



# Расширение показаний к использованию ингибиторов ФДЭ-5, включая новую форму варденафила (Левитра ОДТ – таблетки, растворимые в полости рта)

Д.м.н., проф. Д.Ю. ПУШКАРЬ, д.м.н., проф. А.С. СЕГАЛ

*В статье рассматривается концепция эпизодической коррекции эректильной недостаточности ингибиторами ФДЭ-5, подразумевающая восстановление индивидуальной копулятивной активности и использование минимальных эффективных доз ингибиторов ФДЭ-5, например варденафила (препарат Левитра) 5 мг. Данный подход в большинстве случаев полностью меняет отношение мужчин к использованию ингибиторов ФДЭ-5, формируя положительный и оптимистичный настрой. Повысит приверженность терапии и улучшит психосоматическое самочувствие мужчины может использование новых форм ингибиторов ФДЭ-5. В плацебоконтролируемых исследованиях были подтверждены эффективность и безопасность новой формы варденафила (Левитра ОДТ) – растворяющейся в полости рта таблетки.*

Создание в 1988 г. первого ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) силденафила (препарат Виагра) и затем активное его использование стало большим шагом к решению проблемы лечения эректильной дисфункции (ЭД). В настоящее время на рынке представлены четыре

препарата группы ингибиторов ФДЭ-5. По нашему убеждению, высокая эффективность и широкое применение ингибиторов ФДЭ-5 не исключают существенных недостатков идеологии их использования, которая была сформулирована с появлением силденафила и до настоящего

времени не пересматривалась, сохраняя в качестве основополагающего принципа прием препаратов «по требованию».

Можно выделить некоторые отрицательные стороны общепринятой концепции применения ингибиторов ФДЭ-5. Само принятие решения обратиться к врачу и начать принимать лекарственные препараты в связи с недостаточностью эрекции оказывает на мужчину глубокое психотравмирующее воздействие. Он расценивает это как фактическое подтверждение перехода в категорию лиц с нарушенной сексуальной функцией, поскольку ему теперь для поддержания нормальной половой жизни требуется прием лекарств. Дополнительное влияние на психический статус пациента оказывают некоторые негативные особенности отечественной медицинской практики в данной сфере. Именно поэтому очень часто от манифестации ЭД до начала использования ингибиторов ФДЭ-5 проходит весьма длительный пе-



риод времени (принятие решения обратиться к врачу, поиск специалиста, лечение несуществующего хронического простатита, иная неадекватная терапия, замена врача в связи с отсутствием эффекта и т.д.), в течение которого, независимо от генеза ЭД, формируется сексоневроз, ухудшаются межличностные отношения с половым партнером, усиливается скептическое отношение к возможности решения проблемы.

У многих мужчин под влиянием ложной информации, исходящей из различных источников, формируется настороженное или заведомо отрицательное отношение к ингибиторам ФДЭ-5. Оно определяется такими грубыми заблуждениями, как «эти препараты являются допингом, а не истинным лечением»; «данные средства очень сильные, если мне назначены именно они, то я полный импотент»; «после их приема мне уже не помогут другие лекарства и ситуация станет еще хуже»; «они вредны и даже опасны для здоровья».

Таким образом, концепция использования ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию» фактически делит всю мужскую популяцию на две когорты – здоровые и страдающие эректильной дисфункцией, опускающая пограничные, переходные, возрастозависимые и прочие состояния. Полагаем, что в настоящее время следует переходить к более широкому применению ингибиторов ФДЭ-5. Они показаны всем мужчинам, отмечающим возрастное или ситуационное ухудшение эрекции и параллельное снижение сексуальной активности по сравнению с их индивидуальной нормой. Очевидными условиями являются желание пациента и отсутствие противопоказаний.

Предлагаемый концептуальный подход, в отличие от ныне принятого, состоящего в эпизодической коррекции эректильной недостаточности, обладает именно лечебным эффектом. Он подразумевает два основных аспекта. Первый – моделирование (восстановле-

ние) эпизодическими приемами ингибиторов ФДЭ-5 того уровня копулятивной активности, который был присущ мужчине до появления ЭД и депрессии половой жизни в целом. Примерными ориентирами являются характеристики сексуальной жизни данного пациента в возрасте 35–40 лет при наличии постоянного полового партнера. Второй – использование минимальных эффективных доз ингибиторов ФДЭ-5, что стало возможным благодаря началу производства ингибиторов ФДЭ-5 в уменьшенных дозах, например варденафила (препарат Левитра) 5 мг. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки. Следует отметить, что подход, предусматривающий постоянный курсовой прием ингибиторов ФДЭ-5 с применением препарата тадалафила в дозе 5 мг, требует отдельного обсуждения.

В рамках предполагаемой концепции эпизодической коррекции эректильной недостаточности мы предлагаем следующие механизмы реализации лечебного и нормализующего сексуальную функцию воздействия.

Во-первых, прием ингибиторов ФДЭ-5 призван не только обеспечить конкретный сексуальный эпизод, но и нормализовать копулятивную активность в целом, предотвращая все негативные последствия детренированности половой системы. Общая биологическая закономерность, состоящая в том, что адекватная для функциональной системы нагрузка обладает не деструктивным, а укрепляющим эффектом (труды И.П. Павлова, И.М. Сеченова, Н.Е. Введенского, П.К. Анохина), может быть полностью экстраполирована и на половую систему. Иными словами, копулятивная функция для поддержания нормального морфологического и функционального состояния обеспечивающих ее структур нуждается в определенной, инди-

Недавно был создан и стал доступным для использования варденафил (препарат Левитра ОДТ) в форме таблетки, растворяющейся в полости рта. Впервые появился препарат – представитель группы ингибиторов ФДЭ-5, более удобный для приема, чем стандартные таблетки, которые необходимо запивать водой.

видуальной для каждого мужчины нагрузке.

Независимо от генеза ЭД, сопутствующее снижение сексуальной активности становится дополнительным фактором, ухудшающим копулятивную функцию. Развитие депрессии происходит на всех уровнях этой сложной, иерархически организованной системы, в том числе эффекторном. Редкие и непродолжительные эрекции определяют гипоксию кавернозной ткани с постепенным замещением ее гладкомышечных и эластических элементов фиброзными структурами.

В то же время известен феномен наступления у мужчин сразу после эякуляции и оргазма рефрактерного периода, в течение которого сексуальное возбуждение, после спада до субнормального уровня, постепенно возвращается к исходному. В этот отрезок времени эякуляция и оргазм невозможны или трудно достижимы. Иными словами, после семяизвержения и оргазма мужчина в течение определенного, индивидуального для каждого промежутка времени (от нескольких минут до суток) нуждается в половом покое для достижения исходного уровня сексуальной возбудимости. Именно необходимо восстановить периодическую цельсообразность «мягкого» регламентирования частоты эякуляций. В частности, вводится понятие «сексуальный эксцесс», которое правомочно только для мужчин



## Эректильная дисфункция

Биодоступность растворимых в полости рта таблеток варденафила в 1,2–1,4 раза превышает таковую таблеток варденафила для проглатывания. Существенно, что биодоступность и  $C_{\max}$  варденафила в форме таблеток, растворимых в полости рта, не изменялись при приеме препарата вместе с пищей.

и условно подразумевает наступление эякуляции и оргазма чаще, чем один раз в сутки. Очевидно, что феномен рефрактерности играет регулируемую, защитную роль. Наш опыт длительного наблюдения пациентов позволяет заключить, что постоянная эксцессивная практика отрицательно влияет на сексуальную потенцию мужчины. Полярным по отношению к сексуальным эксцессам феноменом, но также дающим основание для осторожного нормирования копулятивной активности является детренированность биологической системы.

Таким образом, очевидно, что для каждого мужчины существует сугубо индивидуальный оптимальный уровень сексуальной активности, отклонение от которого в любом направлении, будь то сексуальные эксцессы или детренированность, ведет к нарушению копулятивной функции. На бытовом уровне каждый мужчина адаптирует секс к своему возрасту, типу половой конституции, ситуационным факторам и пр. Для специалиста принципиальный вопрос, который почти не обсуждался в литературе, состоит в том, как определить оптимальный уровень сексуальной активности для конкретного мужчины. Поиск ответа приобрел особую актуальность с появлением таких эффективных эректогенных лекарственных препаратов, как ингибиторы ФДЭ-5. Какими же критериями следует руковод-

ствоваться при установлении оптимальной частоты эякуляций? Заключение делается на основании анализа следующих факторов и показателей:

- возраст пациента;
- уровень эякуляторной активности, который отвечал потребностям мужчины в условиях стабильных отношений с партнершей на протяжении длительного времени в период зрелой сексуальности;
- степень выраженности сексуального влечения и возбуждения в целом и перед половым актом;
- настроение и самочувствие в ближайшие часы и дни после эякуляции и оргазма;
- продолжительность фрикционной стадии копулятивного цикла.

Во-вторых, устраняются элементы тревоги и напряжения, сопровождающие при ЭД ожидание сексуального контакта. Напротив, уверенность в нормальном осуществлении коитуса дает возможность мужчине сосредоточиться на своих ощущениях, воспринимать эмоциональные реакции партнера и получить максимальное удовлетворение от половой близости.

В-третьих, нормализация копулятивной функции мужчины ведет к улучшению межличностных отношений партнеров.

В-четвертых, регулярная, полноценная сексуальная активность оказывает положительное воздействие на сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную системы, а также общее состояние организма мужчины.

Наш опыт свидетельствует о том, что полученные пациентом от врача сведения, приведенные выше, и осознание им всех достоинств подхода эпизодической коррекции эректильной недостаточности в большинстве случаев полностью меняют отношение мужчин к использованию ингибиторов ФДЭ-5, формируя положительный и оптимистичный настрой.

Дополнительные возможности использования ингибиторов ФДЭ-5 открываются с появлением новых форм препаратов. Так, недав-

но был создан и стал доступным для использования варденафил (препарат Левитра ОДТ) в форме таблетки, растворяющейся в полости рта (orodispersible tablet). Это стало значительным событием, поскольку впервые появился препарат – представитель группы ингибиторов ФДЭ-5, более удобный для приема, чем стандартные таблетки для проглатывания. Проведенные ранее исследования с целью установить предпочтения пациентов выявили их склонность именно к данной форме препарата. К настоящему времени завершены два рандомизированных исследования эффективности и безопасности варденафила в форме растворяющейся в полости рта таблетки – POTENT I [1] и POTENT II [2].

POTENT I – это 16-недельное, рандомизированное, двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное в 40 клиникеских центрах мира. В исследовании приняли участие более 400 мужчин с ЭД органического, психогенного или комбинированного генеза длительностью не менее 6 месяцев; половина участников была в возрасте старше 65 лет. Исследование POTENT II имело аналогичный дизайн, оно проводилось в течение 12 недель в 35 клиникеских центрах мира и включало 330 пациентов.

Оба исследования предусматривали прием мужчинами, страдающими эректильной дисфункцией, растворимой в полости рта таблетки в режиме «по требованию» по сравнению с плацебо. Для оценки эффективности использовался домен «эректильная функция» по Международному индексу эректильной функции (International Index of Erectile Function, IIEF) и вопросы 2 («Были ли вы способны ввести половой член во влагалище?») и 3 («Продолжалась ли ваша эрекция достаточно долго для успешного полового акта?») опросника «Профиль половых отношений» (Sexual Encounter Profile, SEP), а также дополнительные показатели. Показатели безопасности включали наблюдение



Исследования POTENT I и POTENT II показали, что применение 10 мг варденафила (Левитра) в форме растворяющейся в полости рта таблетки в режиме «по требованию» является эффективным и хорошо переносимым видом лечения ЭД, независимо от возраста пациента.

за нежелательными явлениями, проводимое во время всех визитов и через 48 часов после приема дозы исследуемого препарата (общий анализ крови и мочи, ЭКГ и др.).

Было установлено, что биодоступность растворимых в полости рта таблеток варденафила в 1,2–1,4 раза превышает таковую таблеток варденафила для проглатывания. Максимальная концентрация варденафила в плазме крови после однократного приема ( $C_{max}$ ), а также начало и продолжительность действия обеих лекарственных форм вполне сопоставимы. Существенно, что биодоступность и  $C_{max}$  варденафила в форме таблеток, растворимых в полости рта, не изменялись при приеме препарата вместе с пищей. При проглатывании этой лекарственной формы биодоступность препарата снижалась и соответствовала биодоступности препарата в форме таблетки, покрытой оболочкой. Время начала и продолжительность действия растворимой в полости рта таблетки варденафила сопоставимы с таковыми для варденафила в форме таблетки, покрытой оболочкой.

Варденафил в форме таблетки, растворимой в полости рта, статистически значимо превосходил плацебо по всем основным (ПЕФ, SEP 2, SEP 3) и дополнительным показателям ( $p < 0,0001$ ). Эта закономерность проявлялась независимо от возраста пациентов. Среднеквадратичное значение показателя ПЕФ у пациентов

на исходном этапе составляло 12,9 балла, что указывало на наличие умеренной ЭД. Через 12 недель лечения этот показатель был статистически значимо выше в группе лечения варденафилом в форме таблетки, растворимой в полости рта, чем в группе плацебо (21,5 балла по сравнению с 14,4 балла соответственно). Такая же ситуация зафиксирована при анализе ответов на вопросы SEP 2 и SEP 3. Ответы на вопрос SEP 2: исходно варденафил ОДТ – 40,4%, плацебо – 38,8%; после лечения – варденафил ОДТ – 73,7%, плацебо – 46,7%. Аналогично ответы на вопрос SEP 3: исходно варденафил ОДТ – 13,6%, плацебо – 15,2%; после лечения – варденафил ОДТ – 64,9%, плацебо – 26,7%.

Полученные данные соответствуют результатам предыдущих исследований, подтверждающих эффективность варденафила в форме таблетки, покрытой оболочкой, при ЭД различной этиологии и степени тяжести.

Оптимальным результатом терапии ЭД считается возврат той сексуальной активности, которой мужчина обладал до возникновения ЭД. В ходе настоящего исследования процентная доля мужчин, достигших «нормальной» эректильной функции после курса лечения, была значительно выше в группе лечения варденафилом, растворимым в полости рта, чем в группе плацебо (40% против 12% соответственно).

Большинство пациентов сообщили о своей удовлетворенности лечением варденафилом в форме таблеток, растворимых в полости рта. Данная форма варденафила хорошо переносилась пациентами. Частота и характер нежелательных побочных явлений, выявленных после приема 10 мг варденафила в форме растворяющейся в полости рта таблетки, соответствовали профилю безопасности варденафила в таблетках, покрытых оболочкой. Нежелательные явления имели легкую или умеренную степень выраженности; к наиболее частым нежелательным явлениям относились

головные боли (16,3%), приливы (7,6%) и диспепсия (3,8%).

Авторы проведенных исследований пришли к заключению, что применение 10 мг варденафила (Левитра ОДТ) в форме растворяющейся в полости рта таблетки в режиме «по требованию» является эффективным и хорошо переносимым видом лечения ЭД, независимо от возраста пациента. При сходной эффективности и безопасности растворимых в полости рта таблетки варденафила гораздо более удобны в применении, чем таблетки, покрытые оболочкой.

Таким образом, варденафил в форме таблетки, растворимой в полости рта, является первой подобной формой ингибиторов ФДЭ-5, которая доступна для практического использования. Помимо эффективности, безопасности, удобства применения и предпочтения пациентами она обладает и другими положительными свойствами. Мы полагаем, что появление ингибиторов ФДЭ-5 в форме таблетки, растворимой в полости рта, существенно образом меняет психологический аспект терапии препаратами данной группы. При использовании стандартной формы ингибиторов ФДЭ-5 все сексуальные эпизоды приобретают в сознании мужчины негативную окраску из-за необходимости принимать лекарство, что каждый раз напоминает о его половой несостоятельности. Растворимые в полости рта таблетки варденафила позволяют избежать этого психотравмирующего воздействия. Под влиянием разъяснительной беседы с врачом прием варденафила в форме таблетки, растворимой в полости рта, должен восприниматься мужчиной как элемент подготовки к половой близости, как чашка утреннего кофе перед рабочим днем или шоколад перед шахматной партией. Полагая, что пациенты будут отдавать предпочтение именно варденафилу в форме таблетки, растворимой в полости рта, прием которой позволит решить проблему эректильной дисфункции у огромного числа мужчин. ☺



# Литература

**Д.Ю. ПУШКАРЬ, А.С. СЕГАЛ**

**Расширение показаний к использованию ингибиторов ФДЭ-5, включая новую форму вardenафила (Левитра ОДТ – таблетки, растворимые в полости рта)**

1. *Sperling H., Debruyne F., Boermans A. et al.* The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2010. Vol. 4. Pt 1. P. 1497–1507.
2. *Gittelman M., McMahon C.G., Rodrigues-Rivera J.A. et al.* The POTENT II randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. Vol. 64. № 5. P. 594–603.

**В.Н. ТКАЧУК, С.Х. АЛЬ-ШУКРИ**

**Длительное лечение больных с аденомой предстательной железы дутастеридом (препаратом Аводарт)**

1. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Локишин К.Л. и др.* Лечение больных аденомой предстательной железы ингибитором 5-альфа-редуктазы I и II типа Аводартом (дутастерид) // *Урология.* 2006. № 6. С. 83–86.
2. *Ткачук В.Н.* Медикаментозное лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. М.: МДВ, 2009. 128 с.
3. *Gormley G., Stoner E., Bruskewitz R. et al.* The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 17. P. 1185–1191.
4. *Ткачук В.Н.* Эффективность нового ингибитора 5-альфа-редуктазы Аводарта у больных аденомой предстательной железы // *Материалы XI съезда урологов России.* М., 2007. С. 604–605.
5. *Debruyne F., Barkin J., van Erps P. et al.* Efficacy and safety of a long-term treatment with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 46. № 4. P. 488–494.
6. *Clark R.V., Hermann D.J., Cunningham G.R. et al.* Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 5. P. 2179–2184.
7. *Мартов А.Г., Ергаков Д.В.* Опыт применения дутастерида перед трансуретральной резекцией простаты по поводу аденомы больших размеров // *Урология.* 2008. № 4. С. 46–50.
8. *Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б.* Опыт применения короткого курса дутастерида у больных с доброкачественной гиперплазией простаты перед выполнением ТУРП // *Эффективная фармакотерапия.* Урология. 2009. № 3. С. 36–39.
9. *Roehrborn C.G., Boyle P., Nickel J. et al.* Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 434–441.
10. *Nickel J.C.* Comparison of clinical trial with finasteride and dutasteride // *Rev. Urol.* 2004. Vol. 6. Suppl. 9. P. 31–39.

**М.Е. ШКОЛЬНИКОВ**

**Препараты на основе экстрактов *Serenoa repens* в лечении больных с доброкачественной гиперплазией простаты: обзор литературы**

1. *Parsons J.K.* Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors // *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2010. Vol. 5. № 4. P. 212–218.
2. *Debruyne F., Boyle P., Calais da Silva F. et al.* Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients – PERMAL study subset analysis // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45. № 6. P. 773–779.
3. *Giannakopoulos X., Baltogiannis D., Giannakis D. et al.* The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparison of two dosage regimens // *Adv. Ther.* 2002. Vol. 19. № 6. P. 285–296.
4. *Gerber G.S., Kuznetsov D., Johnson B.C., Burstein J.D.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms // *J. Urol.* 2001. Vol. 58. № 6. P. 960–964.
5. *Marks L.S., Partin A.W., Epstein J.I. et al.* Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia // *J. Urol.* 2000. Vol. 163. № 5. P. 1451–1456.
6. *Baue H.W., Casarosa C., Cosci M. et al.* Saw palmetto fruit extract for treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study // *MMW Fortschr. Med.* 1999. Vol. 141. № 25. P. 62.
7. *Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Демидко Ю.Л., Спивак Л.Г.* Лечение хронического простатита как профилактика возможного развития аденомы предстательной железы // *Урология.* 2012. № 2. С. 39–41.
8. *MRC. Pharmexpert* 2012.
9. *Sultan C., Terraza A., Devillier C. et al.* Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of *Serenoa repens* B in human foreskin fibroblasts // *J. Steroid. Biochem.* 1984. Vol. 20. № 1. P. 515–519.
10. *Bayne C.W., Donnelly F., Chapman K. et al.* A novel coculture model for benign prostatic hyperplasia expressing both isoforms of 5-alpha-reductase // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 1. P. 206–213.
11. *Iglesias-Gato D., Carsten T., Vesterlund M. et al.* Androgen-independent effects of *Serenoa repens* extract (Prostasan®) on prostatic epithelial cell proliferation and inflammation // *Phytother. Res.* 2012. Vol. 26. № 2. P. 259–264.
12. *Breu W., Hagenlocher M., Redl K. et al.* Anti-inflammatory activity of sabal fruit extracts prepared with supercritical carbon dioxide. In vitro antagonists of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase metabolism // *Arzneimittelforschung.* 1992. Vol. 42. № 4. P. 547–551.
13. *Paubert-Braquet M., Mencia Huerta J.M., Cousse H., Braquet P.* Effect of the lipidic lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1997. Vol. 57. № 3. P. 299–304.
14. *Vacherot F., Azzouz M., Gil-Diez-De-Medina S. et al.* Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia // *Prostate.* 2000. Vol. 45. № 3. P. 259–266.
15. *Van Coppenolle F., Le Bourhis X., Carpentier F. et al.* Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinaemia: comparison with finasteride // *Prostate.* 2000. Vol. 43. № 1. P. 49–58.