

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и эректильная дисфункция

Ю. Н. Гурженко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

В статье представлен обзор применения препаратов группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа для лечения пациентов с эректильной дисфункцией.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, качество половой жизни мужчин.

Эректильная дисфункция (ЭД) – длительно сохраняющаяся неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, адекватную для успешного осуществления полового акта. Хотя ЭД не угрожает жизни пациента, она является для мужчины тяжелой физиологической и психологической проблемой, от которой зависит качество интимной жизни, общего здоровья и даже продолжительность жизни человека. Согласно данным исследования, чем выше частота половых актов, тем ниже риск смерти [1]. Например, установлено, что в группе пациентов, где ритм интимной жизни был два половых акта в неделю, продолжительность жизни была почти на 2 года больше средней продолжительности жизни мужчин [2].

С другой стороны, по данным ставшего уже классическим Массачусетского исследования, 52% мужчин в возрасте от 40 до 69 лет страдают ЭД, причем у 5–15% из них ЭД крайне тяжелая, а у 25% – умеренная [3, 4]. Это исследование также убедительно продемонстрировало, что с возрастом не только растет частота встречаемости ЭД (с 39% в 40 лет до 67% к 70 годам), но и усугубляется степень ее выраженности.

За последние 20 лет эксперты кардинально пересмотрели взгляды на этиологию ЭД. Было установлено, что у 80% пациентов нарушения эрекции обусловлены органическими причинами, приводящими к расстройствам кровообращения и иннервации кавернозных тел полового члена, а не психическими факторами, как считалось ранее [5, 6]. Так, основными известными факторами риска возникновения ЭД являются:

- 1) системные заболевания:
 - сердечно-сосудистые заболевания (в том числе атеросклероз),
 - почечная недостаточность,
 - печеночная недостаточность;
- 2) неврологические заболевания:
 - болезнь Альцгеймера,
 - рассеянный склероз;
- 3) заболевания полового члена:
 - болезнь Пейрони;
- 4) психические заболевания:
 - депрессия;
- 5) эндокринные заболевания:
 - сахарный диабет,
 - гипертиреоз,
 - гипотиреоз,
 - гипогонадизм,
 - гиперпролактинемия;
- 6) травмы (повреждение спинного мозга), хирургические вмешательства, лучевая терапия области таза;
- 7) употребление алкоголя, курение;
- 8) прием лекарственных средств:
 - гипотензивных,

- антидепрессантов,
- гормонов,
- транквилизаторов [6–8].

Одновременно с осознанием органической природы подавляющего большинства случаев ЭД произошел революционный прорыв в медикаментозной терапии этих больных.

В настоящее время в арсенале практического врача имеется достаточный ассортимент средств для медикаментозного лечения ЭД.

Повышенный интерес к проблеме ЭД был индуцирован революционным открытием фирмы Pfizer (США). В 1985 г. в клинике городка Пфайзерс Сэндвич (Англия) по заданию фирмы Pfizer проводились испытания полученного в лабораторных условиях цитрата силденафила.

Ожидалось, что новый препарат будет эффективен при лечении стенокардии. Экспериментально была установлена способность цитрата силденафила усиливать приток крови к сердечной мышце путем расширения кровеносных сосудов. Механизм сосудорасширяющего эффекта цитрата силденафила связывают с его избирательной блокадой фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5).

Однако применение силденафила цитрата не оправдывало надежд исследователей в качестве кардиологического средства, тогда как неожиданный эффект препарата – способность вызывать прилив крови к кавернозной ткани и эрекцию полового члена – предопределил его дальнейшую судьбу.

Появление принципиально нового, специфического средства усиления эрекции подтолкнуло исследователей к изучению феномена ЭД. Появление на фармацевтическом рынке первого препарата из группы ингибиторов ФДЭ-5 – **силденафила цитрата (Виагры)** – ознаменовало революцию в лечении ЭД.

В настоящее время «Золотым стандартом» для лечения как психогенной, так и органической ЭД считают препараты ингибиторов ФДЭ-5.

Относительно недавно были разработаны и вышли на фармацевтический рынок еще два препарата группы ингибиторов ФДЭ-5 – **варденафил (Левитра)** и **тадалафил (Сиалис)**. Все эти препараты обладают одинаковым механизмом действия.

Препараты этой группы являются модуляторами эрекции: они не вызывают ее непосредственно, но усиливают релаксирующий эффект NO через цГМФ. В результате увеличивается кровоток в кавернозных телах полового члена, возникает и поддерживается физиологическая эрекция. Принципиально важно то, что в отсутствие сексуальной стимуляции ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают эффекта.

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5

Для наглядности описания механизма действия ингибиторов ФДЭ-5 более подробно остановимся на биохимических аспектах возникновения и поддержания эрекции в кавернозной ткани полового члена.

После эротического возбуждения (визуального, тактильного, обонятельного, слухового и др.) возбуждение передается по парасимпатическим нервным волокнам к эндотелиальной ткани кавернозных тел. Естественный медиатор

Тканевая локализация и возможная функция различных изоэнзимов ФДЭ (Francis S.H. et al., 2001; Osterloh I.C.H., 2001)

Изоэнзим ФДЭ	Тканевая локализация	Возможная функция
ФДЭ-1	Головной мозг, сердце, скелетные мышцы, печень, мышцы стенок сосудов	Расслабление сосудистой мускулатуры, вкус, обоняние
ФДЭ-2	Кора надпочечников, кавернозные тела, сердце, головной мозг, скелетные мышцы	Обоняние, продуцирование гормонов коры надпочечников
ФДЭ-3	Кавернозные тела, сердце, сосудистая и висцеральная мускулатура, тромбоциты, печень, жировая ткань, почка	Сократимость миокарда, секреция инсулина, липолиз, продуцирование глюкозы, агрегация тромбоцитов
ФДЭ-4	Головной мозг, яички, щитовидная железа, почки, легкие, тучные клетки, скелетные мышцы, сосудистая и висцеральная мускулатура	Воспаление, сосудистый и висцеральный мышечный тонус, депрессия, секреция гормонов щитовидной железы, репродуктивная функция
ФДЭ-5	Кавернозные тела, сосудистая и висцеральная мускулатура, тромбоциты, легкие, почки, кардиальный отдел желудка	Эрекция, тонус гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов
ФДЭ-6	Сетчатка	Зрение
ФДЭ-7	Скелетные мышцы, сердце, лимфоциты	Активация Т-лимфоцитов, функция скелетных мышц, метаболизм
ФДЭ-8	Широко распространены, в том числе в яичках, яичниках, кишечнике	Активация Т-лимфоцитов
ФДЭ-9	Широко распространены, особенно в селезенке, тонкой кишке, головном мозге	
ФДЭ-10	Головной мозг, яички, ткань щитовидной железы	Передача сигнала
ФДЭ-11	Скелетные мышцы, сердце, сосудистая и висцеральная мускулатура, кавернозные тела, гипофиз, яички, печень и почки	

парасимпатической нервной системы – ацетилхолин – выделяется в синапсах кавернозной ткани. Этот процесс приводит к синтезу NO в эндотелиальных клетках кавернозной ткани. Это нонадренэргическая-нонхолинэргическая нейроэффекторная система (рис. 1).

Следующий этап биохимических превращений: NO диффундирует через мембрану гладкомышечных клеток кавернозных тел и увеличивает активность гуанилатциклазы, что стимулирует выработку циклического гуанилатмонофосфата (цГМФ) в тканях полового члена из гуанилаттрифосфата ГТФ. Он запускает каскад биохимических реакций, приводящих к возникновению и поддержанию эрекции. цГМФ является внутриклеточным мессенджером, который снижает концентрацию цитозольного кальция, стимулирующего сократительные процессы (рис. 2).

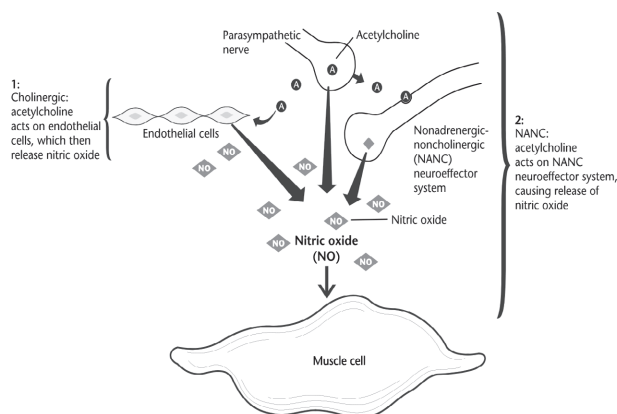


Рис. 1. Нонадренэргическая-нонхолинэргическая нейроэффекторная система в кавернозной ткани

При прекращении сексуальной стимуляции в норме концентрация цГМФ снижается вследствие разрушения ФДЭ-5. При ЭД отмечается дефицит цГМФ, обусловленный различными патогенетическими факторами, и его разрушение ФДЭ-5 приводит к недостаточной эрекции или ее отсутствию.

Суть действия ингибиторов ФДЭ-5 заключается в том, что они усиливают релаксирующий эффект NO путем ингибирования ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего влияния на кавернозные тела. Поэтому ингибиторы ФДЭ-5 являются не стимуляторами, а модуляторами эрекции, поскольку усиливают физиологические процессы, направленные на возникновение и поддержание эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию.

Следующий этап возникновения эрекции: цГМФ открывает кальциевые каналы, кальций входит в зону накопления

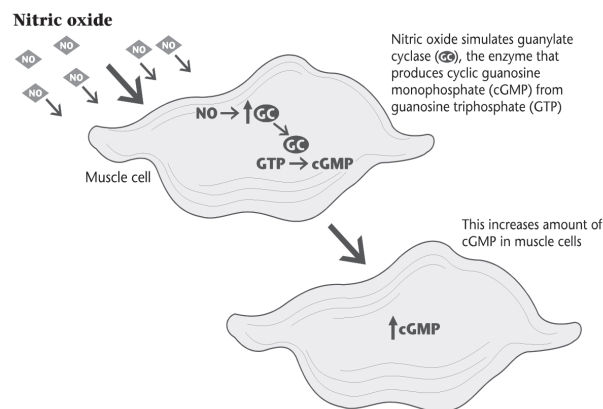


Рис. 2. Диффузия NO через мембрану гладкомышечных клеток кавернозных тел и активация гуанилатциклазы, что стимулирует выработку цГМФ в тканях полового члена

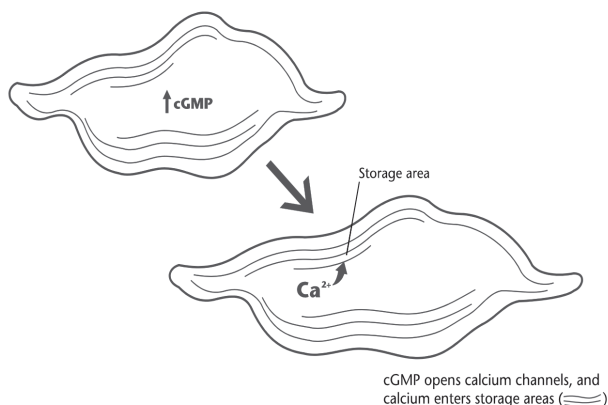


Рис. 3. Кальций входит в зону накопления гладкомышечной клетки кавернозного тела

по периметру клетки. цГМФ активирует протеинкиназу, фосфорилирующую несколько белков. Все это приводит к снижению внутриклеточного Ca^{2+} , итогом чего является расслабление гладкомышечных клеток сосудов полового члена, ведущее к увеличению артериального притока к последующей активацией веноокклюзивного механизма и развитием эрекции. Конечный результат действия NO – расслабление гладких мышц и увеличение артериального притока (рис. 3).

И последний этап: концентрация цГМФ снижается вследствие разрушения ФДЭ-5. Идет обратный ход ионов кальция, что приводит к сокращению клетки и исчезновению эрекции (рис. 4).

Из описанного механизма действия ингибиторов ФДЭ-5 можно сделать вывод, что концентрация цГМФ определяется соотношением между уровнем его продукции с помощью активности гуанилатциклазы и уровнем его распада в результате воздействия фермента ФДЭ-5.

Из этого следует обоснование применения ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ЭД (рис. 5).

На сегодня открыто 11 групп, похожих по строению изоферментов ФДЭ, которые, в свою очередь, подразделяют на 21 подгруппу и примерно 53 варианта. Изоферменты ФДЭ участвуют в осуществлении различных функций организма.

В табл. 1 приведены данные о распределении изоферментов ФДЭ в организме и их возможных функциях.

ФДЭ-5, как видно из табл. 1, локализуется преимущественно в кавернозной ткани, хотя обнаруживается также в гладкой мускулатуре сосудов других органов, легких, почках, кардиальном отделе желудка, тромбоцитах. Распределение ФДЭ-5 в организме достаточно индивидуально, поэтому некоторые пациенты отмечают те или иные нежелательные эффекты, общие для препаратов этой группы и связанные с блокадой этого фермента. К таким нежелательным явлениям относятся головная боль, приливы, диспепсия и заложенность носа. Блокада других изоформ ФДЭ, как правило, клинически незначима и не сопровождается какими-либо серьезными нежелательными эффектами поскольку все ингибиторы ФДЭ-5 высокоселективны и эффект их действия обратим.

К ингибиторам ФДЭ-5 относят три брендовых препарата: **Виагра, Сиалис и Левитра**. Виагра и Левитра имеют в своей молекулярной структуре пуриновое кольцо, аналогичное молекуле цГМФ.

Дополнительные элементы в молекулах препаратов группы ингибиторов ФДЭ-5 обеспечивает их более высокое сродство к ФДЭ-5 по сравнению с цГМФ и высокую селективность именно к этой форме фермента.

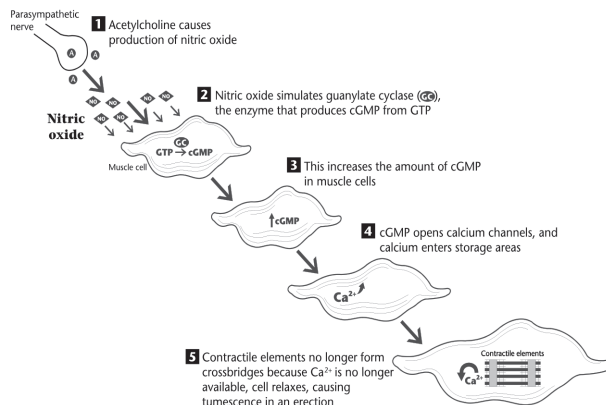


Рис. 4. Кальций выходит из зоны накопления гладкомышечной клетки кавернозного тела, наступает ее сокращение и исчезновение эрекции

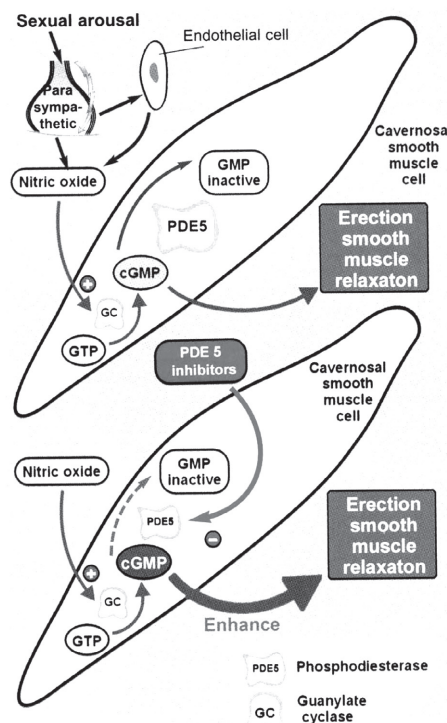


Рис. 5. Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ЭД. Звено механизма эрекции, на которое воздействуют ингибиторы ФДЭ-5

Сама ФДЭ-5 является комплексным белком, который состоит из каталитической (К-область) и регулирующей (Р-область) области:

- каталитическая – место воздействия ингибиторов ФДЭ-5 (Виагры, Левитры и Сиалиса),
 - регулирующая – отвечает за степень активации фермента.
- К-область содержит один каталитический центр, с которым связывается цГМФ, что приводит к его гидролизу до неактивного 5-ГМФ, который быстро отделяется от молекулы ФДЭ-5. Поскольку все ингибиторы ФДЭ-5 структурно схожи с цГМФ, они блокируют каталитический центр и препятствуют связи с ним цГМФ.

Преимущества ингибиторов ФДЭ-5 (Виагра, Сиалис, Левитра):

- их молекулы формируют дополнительные связи с молекулой ФДЭ-5, что обеспечивает им в несколько тысяч раз

Основные параметры фармакокинетики ингибиторов ФДЭ-5

Параметры	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Уденафил
Биодоступность	40%	Неизвестна	15%	Неизвестна
T_{max}	60 мин	120 мин	60 мин	60 мин
Прием жирной пищи	T_{max} ↑ на 60 мин C_{max} ↓ на 29%	Не указано в инструкции	T_{max} ↑ на 60 мин C_{max} ↓ 18 до 50%	Прием высококалорийной пищи не влияет на фармакокинетику препарата
$T_{1/2}$	3–5 ч	17,5 ч	4–5 ч	12 ч
Селективность	ФДЭ-5 (пенис) 1:1 ФДЭ-6 (сетчатка) 1:10 ФДЭ-11 (сердце, гипофиз, гонады) 1:780	ФДЭ-5 (пенис) 1:1 ФДЭ-6 (сетчатка) 1:193 ФДЭ-11 (сердце, гипофиз, гонады) 1:5	ФДЭ-5 (пенис) 1:1 ФДЭ-6 (сетчатка) 1:4 ФДЭ-11 (сердце, гипофиз, гонады) 1:1160	ФДЭ-5 (пенис) 1:1 ФДЭ-6 (сетчатка) 1:700 ФДЭ-11 (сердце, гипофиз, гонады) – не игнибирует
Продолжительность действия	4 ч	36 ч	8–12 ч	24 ч

Таблица 3

Нежелательные эффекты ингибиторов ФДЭ5 (%) по данным регистрации препаратов в Европе (EUSummary of Product Characteristics)

Побочные эффекты	Силденафил	Тадалафил	Варденафил	Уденафил
Боль в спине	0	6,5	0	нет данных
Миалгия	0	5,7	0	0
Дискомфорт в груди	0	0	0	5,4
Покраснение глаз	0	0	0	7,1
Заложенность носа	1,1	4,3	10	7,1
Головокружение	1,2	2,3	2	нет данных
Нарушение зрения	1,9	0	<2	0
Диспепсия	4,6	12,3	4	нет данных
Приливы	10,4	4,1	12	23,2
Головная боль	12,8	14,5	16	8,9

более высокое сродство к каталитической области ФДЭ-5 по сравнению с цГМФ;

– ингибиторы ФДЭ-5 не подвергаются гидролизу, в результате чего отмечается накопление цГМФ в гладкомышечных клетках.

Побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 обусловлены следующим:

1. ФДЭ-5 изофермент присутствует в других органах, как и в пенисе. Побочные эффекты вызваны наличием ФДЭ-5 в гладкой ткани мышц вне пениса, главным образом сосудистого и желудочно-кишечного (типа головной боли, покраснение лица, носовой заложенности и расстройства желудка).

2. Ингибиторы ФДЭ-5 могут также ингибировать другие изоферменты в других органах, кроме полового члена. В условиях блокады ФДЭ вообще и ФДЭ-5 в частности даже незначительное повышение активности ГЦ может приводить к резкому повышению внутриклеточной концентрации цГМФ и соответственно снижению тонуса гладкомышечных клеток. Это обстоятельство является причиной того, что применение нитратов является строгим противопоказанием для назначения ингибиторов ФДЭ-5 ввиду возможности развития выраженной гипотензии.

Предосторожности приема ингибиторов ФДЭ-5

Противопоказания:

- детям до 16 лет;
- пациентам с гиперчувствительностью к какому-либо компоненту препарата;

– пациентам, принимающим нитраты или препараты, выделяющие оксид азота;

– пациентам, которым временно ограничена сексуальная активность;

- острый инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 90 дней перед предполагаемым приемом препарата,
- нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта,
- сердечная недостаточность II или более высокого класса по NYHA, развившаяся в течение последних 6 мес,
- неконтролируемые нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт.ст.),
- неконтролируемая артериальная гипертензия,
- инсульт, перенесенный в течение последних 6 мес,
- диабетическая ретинопатия с кровоизлияниями на глазном дне.

Не рекомендуется пациентам с:

- тяжелыми нарушениями функции печени;
- с заболеваниями почек в терминальной стадии;
- с гипотонией (систолическое давление в покое – менее 90 мм рт.ст.);
- недавно перенесенным инсультом или инфарктом миокарда (последние 6 мес);
- пигментным ретинитом;
- пациентам, предрасположенным к приапизму (например, при серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкозе);
- в случае анатомической деформации полового члена

(например, при угловом искривлении, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони).

Нельзя сочетать с нитратами и препаратами, выделяющими оксид азота.

Особенности приема ингибиторов ФДЭ-5

1. Психотерапия является одним из основных методов лечения ЭД, поэтому перед назначением ингибиторов ФДЭ-5 с пациентом необходимо провести психотерапевтическую беседу. Необходимо объяснить пациенту механизм действия препарата. Это связано с тем, что часто встречаются случаи, когда у пациентов повышены ожидания от эффекта его применения. Если у больного отсутствует сексуальное влечение к конкретной половой партнерше и по этой причине эрекция не возникает, принимать эти препараты бесполезно.

2. Для возникновения эффекта после применения ингибиторов ФДЭ-5 необходимо помимо сексуального влечения воздействие естественной сексуальной стимуляции, которая запускает механизм возникновения эрекции. Этим обусловлено время приема препаратов до полового акта. Оно составляет 30–60 мин до предстоящего полового акта. В это время мужчина должен настроиться на половой акт, провести необходимую сексуальную стимуляцию. Не следует принимать более одной таблетки препарата в сутки.

3. Перед назначением ингибиторов ФДЭ-5 необходимо убедиться в том, что пациент не принимает препараты группы нитратов.

Сравнительная фармакокинетика силденафила, тадалафила и варденафила

Фармакокинетика ингибиторов ФДЭ-5 имеет общие черты и отличия (табл. 2).

Всасываемость. Все четыре препарата быстро всасываются из пищеварительного тракта.

Биодоступность (выраженная в процентах часть свободного лекарственного вещества в плазме крови после его энтерального введения) силденафила составляет 40%, варденафила – 15%, уденафила – 38%. Биодоступность тадалафила (85%) вычислена косвенным путем, так как активное вещество не растворяется в воде и не может вводиться внутривенно. Одновременный прием жирной пищи уменьшает и задерживает всасывание силденафила. Скорость и полнота всасывания варденафила также зависят от жирности пищи: если содержание жиров превышает 57%, эти показатели уменьшаются, а если содержание жиров не превышает 30% – не изменяются. Скорость и степень всасывания тадалафила и уденафила не зависят от приема пищи.

Время достижения максимальной концентрации (скорость всасывания лекарственного вещества и наступления терапевтического эффекта). Пиковый уровень концентрации препарата в плазме достигается в среднем через 1 ч после приема силденафила и варденафила. Максимальная концентрация тадалафила в плазме достигается в среднем через 2 ч после приема препарата. Максимальная концентрация уденафила в плазме достигается в среднем через 0,8–1,3 ч.

Клинический эффект препаратов (зависит также от минимальной терапевтической концентрации и начинает проявляться задолго до достижения максимальной концентрации). У большинства пациентов терапевтический эффект силденафила и тадалафила проявляется уже к 30-й минуте после их приема, варденафила – через 10 мин у части мужчин, через 25 мин – у большинства, то есть варденафил наиболее быстродействующий ингибитор ФДЭ-5.

Максимальная концентрация препарата в плазме крови после однократного перорального приема 100 мг силденафила достигает 450 нг/мл, 20 мг варденафила – около 20,9 нг/мл, 20 мг тадалафила – 378 нг/мл.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) (время, за которое концентрация препарата в крови уменьшается наполовину от ее начальной (максимальной) величины) составляет для силденафила 4 ч, для варденафила – 4–5 ч, для тадалафила – 17,5 ч, для уденафила – 9,9–12,1 ч. Практически это означает, что по продолжительности действия тадалафил превосходит другие ингибиторы ФДЭ-5.

Равновесная концентрация тадалафила достигается на 5-й день при ежедневном приеме и превышает первоначальную в 1,6 раза. Это означает, что препарат не обладает способностью к кумуляции.

Метаболизация ингибиторов ФДЭ-5 с участием системы цитохром P450. Их выделение происходит главным образом через печень.

Различия в эффективности препаратов ингибиторов ФДЭ-5 минимальны. В условиях *in vitro* варденафил продемонстрировал наибольшую активность по сравнению с силденафилем и тадалафилем, то есть его концентрация, необходимая для эффективной блокады ФДЭ-5, была минимальной. Согласно данным регистрации препаратов в Европе, процент успешных попыток полового акта составила 66% на фоне терапии силденафилем в дозе 50–100 мг, 65% – варденафилем в дозе 20 мг, 75% – тадалафилем в дозе 20 мг и 92,4% – уденафилем в дозе 200 мг.

Продолжительность клинического эффекта ингибиторов ФДЭ-5 принципиально различаются: у силденафила она составляет около 5 ч, у варденафила – 8–12 ч, у уденафила – 24 ч, у тадалафила – 36 ч.

Препараты силденафил и варденафил необходимо использовать незадолго до полового акта. После приема уденафила пациенты могут выбрать наиболее подходящий момент для интимной близости в течение суток, а при использовании тадалафила – в течение 1,5 сут.

Профиль безопасности ингибиторов ФДЭ-5 довольно схожий (табл. 3). Силденафил и варденафил по сравнению с тадалафилем несколько чаще вызывают приливы и нарушения зрения, но реже – диспепсию (дискомфорт в эпигастрии) и миалгии. Большинство нежелательных эффектов препаратов, за исключением нарушения зрения, обусловлены блокадой ФДЭ-5.

Нежелательные явления ингибиторов всех ФДЭ-5, как правило, непродолжительные и имеют тенденцию к спонтанной регрессии. Их продолжительность обычно меньше, чем длительность терапевтического действия препаратов вследствие более низкой концентрации ФДЭ-5 в некавернозной ткани и быстрой адаптации организма к второстепенному эффекту.

Все препараты не оказывают существенного влияния на сердечный индекс, сердечный выброс или системное артериальное давление. Незначительное дополнительное снижение артериального давления при назначении ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с гипотензивными препаратами не представляет опасности для больных. Влияние на степень агрегации тромбоцитов также несущественно. Частота сердечно-сосудистых осложнений и инсультов при применении препаратов не возрастает. Помимо биохимических особенностей на эффективность препаратов значительное влияние оказывают также фармакокинетические характеристики (всасывание, степень связывания с белками плазмы, распределение в тканях, метаболизм и элиминация).

Распределение ингибиторов ФДЭ-5 в организме измерено и оценено на основании нескольких параметров. Наиболее важными факторами являются биодоступность, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}), время (t_{max}) ее достижения и время ($t_{1/2}$), необходимое для удаления 50% ингибитора из плазмы крови. При прочих равных условиях примерная оценка различий в терапевтических дозировках

между варденафилом и силденафилом выполнена на основании различий между их биохимической силой действия (примерно в 10 раз большей у варденафила) и биодоступностью (примерно в 3,3 раза большей у силденафила). В соответствии с подобным расчетом терапевтическая доза варденафила должна быть в три раза меньше, чем силденафила. Это в целом отражает действительное соотношение между наибольшей рекомендуемой дозой варденафила (20 мг) и силденафила (100 мг).

Препараты, приведенные выше, имеют близкие значения t_{\max} , находящиеся в пределах 0,25–1,5 ч. Всасывание Виагры значительно замедляется в случаях ее употребления после приема жирной пищи. Левитра, напротив, всасывается довольно быстро, независимо от приема пищи и алкоголя. Прием пищи и алкоголя не влияет также на фармакокинетику Сиалиса и Зидены.

Значение C_{\max} варденафила значительно ниже, чем у двух других ингибиторов ФДЭ-5, что можно объяснить меньшими рекомендуемыми дозами препарата и его большей биохимической активностью.

Режим дозирования ингибиторов ФДЭ-5 также сходен.

Начальная доза силденафила – 50 мг, доза для пациентов старше 60 лет – 25 мг, время приема до полового акта составляет 1 ч. Начальная доза варденафила – 10 мг, доза для пациентов старше 60 лет – 20 мг, время приема до полового акта составляет 10–25 мин. У тадалафила – 20 мг, 20 мг, 16 мин соответственно.

Взаимодействие ингибиторов ФДЭ-5 с другими препаратами

- Усиливают гипотензивное действие нитратов, поэтому сочетанный прием данных препаратов противопоказан.

- Разрушаются под действием цитохрома P450 CYP3A4, поэтому при одновременном назначении ингибиторов этого фермента (ингибиторы протеазы ВИЧ, эритромицин, кетоконазол и др.) целесообразно уменьшить дозу ингибиторов ФДЭ-5.

- Сиалис противопоказан пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, в частности тамсулозина. «Не выявлено существенного снижения АД у пациентов, принимавших одновременно тадалафил и селективный блокатор альфа1-адренорецепторов тамсулозин». «При назначении тадалафила здоровым добровольцам, принимавшим блокатор альфа1-адренорецепторов доксазозин в дозе 8 мг в сутки отмечали усиление гипотензивного действия» (*Справочник лекарственных средств Компендиум, 2006 г.*). Следовательно, использование блокаторов альфа-1-адренорецепторов не является противопоказанием к приему Сиалиса. Но совместное применение с такими неселективными блокаторами, как доксазозин не рекомендовано. Возможно применение с селективным блокатором тамсулозином, так как совместное использование с блокаторами альфа1-адренорецепторов не входит в список противопоказаний в инструкции к препарату.

- Виагра не противопоказана пациентам, принимающим любые альфа-адреноблокаторы, однако принимать ее следует не ранее чем через 4 ч после приема последних.

- Употребление алкоголя со любыми ингибиторами ФДЭ-5 может увеличивать риск возникновения гипотензивных симптомов.

Особенности различных ингибиторов ФДЭ-5

Силденафил

Название препарата (наименование): **Виагра**

Международное название: **силденафил**

Лекарственная форма: **таблетки для приема внутрь**

Форма выпуска: **таблетки, 50 или 100 мг; 1 или 4 таблетки в упаковке.** Дата начала производства **1998 г.** Дата пер-

вичной регистрации в Украине **04.12.1998 г.** Дата начала продаж в Украине **09.02.1999 г.**

История изобретения. В 1991 г. исследователи выявили, что химические вещества из группы пиразолопиримидинона могут оказаться эффективными в лечении стенокардии. В 1994 г. в процессе испытаний у кардиологических больных было обнаружено, что препарат из этой группы (силденафила цитрат) приводит к повышению притока крови к половому члену и способствует возникновению эрекции, в то время как кардиальные его эффекты оказались слабо выраженными.

Разработанный препарат Виагра первым из ингибиторов ФДЭ-5 был синтезирован и произвел революцию среди лекарственных средств для улучшения эрекции. Его эффективность и хорошая переносимость доказана в более чем 130 завершившихся и продолжающихся клинических исследованиях.

Виагра зарегистрирована более чем в 120 странах мира. Имея в активе свыше 133 млн рецептов, выписанных более чем 26 млн мужчин, Виагра является одним из наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Более чем 600 тыс. врачей выписывают препарат своим пациентам.

Профиль безопасности Виагры продемонстрирован в исследованиях с участием большого количества пациентов. Это единственное таблетированное лекарственное средство для лечения ЭД, имеющее более чем восьмилетний опыт применения в условиях реальной жизни. Со времени выхода Виагры на рынок продано более 1 млрд таблеток этого препарата. Каждую секунду в мире отпускается ~ 9 таблеток Виагры.

Виагра способствовала признанию медицинским сообществом и широкой общественностью важности сексуального здоровья. Виагра – самый изученный препарат лечения ЭД в мире. Этот препарат упоминается в более чем 2000 опубликованных научных рефератах, статьях, обзорах. Виагра была и остается самым применяемым лекарственным средством для улучшения эрекции. Виагра стала явлением культуры.

В 1999 г. слово «Viagra» включено в 10-е издание Оксфордского словаря английского языка. Виагра является одной из наиболее известных потребителям марок фармацевтической продукции. Веб-сайт Виагры (www.viagra.com) насчитывает более 10 млн посещений в США.

Торговая марка, отмеченная наградами:

- В 1998 г. Виагра упоминалась в связи с присуждением **Нобелевской премии** в области физиологии и медицины троим ученым за открытие роли окиси азота в релаксации гладких мышц.

- В 2000 г. Виагра награждена Призом Галена за научное мастерство и инноваторство. Приз Галена присуждается с 1970 г. В фармацевтической индустрии считается высшей наградой за инновации в разработке новых лекарственных средств.

- В 2001 г. Виагра награждена Призом Галена Канады как инновационное лекарственное средство.

- В 2001 г. компания Пфайзер награждена Queen's Award for Enterprise (Великобритания) за открытие и разработку Виагры.

- В 2003 г. в Украине Виагра, согласно опросу компании PharmaMarketing, названа самой блестящей и самой известной фармацевтической торговой маркой.

Особенности препарата

Виагра является селективным ингибитором ФДЭ-5.

Виагра имеет благоприятный фармакокинетический профиль:

1. Препарат быстро всасывается после приема внутрь. Концентрация его в плазме после приема внутрь натошак до-

стигает пика в течение 30–120 мин. В среднем эффект препарата развивается через 40–50 мин после приема.

2. Период выведение препарата составляет 3–5 ч, то есть эффект, достаточный для поддержания эрекции, сохраняется в течение этого времени (в среднем – 4,5 ч после приема препарата), что соответствует нормальной физиологии полового акта.

Преимущества препарата: высокая эффективность, надежность, простота в употреблении, малое количество побочных эффектов. Эффективность Виагры составляет 58–85% в зависимости от этиологии и патогенеза ЭД, в том числе у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и у пожилых пациентов – 67–68%, при артериальной гипертензии – 65–70%, при депрессивных состояниях – 59–76%, при повреждении спинного мозга – 65%.

Доза препарата подбирается путем титрования, начиная с 50 мг, с последующим уменьшением до 25 мг либо увеличением до 100 мг в зависимости от эффекта и переносимости. Средняя доза силденафила составляет 50 мг, однако пациентам старше 80 лет в связи с задержкой экскреции рекомендуется начальная доза 25 мг, а у страдающих сахарным диабетом эффективной обычно бывает доза 100 мг. Следует учитывать, что у некоторых пациентов первый прием препарата не оказывает желаемого эффекта.

Кратность приема. Виагру принимают 1 раз в сутки, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема, хотя, по данным последних исследований, у многих пациентов эффект наблюдается уже через 14 мин после приема препарата и сохраняется в течение 3–5 ч. Прием препарата сам по себе не приводит к возникновению эрекции, для начала его действия необходима сексуальная стимуляция. Прием жирной пищи и алкоголя влияет на метаболизм Виагры и снижает ее эффективность.

При психогенной ЭД применение Виагры следует рассматривать как патогенетическое лечение, к которому не возникает ни физической, ни психической зависимости. Даже однократное применение Виагры нередко ведет к полной нормализации сексуальной функции у больных с психогенными формами ЭД. Однако большинство пациентов с психогенной ЭД предпочитают иметь препарат в домашней аптечке как средство «скорой помощи».

При органической ЭД начинать терапию необходимо с дозы 100 мг. В случае положительного эффекта Виагры в дозе 100 мг доза препарата может быть снижена до 50 мг. При эффективности 50 мг Виагры можно снижать дозу до 25 мг. Однако эффективность 25 мг Виагры у органической ЭД низкая.

Переносимость препарата хорошая.

Основные побочные эффекты (головная боль, покраснение лица и шеи, заложенность носа, диспепсия и изменение цветоощущения) возникают чаще при применении 100 мг, являются переходящими и характеризуются незначительной или умеренной выраженностью. Независимо от наличия побочных явлений, больные редко отменяют этот препарат для успешного полового акта.

Противопоказания: гипотония, тяжелая печеночная недостаточность (препарат метаболизируется печеночным цитохромом P450 3A4) и пигментная ретинопатия; прием препаратов, содержащих нитраты; пигментный ретинит; заболелания сердечно-сосудистой системы, острое нарушение мозгового кровообращения, деформации полового члена.

Безопасность совместного применения Виагры с сахароснижающими средствами и большинством гипотензивных препаратов. Исключение составляет доксазозин, вызывающий при совместном применении с силденафилом постуральную гипотензию (силденафил можно применять не ранее, чем через 4 ч после приема доксазозина). Применение

силденафила вместе с органическими нитратами противопоказано в связи с возможностью чрезмерного снижения АД.

Препарат в настоящее время назначают при **легочной гипертензии**. При легочной гипертензии ингибиторы ФДЭ значительно улучшают толерантность к физической нагрузке, повышают сердечный индекс, улучшают качество жизни больных с первичной легочной гипертензией.

Безопасность приема. Было проведено несколько исследований с целью изучения влияния Виагры на сердечно-сосудистую систему. Исследование Prescription Event Monitoring показало, что применение силденафила не сопровождается увеличением частоты случаев инфаркта миокарда и смерти по сравнению с таковой в общей популяции. При этом не выявлено серьезных влияний препарата на сердце или крупные сосуды. У больных, принимавших силденафил, не обнаружено увеличения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от ИБС.

FDA провела тщательный анализ спонтанных сообщений о случаях смерти при лечении силденафилом. Был сделан вывод о том, что данные об увеличении смертности больных, принимающих силденафил, отсутствуют. Все неблагоприятные случаи, связанные с использованием силденафила, были проверены FDA в США и Европе. Сделан вывод, что прием силденафила с соблюдением правил, изложенных в инструкции по применению препарата, не связан с увеличением риска сердечно-сосудистой патологии.

Варденафил

Название препарата: **Левитра**

Международное название: **варденафил**

Лекарственная форма: **таблетки для приема внутрь**

Форма выпуска: **таблетки, 10 или 20 мг; 1 или 4 таблетки в упаковке.**

Из истории изобретения. Новый представитель ингибиторов ФДЭ-5 – препарат Левитра (варденафила гидрохлорид) – высокоэффективный и мощный ингибитор ФДЭ-5 для лечения ЭД. Автором Левитры является профессор Бишоф, который длительное время изучал свойства силденафила цитрата. Левитра появилась на фармацевтическом рынке в 2003 г.

Отличия от других ингибиторов ФДЭ-5.

В исследованиях in vitro было показано, что **Левитра, в отличие** от других представителей ингибиторов ФДЭ-5, наиболее избирательно действует на ФДЭ-5 – основную мишень лечения ЭД.

Левитра в отношении влияния на ФДЭ-5 сильнее Виагры более чем в 10 раз, Сиалиса – в 13 раз. Левитра меньше чем Виагра влияет на ФДЭ-6, изофермент, содержащийся в сетчатке глаза, при блокировании которого возникают нарушения цветоощущения. Левитра оказывает меньшее влияние, чем Виагра и Сиалис на ФДЭ-11, содержащийся в яичках. Таким образом, препарат Левитра высоко селективен в отношении ФДЭ-5 и поэтому более безопасен: препарат не угнетает сперматогенез и практически не вызывает нарушения цветоощущения.

Фармакокинетические особенности. Левитра быстрее других ингибиторов ФДЭ-5 всасывается после перорального приема, поэтому эффект наступает у части мужчин через 10 мин, у большинства – через 25 мин. Максимальный уровень концентрации препарата в плазме крови у многих мужчин достигается уже через 15–17 мин после приема. Длительность действия Левитры составляет 8–12 ч, что достаточно для проведения полноценного полового акта. При этом не происходит накопления препарата в организме человека. На эффективность препарата не влияет прием пищи и алкоголя.

Форма выпуска препарата. Препарат выпускается в трех дозах (5, 10, 20 мг).

Начальная доза составляет 10 мг. Максимально рекомендованная частота приема препарата 1 раз в сутки. В зависимости от эффективности и переносимости лечения доза может быть увеличена до 20 мг. Доза 20 мг назначается в случаях тяжелой ЭД (сахарный диабет, простатэктомия)

Клиническая эффективность. Результаты проведенных исследований показали, что Левитра в дозе 5, 10 и 20 мг достоверно улучшает эректильную функцию более чем у 85% больных с ЭД различной этиологии и выраженности, по сравнению с 28% из числа, получавших плацебо. Более 72% больных сахарным диабетом отметили улучшение эрекции при лечении Левитрой в дозе 20 мг, по сравнению с плацебо (13%), что превосходит эффективность других ингибиторов ФДЭ-5 у данной категории больных. В последние годы проведено большое количество исследований эффективности варденафила в отдельных популяциях пациентов с ЭД. В многоцентровом рандомизированном исследовании у 452 пациентов с сахарным диабетом показано увеличение частоты успешного проникновения и полового акта для всех исходных степеней тяжести ЭД и для всех уровней гликозилированного гемоглобина как маркера контроля гликемии независимо от типа сахарного диабета. У мужчин с сахарным диабетом доза варденафила 20 мг была более эффективна, чем 10 мг при сравнимой безопасности обеих дозировок.

У пациентов с ЭД, вызванной травматическим повреждением спинного мозга, варденафил значительно улучшал эректильную функцию.

Ретроспективный анализ всех рандомизированных исследований варденафила показал, что ответ на препарат сохраняется независимо от возраста. Кроме того, эффективность варденафила не зависела от тяжести заболевания при всех формах эректильной дисфункции согласно существующей классификации – органической, психогенной и смешанной ЭД.

Во всех проведенных исследованиях препарат значительно улучшал качество жизни.

В исследовании Edwards и соавторов (2006) показано, что варденафил достоверно и значимо увеличивал удовлетворенность половым актом.

При назначении варденафила значительно редуцируются симптомы депрессии (D. Hatzichristou et al., 2005).

Варденафил высокоэффективен у пациентов со множественными факторами кардиоваскулярного риска, такими, как сахарный диабет, гиперлипидемия и гипертензия (L. Valiquette, 2006). Это свойство препарата особенно значимо, так как атеросклеротический процесс (в частности эндотелиальная дисфункция) вовлечен в патогенез различных форм эректильной дисфункции. Zielger и соавторы (2006) подтвердили эффективность варденафила и у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

В приведенных исследованиях показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности варденафила наравне с его высокой эффективностью.

Учитывая сосудорасширяющее действие ингибиторов ФДЭ-5, особое внимание уделено безопасности и переносимости варденафила у пациентов с сопутствующей фармакотерапией артериальной гипертензии.

Установлено, что у пациентов с АГ, получающих несколько антигипертензивных препаратов, назначение варденафила не вызывало значимого снижения АД (R. Kloner, 2004; H. PadmaNathan et al., 2002; G. Rohde et al., 2002).

В пяти рандомизированных исследованиях эффективности варденафила, в том числе и с участием пациентов с множественными факторами риска, не было отмечено увеличения частоты кардиоваскулярных событий, что говорит о высокой кардиоваскулярной безопасности препарата.

Побочные эффекты при приеме Левитры были кратковременны и незначительны. Головная боль и приливы,

которые являются наиболее ожидаемыми фармакологическими эффектами при приеме всех ингибиторов ФДЭ-5, были отмечены и при приеме Левитры. Появление боли в спине на фоне приема Левитры (1,8%) было отмечено реже, чем при приеме плацебо (3%). В отличие от других ингибиторов ФДЭ-5 при приеме Левитры боль в спине и нарушения зрения встречались нечасто.

Таким образом, проведенные клинические исследования показали, что Левитра является высокоэффективным и безопасным препаратом в лечении ЭД. Более мощное воздействие этого препарата на ФДЭ-5 позволяет использовать его не только в широкой популяции пациентов с ЭД, но и при лечении трудных случаев ЭД: при сахарном диабете, после радикальной нервосберегающей простатэктомии, при тяжелых степенях ЭД. Высокая эффективность Левитры подтверждается и тем, что она активно действует у пациентов, резистентных к терапии силденафилом. Благодаря таким свойствам, как высокий и быстрый эффект, не зависящий от приема пищи и алкоголя, больные могут планировать половой акт в любое время суток. Препарат выпускается в трех дозах (5, 10, 20 мг), что дает возможность врачу проводить коррекцию терапии в зависимости от эффективности и переносимости.

Тадалафил

Сиалис (тадалафил, Tadalafil)

Историческая справка. Сиалис разработан и продвигается на рынок Eli Lilly and Company. Сиалис, одобренный FDA для лечения ЭД, является единственным рецептурным оральным препаратом, улучшающим потенцию на период до 36 ч. В настоящее время Сиалис доступен в более чем в 60 странах мира, включая Австралию, Бразилию, Мексику, Канаду, Соединенные Штаты и страны Европы.

Журнал Time по праву назвал Сиалис изобретением 2002 года. Во Франции эта таблетка получила неофициальное название Le Weekender (таблетка выходных дней). В Украине Сиалис доступен с декабря 2003 г.

Препарат имеет очень широкое «окно терапевтической эффективности» – 36 ч, что позволяет пациенту вести естественную, спонтанную сексуальную жизнь, не менять привычных стереотипов сексуального поведения и значительно увеличивать временные рамки выбора момента близости. Применение Сиалиса позволяет уменьшить психологическую зависимость пациента от приема таблетки, корригировать планируемую сексуальную активность, а также дает возможность партнерше самой инициировать сексуальные отношения.

По образному выражению появление Сиалиса позволило врачам перейти от тактики «тушения пожара» к планомерной, взвешенной и оптимальной для каждого конкретного пациента терапии ЭД.

Кроме того, дополнительным аргументом в пользу выбора Сиалиса становится и уникальная возможность применения с любой пищей (в том числе и жирной). Пациенты, принимающие препарат, также отмечали, что на фоне приема Сиалиса улучшилась не только эрекция, но и появилось чувство уверенности в себе, а сами сексуальные отношения стали более естественными и эмоционально насыщенными.

Свойства и преимущества Сиалиса

- Продолжительность действия – 36 ч. Это самый длительный период эффективного действия среди ингибиторов ФДЭ-5. Такой значительный период действия делает возможными повторные половые акты на протяжении 36 ч. Также нет стресса, связанного с коротким сроком действия препарата (нет зависимости от таблетки, свобода выбора близости).
- Начало действия – через 16 мин после приема. Благодаря малому периоду ожидания есть возможность исполь-

зовать Сиалис в непредвиденных ситуациях и избегать ненужных пауз.

- Прием пищи и алкоголя не влияет на эффективность препарата. При этом нет необходимости отказываться от гастрономических привычек и таких традиционных способов ухаживания, как романтический ужин в ресторане.

- Тадалафил не ингибирует ФДЭ-6, обнаруженную в сетчатке глаза и являющуюся ответственной за фотопередачу, и поэтому не вызывает нарушения цветовосприятия. Сиалис не вызывает изменения цветоощущения (зеленый/голубой). После приема Сиалиса можно водить машину. Мужчина сохраняет свободу передвижения.

- Сиалис не токсичен. Не влияет на функции внутренних органов и способен помочь пациентам с сопутствующими заболеваниями (легкая или средняя степень почечной или печеночной недостаточности, сахарный диабет). Отсутствует влияние на качество спермы.

- Сиалис не удлиняет интервал QT. Соответственно отсутствует риск внезапной смерти.

- Тадалафил обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Безопасность Сиалиса подтверждена в более чем 100 исследованиях, в том числе двойных плацебо-контролируемых, в которых приняло участие более 12 000 мужчин.

- Количество сердечно-сосудистых осложнений в испытаниях тадалафила было небольшое и сравнимо с процентом осложнений от применения плацебо. Процент случаев инфаркта миокарда в испытаниях тадалафила был невелик и также сравним с процентом осложнений от применения плацебо. Отсутствовал клинически значимый эффект на интервал QT (Jackson G et al. J Sex Med. 2004;1:161–167).

- Однако из-за длительности действия пролонгируется и время проявления побочных эффектов, характерных для всего класса ингибиторов ФДЭ-5 типа, поэтому пациентам, у которых отмечаются побочные эффекты, лучше назначать препараты с более коротким сроком действия. Также препараты с коротким сроком действия предпочтительнее назначать и пациентам с ИБС, поскольку в случае необходимости назначения нитратов следует иметь в виду, что их можно назначать не ранее чем через 48 ч после приема последней дозы Сиалиса.

- В связи с возможностью развития постуральной гипотензии требуется осторожность при совместном приеме тадалафила с доксазозином: поскольку гипотензивный эффект не возникает в положении «на спине», а тадалафил имеет длительное действие, можно рекомендовать его прием утром, а доксазозина вечером.

Фармакологические свойства

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической ФДЭ-5 циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В исследованиях *in vitro* установлено, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более выраженным, чем на другие типы фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более активным в отношении ФДЭ-5 и в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2 и ФДЭ-4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах.

Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность по отношению к ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил при-

мерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет в 9 000 раз более мощное действие в отношении ФДЭ-5 по сравнению с его влиянием на ФДЭ-8, ФДЭ-9 и ФДЭ-10, а также в 14 раз по сравнению с ФДЭ-11.

Препарат действует в течение 36 ч. Эффект проявляется уже через 16 мин после приема препарата при наличии сексуального возбуждения.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического АД по сравнению с плацебо. Он не вызывает достоверного изменения ЧСС.

Тадалафил не влияет на восприятие цветов (голубой/зеленый), что объясняется низким сродством его к ФДЭ-6 по сравнению с ФДЭ-5. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

При исследовании влияния на сперматогенез приема тадалафила в течение 6 мес не выявлено клинически значимого влияния препарата на количество, подвижность и структуру сперматозоидов. Прием тадалафила не оказывал влияния на уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ в крови.

Фармакокинетика препарата

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 2 ч после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывает значимого влияния на скорость и степень всасывания.

В терапевтических концентрациях 94% тадалафила связывается с белками плазмы крови.

У здоровых лиц менее 0,0005% введенной дозы обнаруживается в сперме.

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента (CYP)3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит по крайней мере в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, вряд ли можно предположить, что этот метаболит при таких концентрациях является клинически значимым.

У здоровых лиц средний период полувыведения – 17,5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном с калом (около 61% дозы) и в меньшей степени с мочой (около 36% дозы). У здоровых лиц пожилого возраста (65 лет и старше) отмечен более низкий клиренс тадалафила при приеме препарата внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25% по сравнению с показателем у здоровых лиц в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.

У лиц с почечной недостаточностью (включая пациентов, находящихся на гемодиализе), экспозиция тадалафила (по значению AUC) была большей, чем у здоровых лиц.

Экспозиция тадалафила (по значению AUC) у пациентов со слабовыраженной и среднетяжелой печеночной недостаточностью сравнима с таковой у здоровых лиц.

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила значение AUC было примерно на 19% меньше, чем у здоровых лиц. Это различие в экспозиции не требует коррекции дозы.

Рекомендованная доза тадалафила для приема внутрь составляет 20 мг. Препарат следует принимать как минимум за 16–30 мин до предполагаемой сексуальной активности, независимо от приема пищи. Пациенты могут осуществлять попытку полового акта в любое время в течение 36 ч после того, как препарат принят, для того, чтобы установить оптимальное время ответа на прием препарата. Максимальная

рекомендованная частота приема – 1 раз в сутки. Следует отметить, что эффективность тадалафила повышается при повторном приеме.

Побочные эффекты. Среди нежелательных явлений тадалафила наиболее часто отмечались головная боль (9%) и диспепсия (6%), реже – боль в спине (6%). В редких случаях отмечались заложенность носа, миалгия и приливы крови к лицу. Клинически значимых расстройств зрения не наблюдалось. Побочные явления, как правило, были нетяжелыми и уменьшались при продолжении лечения.

Рекомендации по приему тадалафила сходны с таковыми в отношении силденафила, за исключением следующего:

- прием пищи не оказывает влияния на действие препарата;
- наиболее выраженное действие препарата наступает через 1–2 ч после его приема;
- эффективность тадалафила сохраняется на протяжении 36 ч;
- в течение 48 ч после приема тадалафила нельзя применять нитраты.

Уденафил

Зидена (уденафил, Zydена)

Историческая справка. Кроме препаратов силденафила в настоящее время используется еще четыре поколения лекарственных средств группы ИФДЕ-5 (варденафил, тадалафил, аванафил, уденафил). Но наука не стоит на месте. В Корее разработаны и зарегистрированы такие молекулы, как мироденафил [9, 10], лоденафил и SLx-2101, которые на сегодня проходят этапы исследований [11, 12, 13].

В 2005 г. в Корее был разработан и одобрен для лечения ЭД еще один из препаратов группы ИФДЕ-5, который стал представителем IV-поколения – уденафил (ТМ Зидена; Dong-A Pharmaceutical, Сеул, Корея).

Фармакологические свойства

Уденафил отличается от предыдущих поколений своим фармакокинетическим профилем (время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 0,8–1,3 ч, период полувыведения ($t_{1/2}$) – 9,9–12,1 ч, что обеспечивает относительно быстрое начало действия и длительный период проявления [4]. Молекулярная структура уденафила подобна другим молекулам ИФДЕ-5, в том числе силденафила, варденафила и тадалафила, но отличается более высоким профилем селективности [15]. Клиническая эффективность и безопасность уденафила были оценены в предварительно проведенных международных клинических исследованиях, в которых принимали участие мужчины с ЭД различной этиологии и тяжести течения [16–18, 20–22].

Фармакокинетика препарата Зидена

Активная молекула уденафила достаточно быстро всасывается, достигая пиковых концентраций в плазме за 0,8–1,3 ч, что обеспечивает быстрое начало действия с по-

следующим снижением концентрации активного вещества. Период полувыведения $t_{1/2}$ составляет 9,9–12,1 ч, что обеспечивает длительный эффект препарата – до 24 ч [23]. Площадь под кривой «концентрация–время» и максимальная концентрация в плазме (C_{max}) уденафила увеличивалась надпропорционно при увеличении дозы при однократном введении. Биодоступность уденафила составила 38%, что является аналогичным показателем относительно силденафила (23–44%) [19, 20].

Фармакодинамика препарата Зидена

Фермент ФДЭ-5 локализуется главным образом в кавернозной ткани полового члена, сосудистых и висцеральных гладких мышцах и тромбоцитах [24, 25]. Уденафил демонстрирует ингибирующий эффект путем конкурентом связывания с каталитическим центром ФДЭ-5, тем самым способствуя накоплению цГМФ в гладкомышечных клетках кавернозных тел полового члена. Ингибирующий эффект уденафила к ферменту ФДЭ-5 в 10 000 раз больше чем его влияние на ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3, ФДЭ-4 (которые локализируются в сердце, головном мозге, сосудах, печени и др.) и в 700 раз активнее в ФДЭ-5, чем к ФДЭ-6, находятся в сетчатке глаза. При этом уденафил не ингибируется ФДЭ-11, которые локализируются в различных органах, включая скелетные мышцы, ткани простаты, яичек, кавернозного тела полового члена, сердца и переднего отдела гипофиза, и обуславливает отсутствие побочных реакций, таких, как миалгии, боль в пояснице и тестикулярная токсичность.

Преимущества препарата Зидена

- продолжительность действия составляет 24 ч, что позволяет в течение суток осуществить половой акт в любое время;
- безопасность;
- возможность сочетать с приемом жирной пищи и алкоголя;
- уменьшение рефрактерного период после эякуляции, что способствует уменьшению времени восстановления для осуществления повторного полового акта;
- увеличивает продолжительность полового акта;
- усиливает оргастические ощущения;
- улучшает качество половой жизни мужчин.

ВЫВОДЫ

1. Все ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа высокоэффективны при эректильной дисфункции.
2. Препараты этой группы безопасны при сердечно-сосудистых заболеваниях, если пациенты прошли соответствующее обследование.
3. Для достижения наилучших результатов перед началом приема препаратов большой должен быть подробно проинструктирован лечащим доктором.

Physophydesterase inhibitors of 5 type and erectile dysfunction

Yu. N. Gurzhenko

The article provides an overview of the use of drugs of the phosphodiesterase inhibitor type 5 for the treatment of patients with erectile dysfunction.

Key words: *erectile dysfunction, type 5 phosphodiesterase inhibitors, quality of male sexual intercourse.*

Інгібітори фосфодієстерази 5-го типу

і еректильна дисфункція

Ю. М. Гурженко

У статті представлений огляд застосування препаратів групи інгібіторів фосфодієстерази 5-го типу для лікування пацієнтів з еректильною дисфункцією.

Ключові слова: *еректильна дисфункція, інгібітори фосфодієстерази 5-го типу, якість статевого життя чоловіків.*

Сведения об авторе

Гурженко Юрий Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.
E-mail: 7espoir@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith D.G., Frankel S., Yarnell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly cohort study.
2. Roizen M.F. YOU: Staying Young: The Owner's Manual for Extending Your Warranty, Mehmet Oz, 2007.
3. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 1994. Vol. 151. P. 54–61.
4. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., Derby C.A., Kleinman K.P., McKinlay J.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 2000. Vol. 163. P. 460–463.
5. NIH Consensus Development Panel on Impotence // JAMA. 1993. Vol. 270 (1). P. 83–90.
6. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol Clin North Am. 1995 Nov. Vol. 22 (4). P. 699–709. Review. PubMed PMID: 7483123.
7. Bors E., Comarr A.E. Neurological disturbances of sexual function with special reference to 529 patients with SC spinal cord injury // Urol Surv. 1960. Vol. 10. P. 191–222.
8. Krane R.J., Goldstein I., Saenz de Tejada I. Impotence // N Engl J Med. 1989. Vol. 321. P. 1648–1659
9. Bell AS, Palmer MJ. Novel phosphodiesterase type 5 modulators: a patent survey (2008–2010). Expert Opin Ther Pat. 2011;21(10):1631–1641.
10. Yuan J, Zhang R, Yang Z, 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(5): 902–912.
11. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. J Sex Med. 2009;6(2):553–557.
12. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. J Sex Med. 2010;7(5):1928–1936.
13. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. Drugs. 2008;68(2):231–250.
14. Doh H, Shin CY, Son M, et al. Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. Arch Pharm Res. 2002;25(6):873–878.
15. Paick JS, Kim SW, Yang DY, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. J Sex Med. 2008;5(4):946–953.
16. Park HJ, Park JK, Park K, Min K, Park NC. Efficacy of udenafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomized placebo-controlled trial. J Sex Med. 2010;7(6):2209–2216.
17. Moon DG, Yang DY, Lee CH, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydene (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. J Sex Med. 2011;8(7):2048–2061.
18. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH/LUTS. Int J Impot Res. 2009;21(2):122–128.
19. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Urol. 2011;60(2):380–387.
20. Paick JS, Kim SW, Park YK, et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydene] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. J Sex Med. 2009;6(11):3166–3176.
21. Ortaç M, Çayan S, Çalis,kan MK, et al. Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Andrology. 2013;1(4):549–555.
22. Kim BH, Lim HS, Chung JY, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. Br J Clin Pharmacol. 2008;65(6):848–854.
23. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, et al. Pharmacokinetics of DA-8159, a new erectogenic, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. J Pharm Sci. 2003;92(11):2185–2195.
24. Walker DK, Ackland MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. Xenobiotica. 1999;29(3):297–310.
25. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effect of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. Am J Cardiol. 1999;83(5A): 3C–12C.
26. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001;65:1–52.

Статья поступила в редакцию 14.01.2019