

Ниткин Д.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Nitkin D.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении эректильной дисфункции*

Phosphodiesterase-5 Inhibitors
in the Treatment of Erectile Dysfunction

Резюме

В статье представлен обзор современных представлений об эректильной дисфункции с приведением данных об эпидемиологии и этиологии рассматриваемой проблемы, а также факторах риска. Отдельное внимание уделено актуальным аспектам медикаментозного лечения с применением первой линии терапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, а также с позиции доказательной медицины. Приведен сравнительный обзор одобренных для клинического применения основных формул ингибиторов ФДЭ-5: силденафила, тадалафила, варденафила и аванафила с учетом их клинической эффективности и безопасности. Представлено лекарственное средство из группы суперселективных ингибиторов ФДЭ-5 Аваналав®, его рекомендуемые дозировки и правила применения.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, аванафил, Аваналав®.

Abstract

The article presents an overview of modern ideas about erectile dysfunction with data on the epidemiology, etiology as well as risk factors. Special attention is paid to topical aspects of drug treatment with phosphodiesterase-5 inhibitors as first-line therapy for erectile dysfunction in accordance with current clinical recommendations from the position of evidence-based medicine. A comparative review for clinical efficacy and safety of the main formulas of PDE-5 inhibitors approved for clinical use (sildenafil, tadalafil, vardenafil and avanafil) is given. A drug from the group of selective PDE-5 inhibitors Avanavalav® is presented with its recommended dosages and rules of use.

Keywords: erectile dysfunction, treatment, phosphodiesterase-5 inhibitors, avanafil, Avanavalav®.

* На правах рекламы.

Актуальными проблемами современной андрологии являются диагностика, лечение и профилактика сексуальных дисфункций у мужчин. При этом к основным половым расстройствам относят: нарушения либидо (гипоактивное сексуальное желание, гиперактивное сексуальное желание, сексуальное отвращение), эректильную дисфункцию, эректильную диспареунию, расстройства эякуляции (преждевременная эякуляция, задержка эякуляции, эякуляторная недостаточность, ретроградная эякуляция, эякуляторная диспареуния), нарушения оргазма (слабость, невыраженность, болезненность, отсутствие оргазма) [3, 4].

Наиболее распространенным сексуальным нарушением у мужчин является эректильная дисфункция (ЭД), проявлением которой является неспособность достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта, проявляющаяся стойко в течение трех месяцев [3].

Первые описания ЭД относятся ко второму тысячелетию до н. э. и обнаружены в египетских папирусах. Позднее случаи нарушений эрекции описал Гиппократ, чаще обнаруживая это заболевание у богатых людей и связывая его природу с длительными поездками верхом на лошадях. Среди различных видов половых расстройств у мужчин ЭД считается одним из наиболее распространенных. Эпидемиологические данные о распространенности ЭД в Беларуси отсутствуют. Однако, по данным популяционных исследований, выполненных в странах Северной и Южной Америки, Азии и Европы, частота ЭД у взрослых мужчин варьирует от 15 до 50%. Только на страницах гайдлайна Европейской ассоциации урологов (2021) представлены результаты 38 эпидемиологических исследований по распространенности ЭД, проведенных в разные годы (1993–2020 гг.). В ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) было установлено, что 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет в той или иной степени страдают ЭД. При этом полное отсутствие эрекции выявлено у 10% мужчин, умеренная ЭД – у 25%, минимальная степень отмечена в 17% случаев в мужской популяции. Среди мужчин в возрасте от 50 до 60 лет нарушение эрекции встречается практически у половины обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают более 70% мужчин. В настоящее время в мире количество мужчин с ЭД достигает 152 миллионов, и прогнозируется его увеличение до 322 миллионов к 2025 г. Достаточно тревожным является факт, что примерно 70% мужчин, страдающих ЭД, не ищут и не получают никакого лечения. Только 22% опрошенных мужчин с ЭД обращаются к врачу и только 36,9% из них получают лечение. Это связано с излишней стеснительностью мужчин в деле признания своей сексуальной неполноценности перед другими, в том числе и перед врачом, а также отсутствие надлежащей грамотности и, соответственно, уверенности в том, что данное состояние подлежит лечению и не является безнадежным [3, 4].

Эрекция представляет собой сложный феномен скоординированного действия сосудистых, нейрональных, эндокринных и тканевых компонентов, следствием которых является артериальная дилатация, усиление артериального притока, релаксация гладкомышечных элементов трабекул и активация вено-окклюзионного механизма кавернозных тел полового члена. Причин возникновения ЭД очень много,

и они включают в себя артериальные, нейрогенные, гормональные, кавернозные, ятрогенные, лекарственные и психогенные. При этом органических причин в развитии ЭД до 80%, а сосудистые (артериальные) признаны наиболее значимыми в патофизиологии ЭД. ЭД имеет общие модифицируемые и немодифицируемые факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями: висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, гиподинамия и курение. Более того, ЭД может быть ранним проявлением эндотелиальной дисфункции и являться предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, болезней периферических сосудов) [3].

Эрекции предшествует психогенное или рефлексогенное возбуждение. Оно передается из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к нервным окончаниям пещеристых нервов, находящихся в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах пещеристых тел полового члена. Часть волокон пещеристых нервов не являются ни адренергическими, ни холинергическими (NANC-система). Медиатором в них служит оксид азота (NO). Выделившийся из эндотелиальных клеток сосудов в качестве нейромедиатора NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию из гуанозинтрифосфата циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ), являющегося мощным релаксантом гладкомышечных клеток. В итоге вызванного таким образом каскада биохимических преобразований изменяется проницаемость кальциевых и калиевых каналов. Внутри гладкомышечных клеток возрастает концентрация калия и снижается концентрация кальция. Гладкомышечные клетки расслабляются. Релаксация гладкой мускулатуры стенок пещеристых артерий означает расширение их внутреннего просвета, что способствует увеличению притока крови. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к возрастанию их объема, а также к компрессии ими подболобочечных дренирующих вен, т. е. к затруднению оттока крови из самих пещеристых тел. Таким образом, половой член заполняется кровью и увеличивается в объеме. Это означает начало эрекции [3, 4].

Нарастание и поддержание эрекции связано с включением дополнительного резерва. Увеличение кровотока в половом члене сопровождается раскрытием исходно спавшихся артерий. Растяжение потоком крови их эндотелиоцитов, а также эндотелиальных клеток, выстилающих трабекулы пещеристых тел (напряжение сдвига), приводит к усилению активности NO-синтазы и выделению из этих клеток NO. В этом случае NO выступает в качестве локального гормона. Его паракринным эффектом, возникающим посредством описанных молекулярных механизмов (с участием ц-ГМФ), является дополнительная релаксация гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел, а также самих артерий. Этим обеспечивается достижение максимальной эрекции. На активность NO-синтазы влияет целый ряд факторов, но в первую очередь состояние андрогенного фона. Ключевую роль в продукции NO играют NO-синтазы – группа ферментов, катализирующих образование оксида азота и цитруллин из аргинина, кислорода и NADPH под влиянием неадренергических и нехолинергических нервов (NANC-система). При этом активность NO-синтазы, NANC-системы и фосфодиэстеразы

5-го типа (ФДЭ-5) в мочевых путях зависит от уровня тестостерона (андрогенного статуса). Установлен также молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с энзиматическим расщеплением ц-ГМФ фосфодиэстеразой. Этот фермент имеет множество специфических для разных тканей и органов разновидностей. В ткани пещеристых тел представлен главным образом пятый тип фосфодиэстеразы. Таким образом, назначение препаратов, ингибирующих активность ФДЭ-5, будет приводить к поддержанию концентрации ц-ГМФ в клетке и поддержанию эрекции. Вот почему препараты этой группы относятся к первой линии эффективной терапии эректильной дисфункции [1, 3, 4].

Одним из первых ингибиторов ФДЭ-5 для терапии ЭД был предложен силденафил. Изначально препарат был синтезирован с целью улучшения кровотока в миокарде и лечения стенокардии и ишемической болезни сердца, однако в 1992 г. в ходе клинических испытаний было выявлено, что влияние его на сердечный кровоток минимально, но при этом он обладает выраженным влиянием на кровоток в системе легочной артерии (снижает давление и используется при лечении легочной гипертензии) и в области органов малого таза (в том числе в половом члене). Дальнейшие исследования подтвердили эффективность данной группы препаратов, и в частности силденафила, в лечении ЭД, что позволило включить его в протоколы лечения данного заболевания [1, 3, 6].

Четыре мощных селективных ингибитора ФДЭ-5 были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения ЭД: силденафил, тадалафил, варденафил и аванафил [1, 3, 5, 6].

Силденафил был выпущен в 1998 г. и стал первым ингибитором ФДЭ-5, доступным на рынке в дозах 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Силденафил эффективен через 30–60 минут после приема. Его эффективность снижается после тяжелой, жирной пищи из-за задержки всасывания. Эффективность может поддерживаться в течение 12 часов. Побочные явления носят умеренный и ограниченный характер. В проведенных контролируемых исследованиях продемонстрировано улучшение эрекции в общей популяции пациентов с ЭД, принимавших 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с мужчинами, принимавшими плацебо в течение 24 недель. Эффективность силденафила отмечена во всех группах пациентов с ЭД независимо от возраста. Силденафил значительно улучшает суммарный балл по Международной шкале эректильной функции [1, 3, 5, 6].

Тадалафил был лицензирован для лечения ЭД в 2003 г., эффективен через 30 минут после приема, максимальная эффективность наступает примерно через 2 часа. Эффективность сохраняется в течение 36 часов и не зависит от приема пищи. Обычно тадалафил вводят в дозах по требованию 10 и 20 мг или в суточной дозе 5 мг. Рекомендуемая начальная доза по требованию составляет 10 мг и должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Побочные эффекты носят умеренный характер. В предмаркетинговых исследованиях после 12 недель лечения улучшение эрекции отмечено у мужчин с ЭД, принимавших 10 и 20 мг тадалафила, по сравнению с пациентами в контрольной группе плацебо [1, 3, 5, 6].

Варденафил одобрен для лечения ЭД в 2003 г. в дозах 5, 10 и 20 мг по требованию. Эффект развивается через 15–30 минут после приема. Его действие снижается при обильной, жирной пищи. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг и должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Побочные явления носят умеренный характер. Через 12 недель применения улучшение эрекции отметили мужчины с ЭД, принимавшие 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с плацебо [1, 3, 5, 6].

Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5, который стал коммерчески доступным в 2013 г. Аванафил обладает высоким коэффициентом ингибирования ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, что в идеале позволяет использовать препарат для лечения ЭД при минимизации побочных эффектов. Эффект аванафила в отношении ингибирования фермента ФДЭ-5 является более мощным, чем в отношении других типов фосфодиэстеразы (>100 раз в сравнении с ФДЭ-6; >1000 раз в сравнении с ФДЭ-4, ФДЭ-8 и ФДЭ-10; >5000 раз в сравнении с ФДЭ-2, ФДЭ-7; $>10\,000$ в сравнении с ФДЭ-1, ФДЭ-3, ФДЭ-9 и ФДЭ-11). Дозы 50, 100 и 200 мг были одобрены для лечения ЭД по требованию. Рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг, принимаемая по мере необходимости за 15–30 минут до половой активности, и может быть адаптирована в соответствии с эффективностью и переносимостью. В общей популяции пациентов с ЭД, принимавших 50, 100 и 200 мг аванафила соответственно, по сравнению с плацебо, отмечен высокий процент успешных половых актов, при этом в 64–71% случаев успешная попытка полового акта отмечена в течение 15 минут после приема. Коррекция дозы в зависимости от функции почек, функции печени, возраста не требуется. Побочные эффекты, как правило, носят умеренный характер. Прием с пищей может отсрочить наступление эффекта по сравнению с приемом натощак, но аванафил можно принимать с пищей или без нее [1, 3, 5, 6].

Фармакокинетический профиль ингибиторов ФДЭ-5 отражает скорость наступления эффекта и биодоступность (табл. 1).

Наличие четырех доступных формул ставит вопрос выбора или предпочтения среди различных ингибиторов ФДЭ-5. На сегодняшний день отсутствуют данные двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, сравнивающих эффективность и/или предпочтения пациентов в отношении наиболее широко доступных ингибиторов

Таблица 1
Фармакокинетический профиль ингибиторов ФДЭ-5

Параметр	Силденафил, 100 мг	Тадалафил, 20 мг	Варденафил, 20 мг	Аванафил, 200 мг
C_{\max} (часы)	0,8–1	2	0,9	0,5–0,75
T_{\max} (median) (часы)	2,6–3,7	17,5	3,9	6–17
$T_{1/2}$ (мкг.ч/л)	1,685	8,066	56.8	11.6
AUC	96%	94%	94%	99%
Связь с белками	41%	–	15%	8–10%
Биодоступность	41%	–	15%	8–10%

ФДЭ-5. Выбор препарата зависит от частоты половых актов (эпизодическое применение или постоянная терапия) и личного опыта пациента. Пациентам необходимо знать, является ли препарат короткого или длительного действия, как его применять, его возможные недостатки и побочные эффекты [1, 3, 6].

В настоящее время, несмотря на наличие эффективных ингибиторов ФДЭ-5, до 60–70% пациентов прекращают лечение после 2–3 лет наблюдения. При этом пациенты прекращают прием препаратов по причинам, отличным от неэффективности лечения. Приверженность терапии является основным фактором, определяющим успех лечения.

Побочные эффекты, связанные с ингибированием фосфодиэстераз других типов, являясь дополнительными причинами для прекращения лечения. Фермент ФДЭ-5 является лишь одним из типов широкого семейства фосфодиэстераз, включающего по меньшей мере 11 типов. Следовательно, селективность является еще одним ключевым моментом для уменьшения побочных эффектов. Такие нежелательные явления, как головная боль, приливы крови к лицу, боль в спине, заложенность носа и тахикардия, могут наблюдаться относительно часто. Хотя эти побочные явления не представляют угрозы для жизни, они могут быть чрезвычайно неприятными и способствовать прекращению приема ингибиторов ФДЭ-5. Основные побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 представлены в табл. 2 [1, 3, 6].

Фермент ФДЭ-5 имеет наибольшее сходство с ФДЭ-6 по аминокислотной последовательности. Преходящие легкие нарушения зрения, наблюдающиеся при приеме силденафила, связаны с ингибированием фоторецептора ФДЭ-6, который экспрессируется исключительно в сетчатке глаза. При назначении аванафила подобного нежелательного явления не наблюдается. Кроме того, селективность аванафила к ферменту ФДЭ-5 превышает в 20 000 раз его эффект в отношении ФДЭ-3, экспрессия которого преимущественно представлена в сердце и кровеносных сосудах и важна в контроле сократительной функции миокарда, что определяет его относительную безопасность с позиции нежелательных эффектов на сердечно-сосудистую систему.

Влияние ингибиторов ФДЭ-5 на сердечно-сосудистую систему является вопросом безопасности их эпизодического или постоянного применения. Результаты клинических испытаний и постмаркетинговых

Таблица 2
Сравнительная характеристика побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5

Побочный эффект	Силденафил, 100 мг	Тадалафил, 20 мг	Варденафил, 20 мг	Аванафил, 200 мг
Головная боль	12,8%	14,5%	16%	9,3%
Прилив крови	10,4%	4,1%	12%	3,7%
Диспепсия	4,6%	12,3%	4%	нетипично
Заложенность носа	1,1%	4,3%	10%	1,9%
Головокружение	1,2%	2,3%	2%	0,6%
Нарушение зрения	1,9%	–	< 2%	0%
Боль в спине	–	6,5%	–	< 2%
Миалгия	–	5,7%	–	< 2%

данных не продемонстрировали увеличения частоты инфаркта миокарда у пациентов, получающих ингибиторы ФДЭ-5, по сравнению с ожидаемыми показателями в сопоставимых по возрасту мужских популяциях. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает неблагоприятного влияния на общее время физической нагрузки или время до ишемии во время тестирования на физическую нагрузку у мужчин со стабильной стенокардией. Абсолютным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5 является сопутствующая медикаментация органическими нитратами, так как они приводят к накоплению ЦГМФ с последующей непредсказуемой и неконтролируемой гипотензией. Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с антигипертензивными средствами может привести к небольшому дополнительному снижению артериального давления, которое обычно незначительно. Однако в целом профиль побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне приема антигипертензивных препаратов, даже когда пациент принимает несколько антигипертензивных средств [1, 3, 5, 6].

При опросе пациентов основное влияние на выбор того или иного ингибитора ФДЭ-5 оказывают: скорость наступления эффекта, эффективность и безопасность (частота и характер развития побочных эффектов). Последний метаанализ (Corona G., et al., 2016) показал, что аванафил обладает сопоставимой эффективностью с силденафилом, варденафилом и тадалафилом, при этом демонстрирует высокую скорость наступления эффекта и низкий удельный вес развития побочных эффектов, что на данном этапе делает его особенно привлекательным для лечения пациентов с эректильной дисфункцией. Данные обстоятельства приобретают особую актуальность при необходимости применения ингибиторов ФДЭ-5 на фоне антигипертензивной терапии или сопутствующей медикаментации альфа-адреноблокаторами [2].

В настоящее время в Республике Беларусь доступен селективный ингибитор ФДЭ-5 Аваналав, содержащий 4 таблетки по 50 мг аванафила в блистере или 1 таблетку по 100 мг аванафила в блистере, выпущенный на АО «Киевский витаминный завод». Рекомендуемая доза Аваналава составляет 100 мг, которую принимают при необходимости за 15–30 мин. до сексуальной активности. Доза может быть адаптирована в соответствии с эффективностью и переносимостью. Ее можно повысить до максимальной 200 мг или снизить до 50 мг. Максимальная рекомендованная частота применения Аваналава – 1 раз в сутки, при этом, как и для всех ингибиторов ФДЭ-5, для получения максимального ответа на лечение необходима сексуальная стимуляция.

Проведенное обсервационное проспективное исследование продемонстрировало высокую эффективность и безопасность применения Аваналава у пациентов с эректильной дисфункцией. Все пациенты лечебной группы (N=30), принимавшие лекарственное средство Аваналав в дозе 100 мг за 15–30 минут до полового акта, отметили улучшение эректильной функции. При этом зафиксирована достоверная положительная динамика по следующим доменам шкалы МИЭФ-5: эректильная функция (сила эрекции) с 14,5 до 19,6 балла ($P<0,05$) и удовлетворенность половым актом с 10,1 до 13,7 балла ($P<0,05$). Это также отразилось на положительной динамике суммарного балла МИЭФ-5 с 48,1 до 57,8 балла ($P<0,05$). Достоверной динамики лабораторных

показателей (уровней лейкоцитов, эритроцитов и лейкоцитарной формулы в общем анализе крови и АлАТ, АсАТ, билирубина, креатинина в биохимическом анализе крови) до и после лечения отмечено не было ($P > 0,05$). Нежелательных явлений, типичных для ингибиторов ФДЭ-5, в лечебной группе отмечено не было. Таким образом, лекарственное средство Аваналав по эффективности, переносимости и безопасности может быть использовано в терапии эректильной дисфункции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen L., et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 674.
2. Corona G. et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016. 15(2): 237.
3. Salonia A. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [Electronic resource]. Eur. Assoc. of Urology. 2021. Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Sexual-and-Reproductive-Health-2021>.
4. Gratzke C. et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2010. 7: 445.
5. Hatzimouratidis K. et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*, 2016. 13: 465.
6. Yuan J. et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*, 2013. 63: 902.

Подана/Submitted: 21.10.2021

Принята/Accepted: 27.10.2021

Контакты/Contacts: nitkin@tut.by