



Тадалафил в лечении эректильной дисфункции

Н.Д. Ахвледиани, И.П. Матюхов

Адрес для переписки: Ника Джумберович Ахвледиани, nikandros@yandex.ru

На примере тадалафила рассматриваются возможности лечения эректильной дисфункции препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Отмечаются такие преимущества тадалафила, как пролонгированное действие, отсутствие зависимости от приема пищи и алкоголя, низкая частота развития побочных явлений, наличие различных дозировок, что позволяет подобрать оптимальную дозу и повышает приверженность к лечению.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, тадалафил

Эректильная дисфункция (ЭД) – неспособность достижения или поддержания эрекции, позволяющей осуществить коитус. Более чем у 67% мужчин ухудшение качества сексуальной жизни происходит по причине нарушений эрекции. Распространенность заболевания коррелирует с возрастом. ЭД выявляется у 40% мужчин в возрасте 40–50 лет, у 57% – в возрасте 50–60 лет и у 70% – старше 60 лет [1]. Ожидается, что к 2025 г. нарушениями эрекции будут страдать более 300 млн мужчин [2]. При определении тактики лечения следует учитывать, что 31,5–44% мужского населения остаются сексуально активными до 80 лет [3]. На сегодняшний день препаратами первой линии терапии ЭД являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), ко-

торые применяются для терапии нарушений эрекции с 1998 г. [4, 5]. При сексуальной стимуляции сначала активируется парасимпатическая нервная система, после чего происходит высвобождение из эндотелия сосудов релаксирующего фактора – оксида азота, который приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата в кавернозной ткани и релаксации стенок приносящих артерий и кавернозных тел. Следствием активного заполнения артериальной кровью пещеристых тел полового члена становится сдавление венул, что позволяет заблокировать отток крови, провоцируя тем самым возникновение эрекции [6]. Важно отметить, что при угнетении внутриклеточной активности ФДЭ-5 даже незначительная активация гуанилатциклазы способна вызвать резкое повышение

концентрации циклического гуанозинмонофосфата внутри клетки. В результате снижается тонус гладкомышечного каркаса кровеносных сосудов с дальнейшим падением артериального давления. Именно поэтому применение нитратов противопоказано при назначении ингибиторов ФДЭ-5. В настоящее время на российском рынке представлены четыре ингибитора ФДЭ-5: силденафил, тадалафил, варденафил и уденафил. Говоря о фармакодинамических свойствах этих препаратов, необходимо отметить селективность их влияния на ФДЭ. Так, силденафил и варденафил обладают схожей селективностью по отношению к ФДЭ-5. Кроме того, они оказывают слабый угнетающий эффект в отношении ФДЭ-1 и 6. Известно, что блокирование ФДЭ-6 может провоцировать нарушения цветоощущения [7]. Воздействие на ФДЭ-1 приводит к возникновению побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В отличие от других препаратов обсуждаемой группы сродство тадалафила к ФДЭ-1 существенно слабее [7]. Доказано, что данный препарат, высокоселективный в отношении ФДЭ-5, в меньшей степени ингибирует ФДЭ-6, что позволяет сводить к минимуму вероятность возникновения побочных явлений, в частности со стороны зрения



[8, 9]. При этом молекула тадалафила обладает высоким сродством к ФДЭ-11, которая найдена в мышечной ткани. По этой причине у пациентов, принимающих тадалафил, чаще встречаются миалгии и боли в спине [10]. Однако ежедневный прием тадалафила в низких дозах (2,5–5 мг) позволяет в три – пять раз снизить частоту и выраженность головной боли, тошноты, головокружений, миалгии, покраснения лица по сравнению с его приемом по требованию в дозе 10–20 мг. Низкий уровень развития побочных эффектов тадалафила обусловлен длительным периодом полувыведения препарата, что позволяет использовать его в невысоких дозах [11]. Ряд исследований выявили отсутствие серьезных побочных явлений на фоне ежедневного приема тадалафила [12, 13]. Кроме этого, было установлено, что на фоне длительного приема тадалафила частота побочных эффектов со временем существенно снижалась [14].

Тадалафил был одобрен для клинического применения в Европе в феврале 2003 г. и с тех пор стал препаратом выбора для большинства мужчин с ЭД [15, 16]. Его эффективность подтверждена результатами большого количества рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. На примере 2102 больных ЭД было доказано, что вероятность осуществления успешной попытки коитуса возрастала на 61 и 72% после приема 10 и 20 мг тадалафила соответственно. Более 80% мужчин отметили улучшение качества эрекции, у 54% показатели Международного индекса эректильной функции (International Index of Erectile Function) соответствовали норме [17].

С. McMahon и соавт. проанализировали результаты лечения мужчин с ЭД. Из 70 мужчин, принимающих тадалафил (20 мг) по требованию, 73% дали ответы, свидетельствующие о существенном улучшении качества эрекции [18]. По данным D. Hatzichristou и соавт., больные, страдающие са-

харным диабетом, также отмечали улучшение эректильной функции на фоне ежедневного приема тадалафила без выраженных изменений уровня гликированного гемоглобина [19].

Помимо достоинств, характерных для всего класса ингибиторов ФДЭ-5, тадалафил обладает рядом уникальных свойств. Его период полувыведения составляет 17,5 часов, что обеспечивает более чем 36-часовое действие лекарственного средства [20]. Такая продолжительность особенно актуальна для молодых пациентов с высокой половой активностью. Ежедневный прием тадалафила (5 мг) позволяет поддерживать терапевтический уровень лекарства в организме мужчины, достаточный для сохранения спонтанности половой жизни и не требующий предварительного планирования полового акта. Установлено, что 79,2% женщин предпочли, чтобы их партнер принимал тадалафил, а не силденафил, ссылаясь на более комфортный подход к сексуальным контактам и близости [21]. Таким образом, спонтанность сексуальной жизни на фоне ежедневной терапии тадалафилем – важный и привлекательный фактор для большинства партнерш мужчин, страдающих расстройствами эрекции. В другом исследовании было показано, что постоянный прием тадалафила 5 мг/сут как эффективный метод лечения ЭД удовлетворял и мужчин, и их половых партнерш [22].

В. Broek и соавт. осуществили комплексный анализ пяти рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, проводившихся в 74 медицинских центрах и включавших 1112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет с разными формами и степенями тяжести ЭД. Больные получали тадалафил в суточной дозе 2,5, 5, 10, 20 мг или плацебо в течение 12 недель. С целью оценки эффективности лечения применялись специализированные опросники: Международный индекс эректильной функции,

Тадалафил в сравнении с другими представителями группы ингибиторов ФДЭ-5 обладает рядом неоспоримых преимуществ. В первую очередь это связано с продолжительностью его действия, обусловленной длительным периодом полувыведения препарата. Постоянная концентрация лекарственного средства в крови позволяет сохранить спонтанность половых контактов

Профиль сексуальных отношений (Sexual Encounter Profile), Вопрос глобальной оценки (Global Assessment Question) «Улучшилась ли Ваша эрекция на фоне лечения в течение последних четырех недель». Среди больных, принимавших тадалафил в дозе 20 мг/сут, нормальная эректильная функция была достигнута в 59% случаев по сравнению с 11% в контрольной группе (оценка по Международному индексу эректильной функции). Доля удачных попыток осуществления полового акта составила 75% в сравнении с 32% в группе плацебо (по Профилю сексуальных отношений). От 73 до 80% коитусов, которые совершались пациентами в промежутке между 30 минутами и 36 часами после приема тадалафила, оказались успешными. Через 12 недель об улучшении эрекции сообщили 81% мужчин из основной группы и только 35% из группы плацебо (Опросник глобальной оценки). Стоит отметить тот факт, что на эффективность тадалафила не оказали существенного влияния ни возраст больных, ни этиология ЭД [23].

При лечении расстройств эрекции тадалафилем 20 мг отмечалось значимое улучшение оргазмической и эякуляторной функций относительно исходного уровня у большинства мужчин. Данные были получены при оценке ре-



В 2018 г. на отечественном рынке появился первый дженерик тадалафила под торговым названием Динамико Лонг (компания «Тева»). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату (Сиалис) и в марте этого года стал доступен в дозировке 20 мг. Динамико Лонг производится из израильской субстанции на родине компании «Тева» – в Израиле, с соблюдением самых современных требований и стандартов качества

результатов 17 плацебоконтролируемых исследований, в которых принял участие 3581 больной ЭД. Установлено, что у 66% мужчин, принимавших тадалафил (5, 10 и 20 мг) на протяжении 12 недель, отмечалось существенное улучшение эякуляторной функции по сравнению с 36% в группе плацебо ($p < 0,001$). У 66% больных ЭД мужчин положительно изменилось и качество оргазма (в группе плацебо – 35%, $p < 0,001$) [24]. Главное преимущество тадалафила, благодаря которому большинство пациентов отдают ему предпочтение, – продолжительность действия [25]. Так, в 45% наблюдений причиной выбора тадалафила была длительность

его действия, а в 37% – эффективность [26]. По данным J.R. Tolra и соавт., 50% мужчин объясняли выбор тадалафила возможностью ведения активной сексуальной жизни на следующий день после приема лекарства [27]. Еще одним преимуществом тадалафила в отличие от силденафила является тот факт, что жирная пища и алкоголь не влияют на его фармакокинетику [22].

Важный показатель эффективности лекарственного средства – приверженность пациента к проводимому лечению. В крупнейшем европейском наблюдательном полугодовом исследовании (EDOS) пациенты, которым был назначен ингибитор ФДЭ-5, могли менять один препарат на другой. 89% пациентов, получавших тадалафил, принимали его до конца исследования. Аналогичный показатель для силденафила и варденафила составил 64%. Прекращая терапию тадалафилом, около 25% позднее возобновляли его прием [28].

В 2018 г. на отечественном рынке появился первый дженерик тадалафила под торговым названием Динамико Лонг (компания «Тева»). Препарат биоэквивалентен оригинальному препарату (Сиалис) [29] и в марте этого года стал доступен в дозировке 20 мг. Динамико Лонг производится из израильской субстанции на родине компании «Тева» – в Израиле, с соблюдением

самых современных требований и стандартов качества [30].

Таким образом, тадалафил в сравнении с другими представителями группы ингибиторов ФДЭ-5 обладает рядом неоспоримых преимуществ. В первую очередь это связано с продолжительностью его действия, обусловленной длительным периодом полувыведения препарата. Постоянная концентрация лекарственного средства в крови позволяет сохранить спонтанность половых контактов, что, безусловно, оказывает положительное влияние на качество жизни и пациентов, и их партнерш. Кроме того, тадалафил представлен в различных дозировках, что предоставляет возможность ежедневного применения препарата, повышает приверженность к лечению при сниженной вероятности возникновения побочных явлений. ☺

Отпускается по рецепту. Предназначено для информирования специалистов здравоохранения. Не предназначено для демонстрации пациентам. Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22 35, www.teva.ru DYNL-RU-00035-DOK-PHARM

Литература

1. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study // J. Urol. 1994. Vol. 151. № 1. P. 54–61.
2. Ayta I.A., McKinlay J.B., Krane R.J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences // BJU Int. 1999. Vol. 84. № 1. P. 50–56.
3. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey' // Int. J. Impot. Res. 2000. Vol. 12. № 6. P. 305–311.
4. McVary K.T. Erectile dysfunction // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 24. P. 2472–2481
5. Локшин К.Л. Сравнительная характеристика силденафила и других ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в лечении больных эректильной дисфункцией (обзор литературы) // РМЖ. 2013. Т. 21. № 18. С. 936–939.
6. Meuleman E.J. Prevalence of erectile dysfunction: need for treatment? // Int. J. Impot. Res. 2002. Vol. 14. Suppl. 1. P. S22–S28.
7. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature // Eur. J. Med. Res. 2002. Vol. 7. № 10. P. 435–446.
8. Coward R.M., Carson C.C. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. Vol. 4. № 6. P. 1315–1330.
9. Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // Int. J. Impot. Res. 2004. Vol. 16. Suppl. 1. P. S11–S14.
10. Taylor J., Baldo O.B., Storey A. et al. Differences in sideeffect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors // BJU Int. 2009. Vol. 103. № 10. P. 1392–1395.



11. *Donatucci C.F., Wong D.G., Giuliano F. et al.* Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 12. P. 3383–3392.
12. *Francis S.H., Morris G.Z., Corbin J.D.* Molecular mechanisms that could contribute to prolonged effectiveness of PDE5 inhibitors to improve erectile function // *Int. J. Impot. Res.* 2008. Vol. 20. № 4. P. 333–342.
13. *Rubio-Aurioles E., Kim E.D., Rosen R.C. et al.* Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. № 5. P. 1314–1323.
14. *Porst H., Rajfer J., Casabé A. et al.* Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 9. P. 2160–2169.
15. *Lue T.F.* Erectile dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 24. P. 1802–1813.
16. *McVary K.T.* Clinical practice. Erectile dysfunction // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 24. P. 2472–2481.
17. *Carson C.C., Rajfer J., Eardley I. et al.* The efficacy and safety of tadalafil: an update // *BJU Int.* 2004. Vol. 93. № 9. P. 1276–1281.
18. *McMahon C.* Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2005. Vol. 2. № 3. P. 415–425.
19. *Hatzichristou D., Gambla M., Rubio-Aurioles E. et al.* Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction // *Diabet. Med.* 2008. Vol. 25. № 2. P. 138–146.
20. *Wrishko R., Sorsaburu S., Wong D. et al.* Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil // *J. Sex. Med.* 2009. Vol. 6. № 7. P. 2039–2048.
21. *Conaglen H.M., Conaglen J.V.* Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: the partners' preference study // *J. Sex. Med.* 2008. Vol. 5. № 5. P. 1198–1207.
22. *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.
23. *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. Urol.* 2002. Vol. 168. № 4. Pt. 1. P. 1332–1336.
24. *Paduch D.A., Bolyakov A., Polzer P.K., Watts S.D.* Effects of 12 weeks of tadalafil treatment on ejaculatory and orgasmic dysfunction and sexual satisfaction in patients with mild to severe erectile dysfunction: integrated analysis of 17 placebo-controlled studies // *BJU Int.* 2013. Vol. 111. № 2. P. 334–343.
25. *Von Keitz A., Rajfer J., Segal S. et al.* A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45. № 4. P. 499–507.
26. *Lee J., Pommerville P., Brock G. et al.* Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian 'Treatment of Erectile Dysfunction' observational study // *BJU Int.* 2006. Vol. 98. № 3. P. 623–629.
27. *Tolra J.R., Campana J.M., Ciutat L.F., Miranda E.F.* Prospective, randomized, open-label, fixed-dose, crossover study to establish preference of patients with erectile dysfunction after taking the three PDE-5 inhibitors // *J. Sex. Med.* 2006. Vol. 3. № 5. P. 901–909.
28. *Hatzichristou D., Haro J.M., Martin-Morales A. et al.* Patterns of switching phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results from the Erectile Dysfunction Observational Study // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. Vol. 61. № 11. P. 1850–1862.
29. Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9d87922e-7710-4b5b-a490-ea44b0d31737&t.
30. Завод «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд» (Кфар Саба, Израиль), на котором производится препарат Динамико Лонг, сертифицирован по стандарту GMP, устанавливающему требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения. Сертификат GMP-00491/18/IL от 31.01.2018.

Урология

Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction

N.D. Akhvlediani, I.P. Matyukhov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Nika Dzhumberovich Akhvlediani, nikandros@yandex.ru

On the example of tadalafil, the possibilities of erectile dysfunction treatment with drugs of the group of phosphodiesterase inhibitors 5 type are discussed. Noticed such advantages of tadalafil as prolonged action, no dependence on food and alcohol, low incidence of side effects development, the presence of different dosages, allowing choosing the optimal dose which increases adherence to treatment.

Key words: *erectile dysfunction, phosphodiesterase inhibitors type 5, tadalafil*