



Левитра: многогранность действия, перспективы применения

Д.м.н., проф. А.Л. ВЕРТКИН, д.м.н., проф. Л.Ю. МОРГУНОВ,
к.м.н. Е.И. ЗВЯГИНЦЕВА

Варденафил (Левитра) – ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), традиционно используемый для лечения эректильной дисфункции (ЭД). Применение Левитры при сопутствующей кардиоваскулярной патологии, а также в комбинированной терапии ЭД безопасно, однако изучено не в полной мере. Перспективы применения Левитры при лечении различных соматических заболеваний достаточно широки.

Эректильная дисфункция встречается достаточно часто; ее распространенность в популяции зависит от возраста мужчин. Нарушения эрекции у мужчин в 30-летнем возрасте выявляются почти в 16% случаев, в 40 лет они достигают 39%, в 50 лет – 67%, а в 70 лет – уже 83%. Этиология расстройств эрекции разнообразна и многофакторна, но преобладают, как правило, органические формы [1].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, внедренные в практику с 1996 г., произвели революцию в терапии ЭД. Изначально разработанные для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), эти препараты, как оказалось, улучшают эректильную функцию, и поэтому в дальнейшем их стали использовать именно в таком качестве. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 основан на блокаде гидролиза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), в результате чего концентрация цГМФ растет и происходит активация

цГМФ-зависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием ионных каналов. Как следствие, снижается концентрация кальция в гладкомышечных сосудистых клетках, что приводит к их релаксации. Ингибиторы ФДЭ-5 способствуют развитию эрекции под действием эндогенного оксида азота (NO), который выделяется из нервных окончаний и эндотелиальных клеток, стимулируя синтез цГМФ с помощью фермента гуанилатциклазы. Расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артерий и синусов кавернозных тел, что обеспечивает необходимый для эрекции приток артериальной крови [2].

Левитра (варденафил) – ингибитор ФДЭ-5, более мощный и селективный, чем силденафил, быстро всасывается после приема внутрь, и ее эффект начинается уже через 15–25 мин и продолжается до 8–12 ч, в отличие от Виагры, действующей около 4 ч. Таким образом, пациент не зависит от времени приема Ле-

витры, поскольку она обладает длительным эффектом действия.

Плейотропный эффект Левитры позволяет использовать ее для терапии не только ЭД, но и других заболеваний. К сожалению, существует крайне мало данных о долгосрочном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и их влиянии на различные органы и системы. Воздействие варденафила на эректильную функцию изучено достаточно хорошо. Безопасность и эффективность варденафила в реальной клинической практике были подтверждены, в частности, международным открытым проспективным исследованием с участием почти 74 тыс. мужчин из 47 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Латинской Америки. Мужчины с ЭД различной степени тяжести страдали артериальной гипертензией (АГ) (32,0%), сахарным диабетом (СД) (22,1%), нарушениями липидного обмена (14,6%) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (42,2%). Доля пациентов, принимавших варденафил, была достаточно высока, независимо от степени ЭД. Улучшение эректильной функции отметили 97% пациентов с легкой ЭД, 96,2% – с умеренной и 85,5% – с тяжелой. Улучшение происходило при любой имеющейся сопутствующей патологии. Более 90% пациентов сообщили, что довольны или очень довольны эффективностью варденафила, и заявили о своем намерении продолжать его прием



после окончания исследования. Эти данные свидетельствуют об эффективности варденафила при лечении ЭД в реальных условиях; он может использоваться в качестве препарата первого выбора в терапии ЭД у пациентов с имеющейся соматической патологией [3].

У пациентов с различными формами ЭД чрезвычайно распространены факторы сердечно-сосудистого риска. ЭД связана с широким спектром заболеваний, имеющих общую сосудистую основу. Основным механизмом ЭД в большинстве случаев является эндотелиальная дисфункция, то есть недостаточная вазодилатация в ответ на эндотелий-зависимые стимулы всей сосудистой сети и артерий полового члена. Из-за столь тесной связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо оценить, могут ли пациенты с ЭД страдать от сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ или ишемию миокарда. С другой стороны, необходимо решить, не увеличивает ли стимуляция сексуальной активности сердечно-сосудистые риски у больных, нуждающихся в лечении ЭД. Следует учитывать, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (в частности АГ), могут ухудшить сексуальную функцию. Лечение АГ при этом не следует прекращать, поскольку она сама по себе может сказываться на половой функции. Таким образом, необходимо применять альтернативные антигипертензивные режимы с учетом индивидуальных особенностей пациента и минимальным побочным влиянием на сексуальную функцию. Необходимо также помнить, что ингибиторы ФДЭ-5, например варденафил, хорошо сочетаются с антигипертензивной терапией и, как правило, хорошо переносятся даже при снижении артериального давления (АД) до 90/60 мм рт. ст. [4].

ЭД часто связана не только с сердечно-сосудистой патологией, но и СД, дислипидемией, ожирением, депрессией, хронической обструктивной болезнью легких и заболеваниями нижних мочевых путей.

Некоторые из вышеуказанных сопутствующих заболеваний могут быть основной причиной ЭД. ЭД служит чувствительным индикатором сердечной недостаточности и ранним маркером ИБС, среди пациентов с ИБС частота ЭД достигает 75% [1]. Кроме того, ЭД может служить маркером различных заболеваний, включая АГ и СД. В связи с этим следует проводить тщательное медицинское обследование пациентов с ЭД, чтобы как можно раньше выявить и начать лечение сопутствующих заболеваний. И наоборот, пациенты с сердечно-сосудистой патологией, СД, ожирением, депрессией могут иметь недиагностированную ЭД, своевременное выявление которой позволяет не только вовремя устранить любые проблемы эрекции, но и начать необходимое лечение основного заболевания.

Высокая коморбидность ЭД обусловила необходимость проведения исследований, посвященных изучению действия Левитры на различные органы и системы. В первую очередь изучалось воздействие варденафила на АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и электрофизиологию сердца. ЭД напрямую связана с факторами риска сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. Учитывая потенциальный риск, связанный с сексуальной активностью у больных с ИБС, на 1-й Принстонской конференции были разработаны основные принципы оценки и ведения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЭД. Эти принципы были обновлены на 2-й Принстонской конференции (2006), где учитывались современные данные об эффектах новых ингибиторов ФДЭ-5, в частности варденафила. Согласно решениям конференции, сексуальная активность безопасна для большинства пациентов с ИБС, хотя всегда необходимо тщательно оценивать наличие кардиальных факторов риска (например, ожирения, АГ, гиперлипидемии). Одновременно было рекомендовано рассмотреть вопрос о возможной замене нитратов варденафилом

при лечении острого коронарного синдрома [5]. Таким образом, ИБС не является противопоказанием для применения варденафила. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) расценивает ингибиторы ФДЭ-5 как эффективное средство лечения некоторых сердечно-сосудистых и сосудистых легочных заболеваний. Ингибиторы ФДЭ-5, как оказалось, обладают протективным действием на миокард, препятствуя его гипертрофии, тормозя апоптоз и повышая толерантность к ишемии. Ингибиторы ФДЭ-5 с успехом применяют и для лечения идиопатической легочной гипертензии [6]. Варденафил обладает существенным потенциалом для расширения показаний к применению. Имеющиеся данные демонстрируют, что терапевтический потенциал варденафила распространяется на миокард, коронарные и периферические артерии, механизмы воспаления, окислительного стресса, тромбоза, фиброза, а также процессы восстановления у неврологических пациентов. Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 возможно использовать у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС [7].

Мощный кардиопротективный эффект варденафила был продемонстрирован в эксперименте на собаках с инфарктом миокарда (ИМ), а также во время реперфузии в условиях экстракорпорального кровообращения. Предварительное введение варденафила привело к значительно более высокому росту уровня цГМФ и содержанию аденозинтрифосфата при ИМ и в условиях искусственного кровообращения, лучшему ремоделированию левого и правого желудочков сердца, то есть существенно улучшало эндотелиальную функцию миокарда. Кардиопротективный эффект препарата открывает новые терапевтические возможности в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [8].

Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают сердечный выброс, усиливают и продлевают гемодинамические эффекты оксида азота у больных



с хронической застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время изучают возможные положительные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с ИМ и эндотелиальной дисфункцией как *in vitro*, так и в клинике [9].

Известно, что у пациентов с гипертонической болезнью ЭД встречается особенно часто. Из-за возможных потенцирующих эффектов гипотензивных средств препараты для лечения ЭД таким пациентам, как правило, назначают неохотно. Однако широкомасштабные клинические испытания варденафила показали, что он улучшает эректильную функцию у мужчин с гипертонией и его применение в таких случаях практически не влияет на уровень АД и сердечно-сосудистую систему [10].

Ингибиторы ФДЭ-5 слабо изменяют давление заклинивания в легочных капиллярах, а также систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). В состоянии покоя они уменьшают АД в среднем на 9/8 мм рт. ст., в ряде случаев на 12/5 мм рт. ст., однако ни о каких клинически значимых побочных эффектах не сообщалось. Не было отмечено неблагоприятных эффектов варденафила у больных с ишемией миокарда при физической нагрузке, и был выявлен его антиангинальный эффект (возрастание времени между приступами стенокардии). Эти данные подтверждают безопасность ингибиторов ФДЭ-5 у больных с хронической ИБС, а также их эффективное протективное воздействие на эндотелий сосудов [11].

Дислипидемия часто сопутствует ЭД, но информация о том, насколько она препятствует терапии ЭД, крайне скудна. М. Miner и соавт. [12] в течение 12 недель применяли варденафил (для лечения ЭД) у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих повышенный уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Часть пациентов получали статины; вторую, контрольную, группу составили мужчины с нарушениями липидного спектра, которые не получали соответствующего лечения. Варденафил оказался

эффективным у мужчин с дислипидемией независимо от терапии статинами. ЭД обычно регистрируется у больных СД. Левитра у таких пациентов явно улучшала эректильную функцию.

Результаты 8 рандомизированных контролируемых исследований, в которых принимали участие в общей сложности 976 мужчин с СД, подтвердили эффективность и безопасность терапии ЭД в этих случаях. Не было отмечено ни одного летального исхода, а неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты наблюдали лишь в одном исследовании. Достаточно редко отмечались побочные эффекты терапии: головная боль, диспепсия, миалгия, нарушение зрения и боли в спине (в порядке убывания частоты). Таким образом, были получены убедительные доказательства эффективности и безопасности ингибиторов ФДЭ-5 при СД [13].

Преимущества варденафила были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом перекрестном клиническом исследовании у мужчин с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ЭД, СД, АГ и/или гиперлипидемия. Оценивались предпочтения пациентов в отношении варденафила и силденафила; 530 мужчин получали варденафил в дозе 20 мг в течение 4 недель, а 527 – силденафил в дозе 50 мг 2 раза в день. Оценка эффективности каждого периода лечения включала определение эректильной (расчет международного индекса эректильной функции – МИЭФ) и сексуальной функций, на протяжении всего исследования собирались данные о неблагоприятных событиях. Варденафил в большей степени восстанавливал эректильную функцию, чем силденафил. Пациенты, принимающие варденафил, также чаще сообщали об улучшении сексуальной функции, оцениваемой по различным шкалам [14].

Варденафил избирательно ингибирует ФДЭ-5 в сосудистой и гладкомышечной тканях, а также в тромбоцитах. Действие препарата в таких тканях определяет успешность его терапевтического

применения у пациентов с легочной гипертензией. Подавляя ФДЭ-5 в сосудистой сети легких, варденафил расширяет кровеносные сосуды и снижает легочное сосудистое давление. Кроме того, при сочетании с ингибиторами простагландин ингибиторы ФДЭ-5 уменьшают давление в легочной артерии. Проведенные исследования показали, что под влиянием ингибиторов ФДЭ-5 происходит мягкое снижение АД, увеличивается сердечный индекс и коронарный кровоток у животных и человека [15].

Долгосрочные эффекты варденафила при стойкой легочной гипертензии изучены недостаточно. К. Aizawa и соавт. [16] наблюдали 5 пациентов, получавших варденафил по поводу легочной гипертензии. Один пациент страдал первичной легочной гипертензией, 2 – рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, 1 – синдромом Эйзенменгера (дефектом межжелудочковой перегородки) и 1 – вторичной легочной гипертензией (после операции закрытия дефекта межжелудочковой перегородки). При приеме 5 мг варденафила значительно снизились легочное сосудистое и системное сосудистое сопротивление, одновременно увеличился сердечный выброс. При приеме поддерживающей дозы варденафила (от 10 до 15 мг) в течение 3 месяцев значительно уменьшились системное сосудистое сопротивление и уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме. Это исследование подтвердило безопасность и эффективность длительной терапии варденафилом при легочной гипертензии.

Накопленные данные показывают, что терапевтический потенциал варденафила распространяется на сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, кожные заболевания и патологию нервной системы. Препарат можно с успехом применять при множестве патологических состояний, таких как синдром Рейно, портальная гипертензия и инсульт. В исследовании, в котором изучалось влияние варденафила на портальную гемодинамику, приняли участие 18 пациентов с циррозом



печени и 18 здоровых добровольцев. После приема 10 мг варденафила проводилась доплерометрия внутрипеченочного кровотока; АД и ЧСС измеряли непосредственно перед исследованием, через 1 и 48 ч после приема препарата. У 5 пациентов инвазивно измеряли давление в печеночных венах. Кровоток в воротной вене возрос в среднем на 26%; также отмечено увеличение индекса сопротивления в печеночной артерии и достоверное снижение градиента венозного внутрипеченочного давления. Системное АД снизилось незначительно. Таким образом, варденафил увеличивает внутрипеченочный кровоток и снижает давление в воротной вене, что открывает новые возможности лечения портальной гипертензии [17].

Лечение пациентов с дисфункцией сфинктера Одди направлено на уменьшение сопротивления оттока желчи и панкреатического сока. Варденафил, ингибируя ФДЭ-5, снижает уровень цГМФ, что приводит к расслаблению гладкой мышцы сфинктера. Проспективное исследование, в котором приняли участие 20 пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, продемонстрировало снижение базального давления в сфинктере с 59,5 до 26,9 мм рт. ст. после введения 10 мг варденафила; средняя амплитуда при этом снизилась со 132,2 до 66,2 мм рт. ст. Таким образом, варденафил может с успехом применяться у пациентов с холестазом [18].

Клинические данные показывают, что помимо воздействия на эректильную функцию варденафил влияет на тонус сосудов легких, сердца и других тканей, а также улучшает симптомы доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Учитывая возможность широкого применения ингибиторов ФДЭ-5, важно оценить их взаимодействие с другими лекарственными средствами. Обзор литературы, посвященной этой проблеме, показал, что использование нитратов остается единственным противопоказанием для применения любых ингибиторов ФДЭ-5. Варденафил не рекомендуется и пациентам,

принимающим антиаритмики типа 1А (хинидин и прокаинамид) или типа 3 (соталол, амиодарон). В отличие от ранних сообщений, недавние исследования показали допустимость сочетанного применения α -адреноблокаторов и варденафила. Меры предосторожности следует соблюдать и при сочетанном применении антиретровирусных ингибиторов протеаз и антибиотиков-макролидов.

Однако следует помнить, что статины и тестостерон действуют синергично с ингибиторами ФДЭ-5 на сексуальную активность [19]. Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое перекрестное исследование, посвященное влиянию комплексной терапии доксазозином и 10 мг варденафила на гемодинамический статус больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ЭД, показало отсутствие клинически значимой гипотонии или иных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: 37 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ЭД получали доксазозин в дозах 4 и 8 мг соответственно. Сочетание доксазозина и варденафила привело к снижению максимального САД в положении стоя в среднем на 6,18 мм рт. ст. (95% ДИ 12,02–0,33, $p = 0,039$); только у 1 пациента САД бессимптомно снизилось до 85 мм рт. ст. [20].

Поскольку ингибиторы ФДЭ-5 относятся к мягким вазодилаторам, сочетанный их прием пациентами с АГ, получающими β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция, диуретики, приводит, как правило, к незначительному дополнительному снижению АД без существенного увеличения побочных эффектов. У некоторых пациентов развивается ортостатическая гипотензия, когда ингибиторы ФДЭ-5 используют в сочетании с α -блокаторами (обычно у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы). Некоторые исследования показывают, что взаимодействие

переносится лучше при длительном приеме α -адреноблокаторов. Таким образом, правильное использование сочетанной терапии гипотензивными препаратами и варденафилом высокоэффективно и безопасно [21].

Ингибиторы ФДЭ-5 не всегда эффективны в лечении ЭД у пожилых мужчин. Причиной этого является возрастной дефицит андрогенов; сниженный уровень тестостерона отмечается у 32–35% мужчин с ЭД. Монотерапия препаратами тестостерона при ЭД улучшает эрекцию лишь в 40–60% случаев [22]. Хотя Левитра и является мощным средством сексуальной адаптации мужчин с ЭД, от 20 до 50% пациентов отмечают недостаточно хорошие результаты от монотерапии данным препаратом. Эрекция значительно улучшается при комбинированном применении варденафила и тестостерона. Применение тестостерона в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 может улучшить эрекцию у 80% таких пациентов [23].

Для изучения влияния варденафила на когнитивные, аффективные и физиологические стороны половой функции женщин, страдающих от сексуальной дисфункции, было проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое перекрестное исследование, в котором участвовали 28 пациентов с низкой сексуальной чувствительностью. Комбинация варденафила с тестостероном улучшала все показатели сексуальной функции. Таким образом, для женщин с низким уровнем сексуального желания активация центральных механизмов под влиянием комбинации тестостерона и варденафила может быть перспективным методом лечения [24].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что плейотропные эффекты варденафила открывают новые возможности лечения не только ЭД, но и многих соматических заболеваний. Применение Левитры в терапии кардиоваскулярных заболеваний безопасно, а учет лекарственных взаимодействий лишь расширит область использования этого препарата. ☺