтанности сексуальной активности, ограничивают мужчину во времени и частоте сексуальных попыток. Кроме этого, существует необъяснимое отсутствие эффекта в 20% случаев. По этим причинам часть пациентов не были довольны лечением силденафилом, а некоторые даже прекратили его использование [8, 9]. Более того, всего 33% пациентов, принимавших силденафил, были удовлетворены в полной степени, и только 50% из тех, кто принял силденафил, были намерены продолжать лечение [10]. Все вышперечисленное диктовало необходимость поиска новых высокоэффективных, безопасных и доступных лекарственных препаратов, что привело к созданию таких препаратов, как тадалафил, варденафила гидрохлорид, Импаза.

#### Тадалафил

Следующим ингибитором ФДЭ-5 после силденафила стал тадалафил. По сравнению с силденафилом тадалафил имеет более длительный период полувыведения (17,5 часа), и его фармакокинетика не зависит от приема пищи и алкоголя [11]. Длительность действия дозы тадалафила (36 часов) позволяет заранее не планировать половой акт, сохранить спонтанность и романтичность сексуальных отношений. Следовательно, сведены на нет или значительно снижены психологическая составляющая и зависимость от таблетки: «принял – совершил половой акт, если нет – ничего не получится». Это помогает больному преодолеть повышенный психоэмоциональный фон (неустойчивость), который есть при ЭД любого происхождения. Не исключается,

Таблица 1. Основные фармакокинетические показатели варденафила, силденафила, тадалафила

Показатель	Варденафил 20 мг	Силденафил 100 мг	Тадалафил 20 мг
Время достижения максимальной концентрации, ч	0,75	1,16	2
Период полувыведения, ч	4,7	3,82	17,5
Максимальная концентрация, нг/мл	31,8	327	378
Площадь поля под кривой «сывороточное время – концентрация», нг/мл	96,3	1963	8066

что тадалафил может обеспечить желаемый результат при отсутствии эффекта от силденафила и наоборот.

Однако у некоторых пациентов, принимающих тадалафил, побочные эффекты в виде головной боли, изжоги или боли в спине наблюдаются столь долго, сколько действует препарат, то есть 36 часов и более (до трех суток), что существенно ограничивает применение препарата. Кроме того, проведенные исследования показывают, что только 13% из опрошенных пациентов с ЭД заинтересованы в увеличении длительности действия препаратов, их больше волнует надежность (40%) и безопасность (40%) получаемой терапии [7].

#### Варденафил

Высокоэффективным и наиболее мощным представителем ингибиторов ФДЭ-5 является варденафил [12–14]. Согласно результатам исследований *in vitro*, варденафил наиболее избирательно (в 10 раз сильнее силденафила и в 13 раз сильнее тадалафила) действует на ФДЭ-5 – основную мишень лечения ЭД [14]. Влияние на ФДЭ-6, изофермент, содержащийся в сетчатке глаза, при блокировании которого возникают нарушения цветоощущения, у варденафила выражено меньше, чем у силденафила. Кроме того, варденафил меньше, чем силденафил и тадалафил, влияет на ФДЭ-11, содержащуюся в яичках [13]. Таким образом, варденафил высоко селективен в отношении ФДЭ-5 и поэтому более безопасен. Препарат не угнетает сперматогенез и не вызывает нарушения цветоощущения.

Таблица 2. Побочные эффекты, отмеченные более чем у 2% пациентов, %

Побочный эффект	Плацебо	Варденафил
Головная боль	6	16
Приливы	1	12
Ринит	4	10
Диспепсия	1	4
Синусит	1	3
ОРВИ	2	3

Варденафил быстрее всех ингибиторов ФДЭ-5 всасывается после перорального введения, максимальный уровень концентрации препарата в плазме крови у некоторых мужчин достигается уже через 15 минут после приема. В 90% случаев максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) достигается через 30 минут после перорального приема и поддерживается до 120 минут (табл. 1) [13]. Результаты исследований показали, что даже при ежедневном применении препарат не накапливается в организме [14]. Это принципиальное отличие варденафила от тадалафила, значительная длительность периода полувыведения которого служит причиной нежелательных эффектов при ежедневном приеме. Кроме того, прием пищи и алкоголя не влияет на эффективность варденафила [15].

Варденафил выпускается в трех дозировках: 5, 10 и 20 мг, благодаря чему возможен индивидуальный подбор дозы.

Побочные эффекты при приеме варденафила кратковременны и незначительны. При применении варденафила, как и других ингибиторов ФДЭ-5, наблюдаются головная боль и приливы (табл. 2). В отличие от других ингибиторов ФДЭ-5 боль в спине

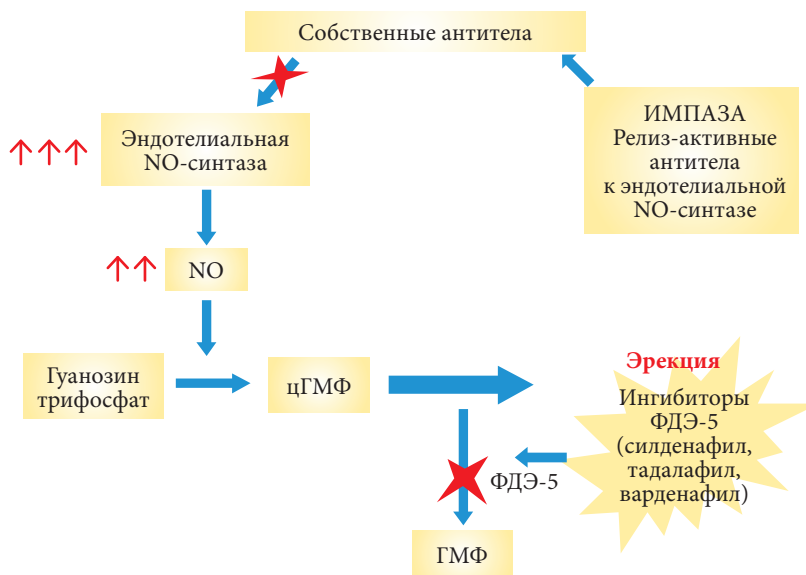


Рис. 1. Схема двойного эффекта в лечении ЭД

и нарушение зрения на фоне приема варденафила встречаются реже [16–18]. В первой фазе клинического исследования варденафила были зафиксированы два случая приапизма (на фоне приема дозы 40 мг) [17], однако в дальнейших исследованиях случаи приапизма не отмечены. В одном из клинических исследований из-за развития побочных эффектов лечение прекратили 3,7% пациентов, принимавших варденафил, и 1,4% пациентов, получавших плацебо [15]. В другом исследовании наиболее частыми причинами преждевременного прекращения приема препарата послужили головная боль (0,7%), приливы (0,4%), ринит (0,3%).

Одной из основных проблем лечения ЭД является неэффективность ингибиторов ФДЭ-5 у определенных групп больных. Как показало многоцентровое двойное слепое исследование PROVEN (463 пациентов с умеренной и тяжелой ЭД), применение варденафила по сравнению с плацебо привело к статистически и клинически значимому улучшению эректильной функции у больных, ранее безуспешно принимавших силденафил (в том числе в дозе 100 мг). Показатель эректильной

функции (по Международному индексу эректильной функции – МИЭФ) увеличился на восемь баллов при приеме варденафила и только на один балл в группе плацебо. Помимо этого, 62% больных, получавших варденафил, отметили улучшение эрекции (в группе плацебо 15%).

Импаза  
Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают эрекцию за счет замедления распада цГМФ. Другой механизм увеличения количества цГМФ – активация NO-синтазы. Первый и пока единственный препарат, обладающий таким механизмом действия, – отечественный препарат Импаза (Материя Медика Холдинг, Россия). Активное вещество препарата Импаза – антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе (NO-синтетазе) (PA AT eNOS). Теоретической предпосылкой для создания Импазы стало открытие модифицирующих свойств PA AT [19]. О механизмах действия Импазы как представителя нового класса лекарственных средств на основе PA AT, с одной стороны, и принципиально нового средства восстановления эректильной функции, с другой, можно с достаточной

уверенностью судить на основании экспериментальных исследований.

Согласно доклиническим исследованиям, при пероральном курсовом введении крысам-самцам в условиях физиологического (сезонного) и возрастного угнетения репродуктивной функции препарат Импаза достоверно стимулировал половую активность и повышал копулятивную функцию животных. При этом изменение некоторых показателей свидетельствовало о влиянии препарата на центральные механизмы эрекции [20, 21].

На фоне введения Импазы достоверно увеличивалось содержание в ткани кавернозных тел внутриклеточного уровня цГМФ (сходные данные получены и для силденафила) [22]. Однако в отличие от силденафила как при однократном, так и при курсовом введении Импазы в ткани кавернозных тел повышалось содержание производных NO. Увеличение содержания NO в ткани кавернозных тел животных, получавших Импазу, обусловлено двукратным повышением активности NO-синтазы (источники NO в кавернозных телах – нейрональная и эндотелиальная NO-синтазы).

Таким образом, экспериментально подтвержден основной периферический механизм действия Импазы: повышение (восстановление) активности эндотелиальной NO-синтазы – ключевого фермента, определяющего поддержание эрекции. То есть при введении препарата повышается (восстанавливается) способность эндотелия вырабатывать NO, а значит, Импаза способствует восстановлению эндотелиальной функции. Кроме того, результаты доклинических и клинических исследований позволяют предположить способность Импазы не только улучшать, но и восстанавливать эректильную функцию. Схематично механизм действия препарата Импаза представлен на рис. 1 и заключается в повышении активности эндотелиальной NO-синтазы и усилении



выработки NO в кавернозной ткани. Этот эффект может быть опосредован системой естественных антител, принимающих участие в иммунонейроэндокринной регуляции гомеостаза. Естественные антитела могут выступать в роли факторов, «экранирующих» эндотелиальную NO-синтазу от влияния ее эндогенных ингибиторов (липопротеины низкой плотности, продукты гликозилирования, фактор некроза опухоли, асимметричный диметиларгинин и др.).

Среди преимуществ препарата Импаза – достаточная эффективность, разрешение использования на фоне приема нитратов, практически полное отсутствие побочных эффектов и системных негативных влияний, относительно низкая стоимость. Курсовое применение с последовательным увеличением эффективности у части больных указывает на лечебный эффект Импазы [23]. Кроме того, различные механизмы действия Импазы и ингибиторов ФДЭ-5 обусловили возможность назначения указанных средств в комбинации для повышения эффективности лечения и одновременного снижения дозы ингибиторов ФДЭ-5.

### Цель исследования

Оценка эффективности пероральной моно- и комбинированной терапии ингибиторами ФДЭ-5 (силденафилом, тадалафилом, варденафилом) и Импазой у больных ЭД различного генеза.

### Материал и методы

В исследование включены 218 мужчин в возрасте 21–73 года (в среднем  $58,1 \pm 13,2$  года), обратившихся по поводу ЭД. Распределение по возрасту: до 35 лет – 58 больных, 35–55 лет – 69 больных, старше 55 лет – 91 больной.

У 174 больных определены возможные этиологические факторы ЭД: эссенциальная артериальная гипертензия ( $n = 81$ ),

Таблица 3. Распределение больных ЭД по группам терапии, абс. (%)

Показатель		Первая группа (силденафил)	Вторая группа (тадалафил)	Третья группа (Импаза)
Возраст пациентов, лет	Моложе 35 ( $n = 58$ )	22 (27,2)	17 (26,5)	19 (26,0)
	От 35 до 55 ( $n = 69$ )	26 (32,1)	20 (31,3)	23 (31,5)
	Старше 55 ( $n = 91$ )	33 (40,7)	27 (42,2)	31 (42,5)
Этиология ЭД	Психогенная ( $n = 36$ )	13 (16,1)	11 (17,2)	12 (16,4)
	Гипертоническая болезнь ( $n = 81$ )	30 (37,0)	24 (37,5)	27 (37,0)
	Сахарный диабет ( $n = 27$ )	10 (12,3)	8 (12,5)	9 (12,3)
	Остеохондроз ( $n = 23$ )	8 (9,9)	7 (10,9)	8 (11,0)
	Синдром хронической тазовой боли ( $n = 21$ )	8 (9,9)	6 (9,4)	7 (9,7)
	Ишемическая болезнь сердца ( $n = 15$ )	6 (7,4)	3 (4,7)	6 (8,2)
	Следствие радикальных операций ( $n = 7$ )	2 (2,5)	3 (4,7)	2 (2,7)
	Не установлена ( $n = 8$ )	4 (4,9)	2 (3,1)	2 (2,7)
	Патогенез ЭД	Психогенная ( $n = 36$ )	13 (16,1)	11 (17,2)
Артериогенная ( $n = 87$ )		33 (40,7)	25 (39,0)	29 (39,7)
Веноокклюзивная ( $n = 54$ )		20 (24,7)	16 (25,0)	18 (24,7)
Нейрогенная ( $n = 41$ )		15 (18,5)	12 (18,8)	14 (19,2)
Степень тяжести ЭД	Легкая ( $n = 74$ )	27 (33,3)	21 (32,8)	26 (35,6)
	Средняя ( $n = 91$ )	34 (42,0)	27 (42,2)	30 (41,1)
	Тяжелая ( $n = 53$ )	20 (24,7)	16 (25,0)	17 (23,3)
<b>Всего (<math>n = 218</math>)</b>		<b>81 (100)</b>	<b>64 (100)</b>	<b>73 (100)</b>

сахарный диабет ( $n = 27$ ), ишемическая болезнь сердца ( $n = 15$ ), остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника ( $n = 23$ ), синдром хронической тазовой боли ( $n = 21$ ), следствие радикальных операций на органах малого таза ( $n = 7$ ). У восьми больных установить этиологию органических нарушений не удалось. У 36 больных выявлена психогенная ЭД.

Всем больным проводили обследование, которое включало анализ данных истории заболевания и анамнеза половой активности, анкетирование (МИЭФ), физикальное обследование, Виагра-тест, интракавернозный фармакологический тест с простагландином E<sub>1</sub>, фармакодоплерографию сосудов полового члена с аудио-визуальной сексуальной стимуляцией до и после моделирования искусственной эрекции, электромиографию полового члена, анализ крови на гормоны и выполнение стандартных лабораторных исследований (общий анализ

крови, общий анализ мочи, глюкоза крови, креатинин, липидный профиль).

По степени тяжести ЭД больные распределились следующим образом: легкая (18–25 баллов) – 74 (33,9%), средняя (11–17 баллов) – 91 (41,7%), тяжелая степень (10 и менее баллов) – 53 (24,4%) больных.

По результатам комплексного андрологического обследования, психогенной ЭД страдали 36 (16,5%) пациентов, артериогенный компонент преобладал у 87 (39,9%), веноокклюзивный – у 54 (24,8%), нейрогенный – у 41 (18,8%) больного.

Пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по количеству и возрасту больных, предположительной этиологии, патогенезу и степени тяжести ЭД (табл. 3). Первая группа ( $n = 81$ ) принимала силденафил в индивидуально подобранной дозе начиная со 100 мг с дальнейшей возможностью уменьшения дозы в зависимости от эффекта, переносимости и выраженности





Таблица 4. Эффективность фармакотерапии в зависимости от различных факторов, абс. (%)

Показатель		Первая группа (силденафил)	Вторая группа (тадалафил)	Третья группа (Импаза)
Возраст пациентов, лет	Моложе 35 (n = 58)	21 (95,5)	15 (88,2)	16 (84,2)
	От 35 до 55 (n = 69)	22 (84,6)	17 (85,0)	12 (52,2)
	Более 55 (n = 91)	20 (60,6)	20 (74,1)	13 (41,9)
Патогенез ЭД	Психогенная (n = 36)	11 (84,6)	10 (90,9)	9 (75,0)
	Артериогенная (n = 87)	25 (75,6)	19 (76,0)	18 (62,1)
	Веноокклюзивная (n = 54)	14 (70,0)	13 (81,3)	6 (33,3)
	Нейрогенная (n = 41)	13 (86,7)	10 (83,3)	8 (57,1)
Степень тяжести ЭД	Легкая (n = 74)	25 (92,6)	19 (90,5)	20 (76,9)
	Средняя (n = 91)	26 (76,5)	22 (81,5)	15 (50,0)
	Тяжелая (n = 53)	12 (60,0)	11 (68,8)	6 (35,3)
<b>Всего (n = 218)</b>		<b>63 (77,8)</b>	<b>52 (81,3)</b>	<b>41 (56,2)</b>

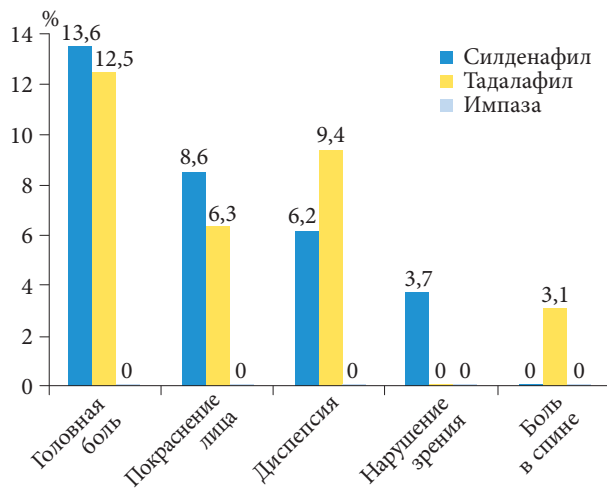


Рис. 2. Побочные эффекты фармакотерапии ЭД

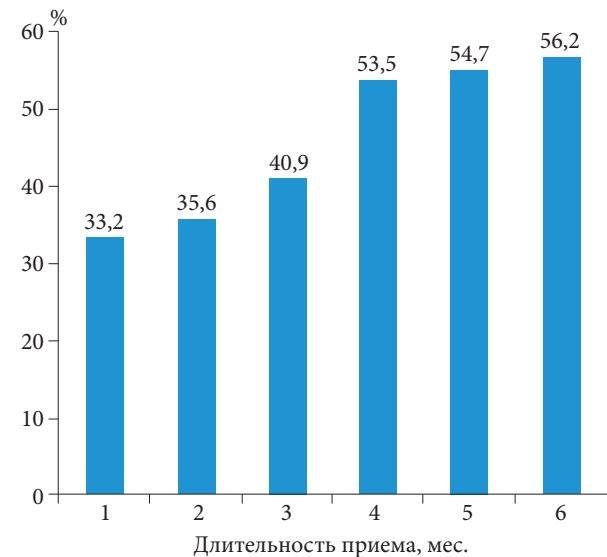


Рис. 3. Сравнительный анализ эффективности Импазы в зависимости от длительности лечения

побочных реакций два-три раза в неделю в течение шести месяцев. Вторая группа (n = 64) принимала тадалафил в дозе 20 мг два-три раза в неделю в течение шести месяцев. Третья группа (n = 73) принимала Импазу по одной таблетке под язык до полного рассасывания через день в течение шести месяцев. Эффективность лечения во всех группах оценивали по увеличению показателя «эректильная функция» анкеты МИЭФ на 3 и более баллов либо по достижению 26 баллов.

### Результаты

Общая эффективность терапии силденафилем составила 77,8%, тадалафилем – 81,3%, Импазой – 56,2%. Было проанализировано влияние различных факторов (возраста пациентов, патогенеза и степени тяжести ЭД) на эффективность лечения (табл. 4). У мужчин моложе 35 лет все препараты продемонстрировали сравнимую эффективность. У мужчин старше 55 лет эффективность тадалафила была значительно выше таковой других препаратов. Возможно, пациенты в этом возрасте больше нуждаются в прелюдии к половому акту и больше значения придают атрибутам секса (романтической обстановке, ужину и т.п.). Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 была в целом схожей и не зависела от патогенеза ЭД.

Однако при веноокклюзивной ЭД тадалафил оказался эффективнее, что может быть связано с фармакологическими особенностями препарата и его длительным нахождением в плазме крови. Импаза была эффективнее при психогенной и компенсированной и субкомпенсированной артериогенной ЭД. При возрастании степени тяжести ЭД эффективность действия всех препаратов закономерно снижалась.

При лечении силденафилем основные побочные явления возникли после приема дозы 100 мг натошак: головная боль (n = 11, 13,6%), покраснение лица и шеи (n = 7, 8,6%), диспепсия (n = 5, 6,2%), нарушения цветовосприятия (n = 3, 3,7%) (рис. 2). Эти явления сохранялись в период от нескольких десятков минут до четырех часов. На фоне приема тадалафила регистрировались такие побочные эффекты, как головная боль (n = 8, 12,5%), диспепсия (n = 6, 9,4%), покраснение лица и шеи (n = 4, 6,3%), боль в спине (n = 2, 3,1%). Длительность побочных эффектов колебалась от нескольких часов до нескольких суток, а в некоторых случаях побочные эффекты сохранялись в течение всего периода действия препарата, то есть на протяжении 36 часов и более (максимально до трех суток). У пациентов, принимавших Импазу, не было зафиксировано ни одного побочного эффекта. Какого-либо отрицательного влияния Импазы на течение сопутствующих заболеваний не наблюдалось, а потому не возникла необходимость изменения терапии.

В группе пациентов, принимавших Импазу, эффективность лечения медленно нарастала: от 33,2% после первого месяца до 56,2% после шести месяцев лечения, при этом заметные изменения 19 (26%) пациентов отметили на третий-четвертый месяц (рис. 3). Сначала пациенты сообщали об улучшении и восстановлении спонтанных эрекций,



набухания и увеличении полового члена, то есть его нахождения в состоянии постоянной частичной тумесценции, а после трех-четырех месяцев приема Импазы – о нормализации адекватных эрекции. Это свидетельствовало о кумулятивном эффекте препарата. Таким образом, для наступления стойкого лечебного эффекта Импазу необходимо принимать длительно, не менее трех-четырех месяцев.

С учетом различного механизма действия ингибиторов ФДЭ-5 (силденафила, тадалафила) и Импазы было принято решение о назначении их в комбинации пациентам, у которых монотерапия была неэффективна или наблюдались выраженные побочные эффекты (рис. 4). 18 больных без эффекта от приема силденафила начали дополнительно принимать препарат Импаза по одной таблетке через день. Эта комбинация позволила получить положительный результат у восьми больных. Десяти больным без эффекта был назначен тадалафил, который оказался эффективен у двух. Оставшихся восемь больных перевели на интракавернозные инъекции. Однако после появления на российском рынке в ноябре 2003 г. варденафила им был назначен этот ингибитор ФДЭ-5.

Комбинирование Импазы и силденафила у 12 пациентов, испытывавших на фоне приема силденафила 100 мг сильную головную боль, позволило у восьми больных снизить дозу силденафила до 50 мг, которая ранее была недостаточно эффективной, при этом эффективность оставалась на прежнем уровне, а нежелательные явления отсутствовали. Четыре пациента, которым снизить дозу силденафила не удалось, в дальнейшем успешно принимали тадалафил, не отмечая каких-либо нежелательных явлений.

12 больных без эффекта на монотерапии тадалафилом также начали принимать Импазу по одной таблетке через день.

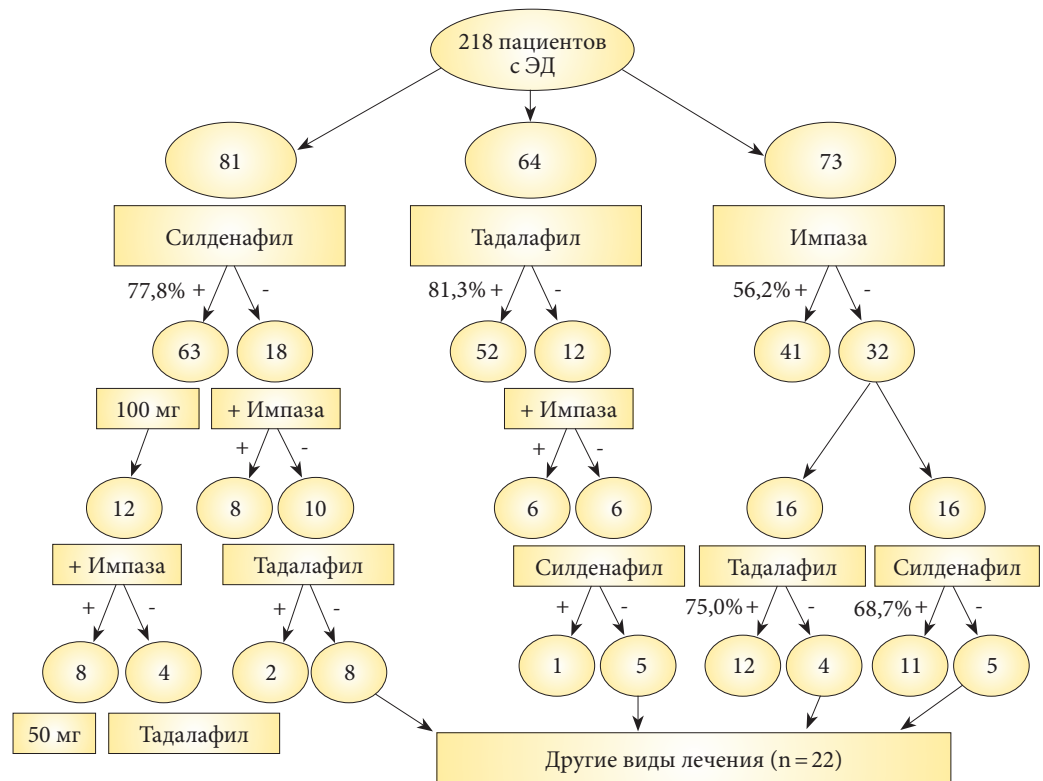


Рис. 4. Дизайн исследования

Комбинация оказалась эффективной у шестерых. У одного из оставшихся шести больных был получен хороший эффект после приема силденафила в дозе 100 мг, остальные пять были переведены на терапию интракавернозными инъекциями, а в дальнейшем включены в группу терапии варденафилом. Пациентам первой группы, принимавшим Импазу без эффекта (n = 32), были назначены силденафил (n = 16) и тадалафил (n = 16). Положительные результаты были получены на фоне приема силденафила у 11 (68,7%), тадалафила – у 12 (75%) больных. Девять больных без эффекта перевели на интракавернозные инъекции. В дальнейшем эти пациенты также вошли в группу лечения варденафилом.

После выхода на рынок варденафила 22 больных, переведенных на интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, стали получать этот препарат. В группу терапии варденафилом также

были включены 32 первичных пациента с ЭД. Общее число больных составило 54 (рис. 5). Сначала они принимали варденафил 20 мг за 20–40 минут до полового акта. Затем доза была индивидуально скорректирована в зависимости от эффекта и переносимости: или уменьшена до 10,5 мг, или оставлена прежней – 20 мг. Курс лечения варденафилом составил три месяца. Эффективность лечения оценивали ежемесячно с помощью анкеты МИЭФ.

Варденафил оказался эффективным у 44 (81,5%) больных, в том числе у 28 (87,5%) первичных больных и у 16 (72,7%) больных, уже прошедших лечение силденафилом, тадалафилом, Импазой и их комбинациями без эффекта. У 19 (59,4%) первичных больных эффективная доза варденафила составила 10 мг, 16 (72,7%) больных, изначально включенных в исследование, успешно принимали варденафил в дозе 20 мг.

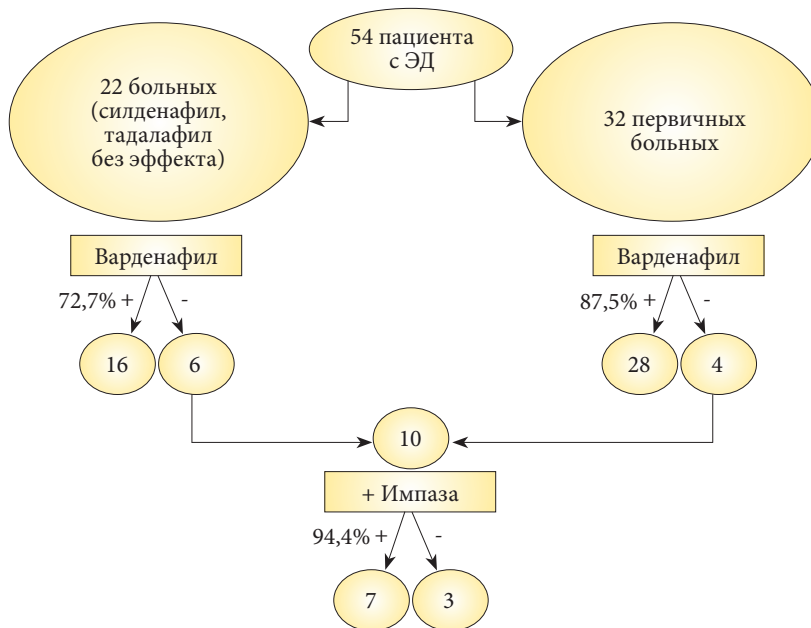


Рис. 5. Результаты лечения варденафилом

Четверо первичных больных не отреагировали на терапию варденафилом. Шести больным не помог ни один из ингибиторов ФДЭ-5. После трех неудачных попыток проведения полового акта на фоне приема варденафила эти десять пациентов были переведены на комбинацию «варденафил + Импаза». Импазу принимали по одной таблетке через день под язык до полного рассасывания. Эффективность лечения оценивали с помощью анкеты МИЭФ ежемесячно. Положительный эффект был получен к концу третьего месяца у семи больных. Это позволило увеличить эффективность монотерапии варденафилом с 81,5 до 94,4%.

Лечение варденафилом в целом переносилось хорошо, эффективность и побочные эффекты не зависели от приема пищи или алкоголя. Побочные эффекты наблюдались в основном после дозы 20 мг на фоне пиковой концентрации препарата в крови (50–90 минут): головная боль (n = 7, 12,9%), приливы к лицу или шее (n = 6, 11,1%), заложенность носа (n = 6, 11,1%), диспепсия (n = 2, 3,7%). Явления были легкой степени

тяжести, сохранялись в период от нескольких десятков минут до полутора часов, не требовали приема дополнительных лекарств или отмены препарата, не послужили причиной прекращения лечения.

### Обсуждение

Современная фармакотерапия ЭД требует соблюдения определенных принципов. Прежде всего сексуальная реабилитация пациентов должна обеспечиваться в кратчайшие сроки. Желательно, чтобы уже в начале лечения пациент смог осуществить половой акт. Это улучшит психоэмоциональное состояние и повысит эффективность проводимой терапии. Надо понимать, что каждый неудачный половой акт усугубляет течение ЭД.

Еще один важный момент – необходимость проведения комплексного андрологического обследования. Некоторые авторы предлагают назначать терапию без обследования, что, на наш взгляд, неверно. Во-первых, многие больные хотят знать причину своего заболевания. Во-вторых, врач будет определять тактику лечения с учетом

факторов риска, этиологии, патогенеза и степени тяжести ЭД. Иногда только ликвидация факторов риска, коррекция сопутствующей терапии могут дать определенные результаты и в корне изменить ход терапии. К примеру, пациенту, принимающему нитраты, противопоказан прием ингибиторов ФДЭ-5, замена нитроглицерина на другое эффективное лекарство даст возможность принимать ингибиторы ФДЭ-5. В-третьих, сравнивая результаты обследования, врач сможет наблюдать пациента в динамике, объективно оценивать эффективность проводимой терапии и вносить коррективы по мере необходимости (переходить с более инвазивной на менее инвазивную, с более дорогой на менее дорогую терапию). В-четвертых, обследование поможет врачу разобраться в сложных ситуациях. К примеру, в литературе и практике известно, что эффективность силденафила снижается при длительном применении. Это может быть связано как с эффектом тахифилаксии, так и с прогрессированием основного заболевания, в том числе ЭД. Если врач не знает исходные показатели пенильного кровотока, определяемые при доплерографии сосудов полового члена, и кавернозной электрической активности, регистрируемой при электромиографии кавернозных тел, то ему будет трудно разобраться в подобных ситуациях.

При подборе терапии ЭД также необходимо учитывать сексуальные привычки мужчины (возможность запланировать половой акт, сочетать половую жизнь с приемом пищи, в том числе жирной, и употреблением алкоголя).

Следует отметить, что, несмотря на одинаковый механизм действия, ингибиторы ФДЭ-5 могут демонстрировать различную эффективность в каждом конкретном случае. Применение ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с Импазой (учитывая различ-



ный механизм действия) позволяет повысить эффективность и уменьшить побочные эффекты фармакотерапии.

Принимая во внимание все вышеперечисленные принципы терапии, мы смогли повысить эффективность фармакотерапии с 56,2 до 94,4%, а также определить показания и противопоказания к назначению каждого препарата.

Пациентам молодого возраста, с психогенной, изолированной нейрогенной (остеохондроз), компенсированной и субкомпенсированной артериогенной ЭД легкой или средней степени, сопутствующей ишемической болезнью сердца или принимающим нитраты можно назначить стартовое лечение Импазой, учитывая достаточную эффективность препарата в перечисленных случаях. При неэффективности Импазы, а также ЭД тяжелой степени или средней степени при веноокклюзивной ЭД показаны ингибиторы ФДЭ-5. Пациентам, которые не испытывают необходимости в сочетании половой активности с приемом пищи или алкоголя, можно рекомендовать силденафил, эффект которого ослабляется жирной пищей или алкоголем. Если такая необходимость есть, нужно выяснить, насколько важна для пациентов возможность проведения повторных половых актов в течение суток или утренних половых актов. При положительном ответе препаратом выбора станет тадалафил. Если пациентам помимо возможности принимать пищу и алкоголь важно быстрое начало действия препарата, а эффект

длительностью несколько часов достаточен для половых актов, в том числе повторных, то им показан варденафил в индивидуально подобранной дозе.

Если один из ингибиторов ФДЭ-5 не помогает, нужно назначать другой, а не отказываться от этого вида фармакотерапии. По нашим наблюдениям, даже в случае неэффективности 100 мг силденафила и 20 мг тадалафила был эффективен варденафил, причем не только в дозе 20 мг, но и 10 мг и даже 5 мг. После подбора терапии врач должен контролировать больного и вести динамическое наблюдение за лечением.

Мы предлагаем назначать Импазу с первых дней лечения совместно с ингибиторами ФДЭ-5. Добавление Импазы позволяет уменьшить выраженность побочных эффектов монотерапии за счет снижения дозы ингибиторов ФДЭ-5 при сохранении эффективности на прежнем уровне. Кроме того, такая терапия позволяет увеличить интервалы между приемом ингибиторов ФДЭ-5, не влияя на способность к проведению успешного полового акта.

По мере длительного лечения Импазой и ингибиторами ФДЭ-5 происходит восстановление адекватных и спонтанных эрекций, что подтверждается не только субъективными, но и объективными данными. Так, наблюдается увеличение кавернозного кровотока (данные ультразвуковой доплерографии полового члена с аудиовизуальной сексуальной стимуляцией) и кавернозной электрической активности (дан-

ные электромиографии полового члена) [24–26]. Появляется возможность уменьшить минимально эффективную дозу ингибитора ФДЭ-5 и постепенно от него отказаться с переводом больного на монотерапию Импазой, а впоследствии даже и ее отмены.

### Заключение

Появление препарата Импаза, обладающего такими преимуществами, как достаточная эффективность, возможность сочетания с приемом нитратов, полное отсутствие побочных эффектов, курсовой лечебный эффект и относительно низкая стоимость, расширило возможности фармакотерапии ЭД.

Проведенное исследование показало, что применение отечественного препарата Импазы – единственного препарата, повышающего уровень эндогенного NO, – позволило достичь лечебного эффекта терапии ЭД, восстановить функцию эндотелия, а также повысить эффективность пероральной монотерапии ЭД ингибиторами ФДЭ-5 за счет их комбинации с Импазой.

К сожалению, в некоторых случаях любая пероральная фармакотерапия неэффективна. В таких случаях используются интракавернозные инъекции или другие виды лечения (вакуум-терапия, хирургическое вмешательство).

Изучение препаратов для лечения ЭД с другими механизмами действия и выявление их влияния на состояние кавернозных тел должны стать предметом дальнейших исследований в этой области. 🌐

Урология

### Литература

1. Jünemann K.P., Persson-Jünemann C., Alken P. Pathophysiology of erectile dysfunction // *Semin. Urol.* 1990. Vol. 8. № 2. P. 80–93.
2. Hatzichristou D.G., Pescatori E.S. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction // *BJU Int.* 2001. Vol. 88. Suppl. 3. P. 11–17.
3. Schramek P., Dorninger R., Waldhauser M. et al. Prostaglandin E1 in erectile dysfunction. Efficiency and incidence of priapism // *Br. J. Urol.* 1990. Vol. 65. № 1. P. 68–71.
4. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
5. Morgentaler A. Male impotence // *Lancet.* 1999. Vol. 354. № 9191. P. 1713–1718.





6. McVary K.T., Carrier S., Wessells H. et al. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis // J. Urol. 2001. Vol. 166. № 5. P. 1624–1632.
7. Rosen R.C., Fisher W.A., Eardley I. et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population // Curr. Med. Res. Opin. 2004. Vol. 20. № 5. P. 607–617.
8. Chew K.K., Earle C.M., Stuckey B.G. et al. Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. № 1. P. 41–45.
9. Meuleman E.J., Donkers L.H., Robertson C. et al. Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life. Boxmeer study // Ned. Tijdschr. Geneesk. 2001. Vol. 145. № 12. P. 576–581.
10. Porst H. Satisfying ED treatment: the best choice for the next decade // 1st Symposium of Levitra. Prague, 2003.
11. Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urology. 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1332–1336.
12. Bischoff E., Niewohner U., Haning H. et al. The inhibitory selectivity of vardenafil on bovine and human recombinant phosphodiesterase isoenzymes // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. Suppl. 4. S41.
13. Saenz de Tejada I., Angulo J., Cuevas P. et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil // Int. J. Impot. Res. 2001. Vol. 13. № 5. P. 282–290.
14. Gbekor E., Bethell S., Fawcett L. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor profiles against all human phosphodiesterase families: implications for use as pharmacological tools // J. Urol. 2002. Vol. 167. № 4. Suppl. P. 246. Abstr. 967.
15. Rajagopalan P., Mazzu A., Xia C. et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction // J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 43. № 3. P. 260–267.
16. Klotz T., Sachse R., Heidrich A. et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study // World J. Urol. 2001. Vol. 19. № 1. P. 32–39.
17. Sachse R., Rohde G., Stark S., Klotz T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BAY 38-9456 in patients with erectile dysfunction // J. Urol. 2000. Vol. 163. Suppl. Abstr. 2693. P. 204.
18. Young J.M. Vardenafil // Expert Opin. Investig. Drugs. 2002. Vol. 11. № 10. P. 1487–1496.
19. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Изд-во РАМН, 2017.
20. Боровская Т.Г., Лоскутова О.П., Эпштейн О.И., Зак М.С. Влияние антител к эндотелиальной NO-синтазе на половое поведение крыс-самцов в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. № S3. С. 52–53.
21. Smolenov I.V., Dygai A.M., Epshtein O.I. et al. Ultralow doses of antibodies to endothelial NOS are effective in erectile dysfunction // Pharmacologist. 2002. Vol. 44. № 2. Suppl. 1. P. A167.
22. Петров В.И., Дыгай А.М., Мартюшев А.В. и др. Новый российский препарат для лечения эректильной дисфункции // Материалы Медико-фармацевтического форума. М., 2002. С. 86–87.
23. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. Открытое несравнительное исследование препарата Импазы для лечения эректильной дисфункции // Урология. 2003. № 3. С. 28–31.
24. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И. и др. Влияние длительного применения силденафила цитрата («Виагра®») на функциональное состояние кавернозных тел и системное артериальное давление // Сексология и сексопатология. 2003. № 2. С. 17–21.
25. Овчинников Р.И., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Мазо Е.Б. Мониторинг пенильного кровотока и кавернозной электрической активности при длительном лечении эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы-5 // Материалы научно-практической конференции «Современные проблемы урологии». Махачкала, 10–11 октября 2003. С. 90–91.
26. Gamidov S.I., Mazo E.B., Dmitryev D.G. et al. Viagra and penile blood flow and neurological disorders // Int. J. Impot. Res. 2002. Vol. 14. Suppl. 4. P. s63.

### Combined Therapy of Erectile Dysfunction

S.I. Gamidov<sup>1,2</sup>, R.I. Ovchinnikov<sup>1</sup>, A.Yu. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Safar Israilovich Gamidov, s\_gamidov@oparina4.ru

*Presented the results of comparative studies of effectiveness of mono- and combined therapy with Impaza and phosphodiesterase 5 inhibitors (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Application of Impaza – the only drug increasing the level of endogenous NO, allowed to restore endothelial function and as well to increase the effectiveness of erectile dysfunction oral monotherapy with phosphodiesterase 5 inhibitors due to their combination with Impaza.*

**Key words:** erectile dysfunction, phosphodiesterase 5 inhibitors, Impaza



## Будь **ИМПАЗА**nten!\* всё встанет на свои места!



ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭРЕКЦИИ.  
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

[www.impaza.ru](http://www.impaza.ru)

тел.: (495) 684-43-33

\*Неологизм, является художественным приёмом



Per. № ЛСР N000374/01

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ