



Возможности варденафила в терапии эректильной дисфункции у больных после ТУР гиперплазии простаты

Д.м.н., проф. Ю.Г. АЛЯЕВ, д.м.н., проф. Л.М. РАПОПОРТ,
д.м.н. Д.Г. ЦАРИЧЕНКО, к.м.н. С.В. СТОЙЛОВ,
Т.М. ГАНЖА, Ю.Л. РАПОПОРТ

Эректильная дисфункция является одним из наиболее значимых осложнений трансуретральной электрорезекции гиперплазии простаты. Препаратами первой линии, применяемыми для коррекции дисфункции и улучшения качества жизни пациентов, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа. Было проведено сравнительное исследование эффективности варденафила (Левитра) в восстановлении эректильной функции.

Введение

Наиболее распространенным заболеванием мужчин пожилого возраста помимо сердечно-сосудистых заболеваний является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) [28]. Данные российских исследователей подтверждают мировые тенденции к постепенному увеличению частоты заболеваемости ДГПЖ с 11,3% в возрасте 40–49 лет до 81,4% к 80 годам [7]. Очевидна хронологическая коморбидность заболевания с эректильной дисфункцией (ЭД), частота встречаемости которой в возрасте от 40 до 70 лет достигает 52% [16]. ДГПЖ, сопровождающаяся симптомами заболеваний нижних мочевых

путей, в сочетании с ЭД негативно влияет на сексуальную жизнь мужчины, значительно снижая качество его жизни. Препаратами выбора с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении симптомов гиперплазии простаты являются селективные альфа-1-адреноблокаторы. Применение их в сочетании с ингибиторами ФДЭ-5 позволяет добиться уменьшения ирритативной симптоматики и улучшения эректильной функции [22]. Более того, отмечено, что монотерапия ингибиторами ФДЭ-5 приводит к уменьшению выраженности ирритативных симптомов, хотя и не влияет на уродинамические показатели [15, 24]. Несмотря на

очевидные успехи консервативной терапии гиперплазии простаты, около трети больных подвергаются оперативному лечению. Оперативное пособие в объеме трансуретральной электрорезекции (ТУР) по-прежнему остается «золотым стандартом» в лечении гиперплазии простаты [19, 21]. Целью ТУР простаты является не только восстановление адекватного мочеиспускания, но и улучшение качества жизни больных [3]. Большое значение придается сексуальной активности, которая сохраняется после операции у 84% пациентов старших возрастных групп [6, 7]. По данным разных авторов, частота нарушений эрекции после трансуретрального удаления гиперплазии предстательной железы достигает от 16–20% до 30–40% [4, 6, 8, 9, 10, 13, 27]. Для мужчин пожилого возраста, которые составляют большинство больных, подвергающихся трансуретральным вмешательствам, понятие «качество жизни» включает не только качество мочеиспускания, но и способность к полноценной сексуальной жизни, поэтому возникновение или прогрессирование ЭД после операции является социально значимым



осложнением трансуретральных пособий. В связи с этим высокая частота послеоперационной ЭД требует от врачей и исследователей поиска вариантов решения этой проблемы.

В 1984 г. Т. Lue и соавт. одними из первых высказали предположение о нейроанатомических причинах ЭД после ТУР простаты. По мнению авторов, существуют общие механизмы патогенеза ЭД после трансуретральных операций и радикальной простатэктомии. Развитие осложнения может быть связано с повреждением кавернозных нервов, проходящих по заднелатеральным поверхностям анатомической капсулы предстательной железы в процессе операции [17]. В 1989 г. Н. Padma-Nathan и R. Krane предположили возможность проникновения ирригационных растворов, используемых при монополярной ТУР простаты, через микроперфорации анатомической капсулы железы в окружающую клетчатку, с последующим развитием асептического воспаления вегетативных нервных структур. Не исключается также возможность воздействия активного электрода на кавернозные нервы [20]. В 1997 г. аналогичный опыт продемонстрировали S. Vierl и соавт., установив, что перфорация заднелатеральной поверхности простаты (в проекции кавернозных нервов – на 5 и 7 часах условного циферблата) наиболее часто (в 74%) приводит к ЭД, в то время как нарушение целостности капсулы в проекции от 10 до 2 часов снижает потенцию значительно реже (в 2% случаев). Представляется логичным, что вероятность нарушений эрекции коррелирует с уменьшением объема оперируемой железы из-за повышения риска перфорации капсулы простаты [12]. В 2005 г. Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров и соавт. заявили, что в большинстве наблюдений физического поражения кавернозных нервов во время традиционных трансуретральных вмешательств не происходит: нарушение вегетативной иннервации после операций может быть связано с

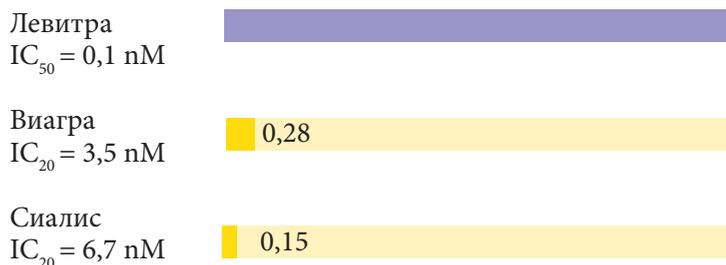


Рис. 1. Сравнение *in vitro* $1/IC_{50}$ ингибиторов ФДЭ-5

реакцией нервных волокон пещеристых тел на электрический ток, проходящий через них от активного электрода к пассивному. При этом установлена прямая взаимосвязь послеоперационной ЭД с применяемой мощностью электрического воздействия [2]. В 1995 г. R. Tscholl и соавт. связали спонтанное восстановление эрекции с нарушением функции кавернозных нервов, а не физическим их повреждением. Спустя 3 месяца после ТУР ДППЖ была отмечена нормализация результатов теста ночных пенильных тумесценций у 26 из 34 пациентов с послеоперационными нарушениями эрекции, что соотносилось с клиническим восстановлением половой функции [26]. Также в 1998 г. М. Уруг и соавт. описывают самопроизвольный регресс ЭД, инициированной электровапоризацией простаты. По данным исследователей, частота нарушений эрекции спустя 3 и 6 месяцев составила 29 и 21% соответственно [27]. Лечение ЭД любой этиологии должно строиться на унифицированном ступенчатом подходе, который подразумевает применение в первой линии терапии ингибиторов ФДЭ-5. При их неэффективности назначают интракавернозную терапию вазоактивными средствами, а в случае отсутствия ответа на лечение – сосудистые операции или протезирование полового члена [18]. В 2005 г. Ю.Г. Аляевым и соавт. проведена оценка обоснованности ступенчатого лечения ЭД после трансуретрального удаления гиперплазии простаты. Авторами было отмечено, что при терапии «по потребности» ингибитором ФДЭ-5 (варденафил)

хорошего эффекта удается достичь лишь при использовании максимальных дозировок, что, несомненно, обусловлено нарушением функции кавернозных нервов в результате проведенной операции. После 2 месяцев подобного лечения при периодичности приема варденафила от 2 до 3 раз в неделю происходит полное восстановление эректильной функции, и пациенты могут продолжать половую жизнь без препаратов, стимулирующих эрекцию. При непереносимости терапии ингибиторами ФДЭ-5 не менее эффективными оказываются интракавернозные инъекции простагландина E1. Однако инвазивность указанного способа, а также риск возникновения приапизма не позволяют широко

В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) являются препаратами первой линии в терапии ЭД. Их эффект основан на селективном ингибировании ФДЭ-5, которая катализирует деградацию циклического гуанозин-монофосфата.

его рекомендовать. Следует отметить, что при использовании ступенчатого подхода ни у одного пациента не потребовалось применения оперативного метода коррекции эректильных нарушений [1].



В настоящее время ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) являются препаратами первой линии в терапии ЭД. Их эффект основан на селективном ингибировании ФДЭ-5, которая катализирует деградацию циклического гуанозин-монофосфата. К этой группе препаратов относятся силденафил, варденафил, тадалафил и уденафил. Их эффективность в восстановлении способности проведения полового акта при ЭД составляет 82–85% [14, 25, 29]. Одним из последних разработанных препаратов явля-

Одним из последних разработанных препаратов является варденафил (Левитра, Bayer Schering Pharma, Германия), новый селективный ингибитор ФДЭ-5. Высокая избирательность Левитры к ФДЭ-5 создает благоприятный профиль безопасности и переносимости.

ется варденафил (Левитра, Bayer Schering Pharma, Германия), новый селективный ингибитор ФДЭ-5. Левитра начинает действовать быстро – через 10 минут (через 25 минут у большинства мужчин), действие препарата продолжается 8–12 часов, что обеспечивает полноценные сексуальные отношения. Левитру можно принимать независимо от приема пищи, алкоголя. Левитра в 10 раз более активна, чем Виагра, и в 13 раз более активна, чем Сиалис (рис. 1). Высокая избирательность Левитры к ФДЭ-5 создает благоприятный профиль безопасности и переносимости. После оперативного лечения ингибиторы ФДЭ-5 применяются «по необходимости» (перед половым актом) либо ежедневно в стандартных или малых дозах на ночь [11]. С профилактической целью эти препараты используются ежедневно в стандартной или малой дозе, начиная с раннего послеоперационного периода.

Материалы и методы

В клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с 2007 по 2010 г. было выполнено 468 ТУР гиперплазии простаты. У 75 пациентов (16,03%) отмечено возникновение ЭД либо ее прогрессирование. В нашем исследовании мы изучали эффективность и безопасность перорального приема препарата Левитра (варденафил) пациентами с ЭД после ТУР гиперплазии простаты. В исследование было включено 40 больных с нормальной ЭФ до операции. 20 пациентов принимали варденафил в дозе 10 мг «по необходимости», а 20 получали его в дозе 10 мг на ночь ежедневно на протяжении 90 дней. Оценка эректильных нарушений проводилась спустя 3 месяца после операции. Обязательным условием для включения в исследуемые группы была минимальная дизурия, отсутствие лабораторных признаков гнойно-воспалительного процесса, адекватность восстановления мочеиспускания.

Средний возраст больных составил 64,2 года (от 51 до 74 лет). У всех пациентов диагноз был установлен на основании данных обследования, включающего в себя исследование крови на простатический специфический антиген (ПСА) и его фракцию, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) простаты, пальцевое ректальное исследование простаты, результаты гистологического исследования ткани простаты, полученной в ходе операции. Уровень ПСА не превышал 4,0 нг/мл. По данным гистологического исследования была выявлена гиперплазия простаты с различным сочетанием железистого, мышечного и фиброзного компонентов, явлениями хронического воспаления, ПИН низкой степени. На дооперационном этапе все пациенты исследуемой группы вели сексуальную жизнь. Для оценки качества эректильной функции до операции использовалось анкетирование по шкале IIEF (Международная шкала оценки половой функции) и SEP (Профиль сексуальных отноше-

ний), а также исследование ночных спонтанных тумесценций при помощи аппарата RigiScan, фармакодоплерография, электромиографическое исследование. В послеоперационном периоде в сроки от 6 до 12 месяцев пациентам проводилось повторное анкетирование (IIEF, SEP), RigiScan-мониторинг, а также фармакодоплерография по стандартной методике с интракавернозным введением Каверджета 20 мкг на аппарате Logic 700. Для оценки автономной иннервации кавернозной ткани проводилось электромиографическое исследование на аппарате Duet multi P. Для исключения признаков инфравезикальной обструкции через 4–5 недель после операции всем больным проводились урофлоуметрия, ультразвуковое исследование простаты, определялось количество остаточной мочи. В исследовании не участвовали пациенты с тяжелым сахарным диабетом или диабетической ретинопатией, почечной и печеночной недостаточностью, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе, принимающие донаторы азота (нитраты), диуретики, H₂-блокаторы. Из сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечалась артериальная гипертензия, поддававшаяся медикаментозной коррекции. Из других методов лечения ЭД по необходимости применялись интракавернозные инъекции препарата Каверджет. В ходе исследования не рекомендовалось принимать эритромицин, циметидин, кетоконазол, индинавир, грейпфрутовый сок в целях минимизирования побочных реакций.

Критерии оценки эффективности

Первичную эффективность препарата оценивали по Международному индексу оценки эректильной функции (IIEF – International Index of Erectile Dysfunction) путем сравнения суммы ответов на вопросы 1–5 и 15 до и после 12-недельного курса лечения варденафилом. Вторичную эффективность оценивали



по сравнительному анализу ответов на вопрос 3 из опросника IIEF («При попытке полового контакта как часто эрекция была достаточна для пенетрации?») и вопрос 4 («Во время полового контакта как часто вы были способны поддерживать эрекцию после пенетрации?»). В дополнение к вышеперечисленному оценивались ответы на вопросы анкеты SEP: SEP Q2 – «Удалось ли вам ввести половой член во влагалище?» и SEP Q3 – «Сохранялась ли эрекция достаточно долго для того, чтобы считать половой акт удовлетворительным?» после каждого приема варденафила.

Оценка первичной эффективности

Анализ показателей IIEF как в ходе исследования, так и в конце его показал статистически достоверное ($p < 0,0001$) их улучшение в обеих группах пациентов;

Левитра начинает действовать быстро – через 10 минут (через 25 минут у большинства мужчин), действие препарата продолжается 8–12 часов, что обеспечивает полноценные сексуальные отношения. Левитру можно принимать независимо от приема пищи, алкоголя.

однако в группе приема препарата «по требованию» степень и скорость улучшения показателей оказались менее значимыми. После 12-недельного курса лечения варденафилом изменения по шкале IIEF по сравнению с исходными данными составили $9,93 \pm 0,49$ в группе, принимавшей 10 мг варденафила ежедневно, что было достоверно выше, чем в группе приема препарата «по необходимости» – $4,23 \pm 0,57$ ($p < 0,0001$). Средние итоговые суммарные баллы по шкале IIEF достигли 18,2 в группе приема

препарата «по необходимости» и 25,2 – в группе ежедневного приема варденафила 10 мг. У 60 % пациентов, принимавших варденафил «по необходимости», и 90% больных в группе ежедневного приема общий балл по шкале IIEF превысил 21.

Оценка вторичной эффективности

Динамика средних баллов по каждому вопросу IIEF и средние различия по сравнению с исходными уровнями продемонстрировали достоверное ($p < 0,0001$) улучшение в группе пациентов, принимавших варденафил ежедневно, в отличие от группы пациентов, принимавшей препарат «по необходимости». Также достоверно улучшились показатели по вопросам Q3 и Q4 опросника SEP. При сравнении средних значений показателей SEP Q3 и SEP Q4 после операции с данными, полученными на фоне терапии, в группе ежедневного приема разница составила 2,1 для Q3 и 2,7 для Q4, по сравнению с 1,4 для Q3 и 1,5 для Q4 в группе пациентов, принимавших варденафил «по необходимости». При оценке показателей SEP Q2 и SEP Q3 также были получены достоверные улучшения в группе, принимавшей варденафил 10 мг ежедневно. Успешной пенетрации после приема варденафила «по необходимости» достигли 70% пациентов, а в группе больных, принимавших препарат ежедневно, – 90%. Пациенты, способные поддержать эрекцию до наступления оргазма, составили 60% среди принимавших варденафил «по необходимости», а среди пациентов, получавших 10 мг варденафила ежедневно, – 85%. Нормальных итоговых показателей суммарного балла шкалы IIEF (≥ 26) удалось достичь у 70% пациентов, принимавших 10 мг варденафила ежедневно, и у 40% пациентов, принимавших варденафил «по необходимости». К моменту настоящей оценки результатов, не более чем через 56 недель после ТУР гиперплазии простаты, 14 (70%) из 20 пациентов, полу-

чавших варденафил 10 мг ежедневно, отметили возвращение спонтанных эрекций. Среди 20 пациентов, принимавших варденафил «по необходимости», 8 (40%) отметили схожий эффект ($p = 0,015$). Измерение ночной тумесценции соответствовало этим данным. Тумесценция была также достаточной для интродукции полового члена и достаточно длительной для проведения полового акта.

Безопасность

В целом варденафил показал хорошие результаты по безопасности и толерантности. Большинство нежелательных реакций были слабо выражены и заключались в покраснении лица, заложенности носа и – изредка – головных болях. Мышечных болей и нарушений цветовосприятия, как при приеме силденафила, отмечено не было. В отличие от тадалафила, при приеме варденафила не наблюдалось случаев миалгии. Лабораторные анализы, ЭКГ, уровень артериального давления не показали статистически достоверных различий между разными группами.

Выводы

Изложенные выше данные коррелируют с результатами, полученными в ходе экспериментов *in vitro*, подтверждающими хорошие фармакокинетические свойства и высокую селективность варденафила к ФДЭ-5 рецепторам. Фиксированные дозы препарата и лимитированная длительность приема явились ограничениями данного исследования. Необходимы более длительные мультицентровые исследования с участием больших групп пациентов и применением различных дозировок препарата. Тем не менее нельзя отвергать очевидную эффективность и безопасность препарата варденафил (Левитра) при ежедневном приеме в дозе 10 мг как элемента пенильной реабилитации в лечении эректильной дисфункции после монополярной трансуретральной электрорезекции гиперплазии простаты. ●