



Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии

Длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа: эффекты, перспективы применения в урологической практике

И.А. Корнеев

Адрес для переписки: Игорь Алексеевич Корнеев, iakorneyev@yandex.ru

В статье рассматриваются преимущества ежедневного применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа длительного действия. Способность препаратов этой группы в режиме ежедневного приема восстанавливать эректильную функцию имеет достаточную доказательную базу и отмечена в рекомендациях Европейского общества урологов. Такая схема применения может быть использована у пациентов с васкулогенной и нейрогенной эректильной дисфункцией, обусловленной перенесенными оперативными вмешательствами и метаболическими расстройствами, а также в комплексной терапии расстройств мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, уденафил

В настоящее время препараты – ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) широко используются специалистами в терапии эректильной дисфункции (ЭД). Фосфодиэстераза 5 типа является ферментом, обеспечивающим снижение внутриклеточной концентрации циклического нуклеотида – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), поэтому ее ингибирование приводит к усилению расслабления гладкомышечных клеток в ответ на сексуальную стимуляцию и, соответственно, к увеличению силы и продолжительности эрекции.

Ингибиторы ФДЭ-5 применяют с 1998 г., их высокая эффективность у мужчин вне зависимости от этиологии ЭД была неоднократно доказана многоцентровыми исследованиями, поэтому в соответствии с современными рекомендациями эти лекарственные средства относят к первой линии терапии [1]. В мире зарегистрированы семь препаратов – ингибиторов ФДЭ-5, в России разрешены к применению силденафил, варденафил, тадалафил и уденафил. Фармакокинетика ингибиторов ФДЭ-5 достаточно изучена. В зависимости от скорости выведе-

ния из организма они могут быть отнесены к двум подгруппам: препаратам короткого действия (силденафил и варденафил, периоды полувыведения которых составляют примерно 3 и 4 часа соответственно) и препаратам длительного действия (тадалафил и уденафил, периоды полувыведения которых составляют примерно 18 и 12 часов соответственно). Согласно инструкции, все разрешенные в России ингибиторы ФДЭ-5 можно применять «по требованию», в том числе и ежедневно, но не чаще 1 р/сут. Есть практика ежедневного применения ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия в меньших дозировках, в настоящее время такой режим приема зарегистрирован и в России.

Несмотря на то что уденафил был разработан последним среди ингибиторов ФДЭ-5, уже накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая его эффективность и безопасность [2]. В многоцентровых плацебоконтролируемых исследованиях уденафила, предшествовавших его появлению в клинической практике в Южной Корее и России, был продемонстрирован дозозависимый эффект препарата, а также отмечена высокая степень удовлетворенности принимавших препарат пациен-



тов. Уденафил эффективен у мужчин с трудно поддающейся коррекции ЭД, обусловленной развитием сахарного диабета, может быть успешно использован у пациентов с артериальной гипертензией, применяющих антигипертензивные средства, а также у больных, которые получают альфа-адреноблокаторы в связи с симптомами нижних мочевых путей [3, 4]. Одной из причин выбора ежедневного использования ингибиторов ФДЭ-5 мужчины называли неудобство применения препарата «по требованию»: необходимость принятия таблетки каждый раз перед предполагаемой сексуальной активностью и ожидание наступления эффекта. Согласно проведенным исследованиям, спонтанность считают важной составляющей сексуальных отношений большинство опрошенных респондентов. Ингибиторы ФДЭ-5 короткого действия также не полностью удовлетворяли мужчин, которые хотели иметь несколько половых контактов в течение суток. Наблюдения за пациентами, ежедневно принимавшими ингибиторы ФДЭ-5, показали, что такой режим эффективен, безопасен [5], улучшает качество жизни мужчин и их партнерш [6], а применение препаратов длительного действия в меньших дозах реже вызывает нежелательные побочные явления. Кроме того, было установлено, что ежедневное использование ингибиторов ФДЭ-5 может способствовать эффектам, которые не наблюдались при употреблении этих препаратов в режиме «по требованию».

Известно, что у 20–40% мужчин не удается устранить ЭД при помощи приема ингибиторов ФДЭ-5 в режиме «по требованию». В эту группу, в частности, входят пациенты с васкулогенной и нейрогенной ЭД, обусловленной перенесенными оперативными вмешательствами и метаболическими расстройствами. Оказалось, что у 30–35% мужчин, которым не помог режим приема ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию», ЭД была устранена при ежедневном их при-

менении. Кроме того, длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа сопровождалось признаками реабилитации полового члена: повышением скорости пенильного кровотока, восстановлением спонтанных эрекций, нормализацией показателей анкеты Международного индекса эректильной функции (МИЭФ), которые сохранились и после отмены препаратов [7]. Способность ингибиторов ФДЭ-5 в режиме ежедневного приема улучшать результаты лечения больных с ЭД и восстанавливать эректильную функцию имеет достаточную доказательную базу и отмечена в рекомендациях Европейского общества урологов.

Режим ежедневного приема ингибиторов ФДЭ-5 для пенильной реабилитации особенно актуален для мужчин, перенесших радикальную простатэктомию по поводу аденокарциномы предстательной железы. Известно, что, несмотря на широкое внедрение нервосберегающей операционной техники, в послеоперационном периоде более половины пациентов отмечают ухудшение эректильной функции вплоть до развития полной ЭД. Нейропраксию и гипоксию кавернозных тел вследствие интраоперационного повреждения нервов и артериальных ветвей считают двумя ведущими и взаимосвязанными патогенетическими факторами, способствующими появлению ЭД и ее прогрессированию в послеоперационном периоде. Гипоксия приводит к апоптозу гладкомышечных клеток, кавернозному фиброзу и нарушению работы вено-окклюзивного механизма. Нейропраксия сопровождается снижением выработки синтазы оксида азота (NO), что способствует снижению артериального притока к кавернозным телам и еще более выраженной гипоксии. Таким образом, патологический порочный круг, приводящий к прогрессированию ЭД, замыкается.

Экспериментально доказано, что непрерывное применение ингибиторов ФДЭ-5 после повреждения кавернозных нервов способствует

Уденафил эффективен в терапии эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, применяющих антигипертензивные средства, а также у больных, которые получают альфа-адреноблокаторы в связи с симптомами нижних мочевых путей.

повышению концентрации синтазы оксида азота, увеличению индекса соотношения «гладкие мышцы/коллаген» и снижению индекса апоптоза в гладкомышечных клетках кавернозных тел. Кроме того, нормализуются показатели кавернозометрии и усиливается эректильный ответ кавернозных тел на введение папаверина. Эти данные также подтверждены в условиях реальной клинической практики: доказано, что длительная терапия ингибиторами ФДЭ-5 после нервосберегающей радикальной простатэктомии позволяет достичь пенильной реабилитации у 35–75% мужчин [8]. Длительное ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа также способствовало сохранению эректильной функции у пациентов, которым в связи с раком предстательной железы была проведена лучевая терапия [9].

У многих мужчин ЭД развивается на фоне метаболических нарушений, воспалительных и инфекционных процессов, способствующих развитию атеросклероза в результате снижения способности организма компенсировать оксидативный стресс и сопротивляться появлению субэндотелиальных жировых отложений. Активация синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках при длительном применении ингибиторов ФДЭ-5 может приводить к препятствующим этому местным и системным эффектам [10], что открывает перспективы их использования при других, не связанных с ЭД со-



стояниях. Исследования показали эффективность длительного применения препаратов этой группы при легочной артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких, застойной сердечной недостаточности [11]. В последнее время появляется все больше данных, указывающих на способность ингибиторов ФДЭ-5 оказывать благоприятное воздействие на отдельные звенья патогенеза атеросклероза, связанное с активизацией работы звена NO-цГМФ. Усиление его активности приводит к стимуляции противовоспалительных эффектов никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (НАДФ-Н-оксидазы) [12], положительно влияет на маркеры эндотелиальной дисфункции и воспаления, а также усиливает выработку инсулина [13]. Снижение гипоксии в легочной артерии при ежедневном применении ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия сопровождается положительной динамикой уровней медиаторов воспаления: фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1бета [14]. Такая терапия приводит к увеличению числа циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, способствующих восстановлению поврежденных эндотелия и, следовательно, препятствующих атеросклеротическому поражению артерий [15]. Клинически способность ингибиторов ФДЭ-5 при длительном использовании восстанавливать микроциркуляцию и функциональный резерв кавернозных тел подтверждается данными дуплексного сканирования пенильных артерий [16] и появлением спонтанных эрекций, сохраняющихся даже после отмены препарата [17]. Еще одним свидетельством возможности применения этой группы лекарственных средств для

коррекции вызванных метаболическими расстройствами экстрагенитальных дисфункций является доказанная эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при симптомах нижних мочевых путей у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) [18]. Длительное применение этих лекарственных средств при ДГПЖ в будущем, вероятно, также позволит установить клиническое значение обнаруженной способности ингибиторов ФДЭ-5 тормозить превращение фибробластов в миофибробласты, способствующее прогрессированию этого заболевания [19]. Не исключено, что при дальнейших исследованиях появятся данные, подтверждающие способность ингибиторов ФДЭ-5 вызывать расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря и снизить проявления его гиперактивности [20]. Получены доказательства их эффективности у мужчин с синдромом хронической тазовой боли: они вызывают снижение индекса симптомов хронического простатита, уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей, повышение индекса МИЭФ и качества жизни [21]. Использование ингибиторов ФДЭ-5 в режиме ежедневного приема повышает копулятивную активность мужчин и способствует повышению уровней общего и свободного тестостерона в крови. Экспериментально доказано, что такая терапия сопровождается стимуляцией клеток Лейдига и появлением в них ультраструктурных изменений, свидетельствующих о возросшей способности вырабатывать тестостерон [22]. Известно, что ответ на терапию ингибиторами ФДЭ-5 уменьшается по мере снижения андрогенной насыщенности

организма и заместительная гормональная терапия тестостероном у мужчин с андрогенным дефицитом может не только нормализовать копулятивную функцию, но и увеличить вероятность успешного использования ингибиторов ФДЭ-5 для коррекции ЭД. Выявленные закономерности свидетельствуют не только о синергизме проэректильных эффектов тестостерона и ингибиторов ФДЭ-5, но также, привлекая во внимание значение тестостерона в регуляции углеводного и жирового обмена, открывают перспективы для изучения роли такой комбинированной терапии при метаболических расстройствах. В экспериментах *in vivo* обнаружена способность ингибиторов ФДЭ-5 нейтрализовать повреждающий эффект на эндотелий диеты с высоким содержанием жира, а также усиливать базальную секрецию инсулина [23]. Таким образом, в практике специалистов-урологов появился еще один эффективный и безопасный способ коррекции ЭД различной этиологии – ежедневное применение ингибиторов ФДЭ-5. Этот подход также позволяет получить симптоматический эффект у мужчин с расстройствами мочеиспускания при ДГПЖ. Будущие исследования позволят оценить целесообразность длительного использования ингибиторов ФДЭ-5 при других заболеваниях органов мочевой и мужской половой системы, а также дадут возможность судить о влиянии этой группы препаратов на регуляцию работы других органов и систем организма. Особый интерес при этом представляет изучение ингибиторов ФДЭ-5 длительного действия, после однократного употребления которых эффективная концентрация сохраняется в течение суток. ☺

Литература

1. Hatzimouratidis K., Amar E., Eardley I. et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 5. P. 804–814.
2. Zhao C., Kim S.H., Yang D.Y. et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. № 2. P. 380–387.



3. Paick J.S., Kim S.W., Park Y.K. et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents // J. Sex. Med. 2009. Vol. 6. № 11. P. 3166–3176.
4. Chung B.H., Lee J.Y., Lee S.H. et al. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS // Int. J. Impot. Res. 2009. Vol. 21. № 2. P. 122–128.
5. Porst H., Giuliano F., Glina S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial // Eur. Urol. 2006. Vol. 50. № 2. P. 351–359.
6. Althof S.E., Rubio-Aurioles E., Kingsberg S. et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: including a report of the partners' evaluation // Urology. 2010. Vol. 75. № 6. P. 1358–1363.
7. Aversa A., Caprio M., Rosano G.M., Spera G. Endothelial effects of drugs designed to treat erectile dysfunction // Curr. Pharm. Des. 2008. Vol. 14. № 35. P. 3768–3778.
8. Hatzimouratidis K., Burnett A.L., Hatzichristou D. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application // Eur. Urol. 2009. Vol. 55. № 2. P. 334–347.
9. Ricardi U., Gontero P., Ciammella P. et al. Efficacy and safety of tadalafil 20 mg on demand vs. tadalafil 5 mg once-a-day in the treatment of post-radiotherapy erectile dysfunction in prostate cancer men: a randomized phase II trial // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 8. P. 2851–2859.
10. Reffellmann T., Kloner R.A. Review Cardiovascular effects of phosphodiesterase 5 inhibitors // Curr. Pharm. Des. 2006. Vol. 12. № 27. P. 3485–3494.
11. Lin C.S., Xin Z.C., Lin G., Lue T.F. Review Phosphodiesterases as therapeutic targets // Urology. 2003. Vol. 61. № 4. P. 685–691.
12. Hotston M.R., Jeremy J.Y., Bloor J. et al. Sildenafil inhibits the up-regulation of phosphodiesterase type 5 elicited with nicotine and tumour necrosis factor-alpha in cavernosal vascular smooth muscle cells: mediation by superoxide // BJU Int. 2007. Vol. 99. № 3. P. 612–618.
13. Aversa A., Bruzziches R., Vitale C. et al. Chronic sildenafil in men with diabetes and erectile dysfunction // Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol. 2007. Vol. 3. № 3. P. 451–464.
14. Buvat J., van Ahlen H., Schmitt H. et al. Efficacy and safety of two dosing regimens of tadalafil and patterns of sexual activity in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction: Scheduled use vs. on-demand regimen evaluation (SURE) study in 14 European countries // J. Sex. Med. 2006. Vol. 3. № 3. P. 512–520.
15. Foresta C., Caretta N., Lana A. et al. Relationship between vascular damage degrees and endothelial progenitor cells in patients with erectile dysfunction: effect of vardenafil administration and PDE5 expression in the bone marrow // Eur. Urol. 2007. Vol. 51. № 5. P. 1411–1417.
16. Неймарк А.И., Мельник М.А., Раздорская М.В. Использование препарата Зидена в лечении эректильной дисфункции на фоне стрессиндуцированной артериальной гипертензии у работников локомотивных бригад // Урология. 2011. № 4. С. 25–28.
17. Porst H., Glina S., Ralph D. et al. Durability of response following cessation of tadalafil taken once daily as treatment for erectile dysfunction // J. Sex. Med. 2010. Vol. 7. № 10. P. 3487–3494.
18. Gacci M., Corona G., Salvi M. et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia // Eur. Urol. 2012. Vol. 61. № 5. P. 994–1003.
19. Zenzmaier C., Kern J., Sampson N. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibition reverts prostate fibroblast-to-myofibroblast trans-differentiation // Endocrinology. 2012. Vol. 153. № 11. P. 5546–5555.
20. Oger S., Behr-Roussel D., Gorny D. et al. Combination of alfuzosin and tadalafil exerts an additive relaxant effect on human detrusor and prostatic tissues in vitro // Eur. Urol. 2010. Vol. 57. № 4. P. 699–707.
21. Grimsley S.J., Khan M.H., Jones G.E. Mechanism of Phosphodiesterase 5 inhibitor relief of prostatitis symptoms // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 69. № 1. P. 25–26.
22. Saraiva K.L., Silva A.K., Wanderley M.I. Chronic treatment with sildenafil stimulates Leydig cell and testosterone secretion // Int. J. Exp. Pathol. 2009. Vol. 90. № 4. P. 454–462.
23. Ayala J.E., Bracy D.P., Julien B.M. et al. Chronic treatment with sildenafil improves energy balance and insulin action in high fat-fed conscious mice // Diabetes. 2007. Vol. 56. № 4. P. 1025–1033.

Урология

Long-term phosphodiesterase-5 inhibition: urologic perspectives

I.A. Korneyev

Saint Petersburg Pavlov State Medical University, Department of Urology

Contact person: Igor Alekseyevich Korneyev, iakorneyev@yandex.ru

Numerous studies have demonstrated efficacy of daily administration of phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors for restoration of erectile function; the role of PDE-5 inhibitors is highlighted in the guidelines of the European Association of Urology (EAU). Daily regimen may be used in patients with vasculogenic and neurogenic erectile dysfunction associated with surgery or metabolic disorders as well as for combination therapy of dysuria in benign prostatic hyperplasia.

Key words: erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitors, udenafil