

# Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии

Профессор Г.Г. Кривобородов, к.м.н. Е.И. Тур

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой мультифакторное заболевание, которое в значительной степени ухудшает качество жизни мужчин. Как правило, она связана с различными сопутствующими заболеваниями. Правильным подходом к лечению ЭД являются изменение образа жизни больного и лечение основных заболеваний, приведших к данной проблеме. Однако такой подход зачастую оказывается недостаточно эффективным, поэтому на помощь пациенту и его лечащему врачу приходит медикаментозная терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа. Самым первым и основным лекарственным средством для лечения ЭД является препарат силденафил, который впервые появился на рынке в 1998 г. В данной работе представлен обзор литературы клинических исследований эффективности силденафила у различных категорий пациентов, страдающих ЭД и преждевременной эякуляцией. Необходимо отметить, что силденафил не только эффективен в лечении указанных заболеваний, но является безопасным препаратом, о чем говорит немалый объем накопленных клинических данных. Эти и другие обстоятельства позволяют силденафилу и по сей день сохранять за собой место лидера в качестве препарата выбора в лечении мужчин с нарушением сексуальной функции.

**Ключевые слова:** эректильная дисфункция, эрекция, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, силденафил.

**Для цитирования:** Кривобородов Г.Г., Тур Е.И. Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 2(1). С. 16–22.

## ABSTRACT

Twenty years of the use of sildenafil in urology

Krivoborodov G.G., Tour E.I.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Erectile dysfunction (ED) - is a multifactorial disease that significantly affects the quality of men's life. As a rule, it is associated with various concomitant diseases. The correct approach to the treatment of ED is the changes in the patient's way of life and the treatment of the underlying diseases that led to this problem. However, such an approach is often not effective enough, therefore, pharmacotherapy with phosphodiesterase type 5 inhibitors comes to the aid of the patient and his treating doctor. The drug of the first choice for the treatment of ED is the drug sildenafil, which was first introduced on the market in 1998. This article reviews the literature of clinical trials on the effectiveness of sildenafil in various categories of patients suffering from ED and premature ejaculation. It should be noted, that sildenafil is not only effective in the treatment of these diseases, but it is also a safe drug, which is proved by the considerable amount of accumulated clinical data. These and other points make sildenafil the drug of choice in the treatment of men with a violation of sexual function.

**Key words:** erectile dysfunction, erection, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

**For citation:** Krivoborodov G.G., Tour E.I. Twenty years of the use of sildenafil in urology // RMJ. Medical Review. 2018. № 2(1). P. 16–22.

Эректильная дисфункция (ЭД) — это неспособность мужчины достигать и поддерживать эрекцию, необходимую для совершения адекватного полового акта. Данная проблема является широко распространенной во всем мире. Так, ряд исследований, проведенных в Европе и Америке, показали, что в США от 20 до 30 млн мужчин страдают данным заболеванием [1, 2]. Исследование, проведенное в мужской популяции в Нидерландах в 2005 г., показало, что ежегодная выявляемость ЭД (на 1000 мужчин) составляет 19,2 человека [3]. Являясь мультифакторным заболеванием, ЭД глубоко затрагивает

не только физические и материальные аспекты здоровья мужчины, но и является мощнейшим источником психологической неудовлетворенности, а также важным фактором развития депрессии и проблем в семье [2, 4, 5]. Многие специалисты различного профиля и пациенты привыкли полагать, что ЭД — это всего лишь некий психологический аспект, негативно сказывающийся на качестве жизни. Однако такое утверждение несправедливо, учитывая тот факт, что, согласно данным Европейской ассоциации урологов (EAU), ЭД зачастую неразрывно связана с обменными, сердечно-сосудистыми, нейрогенными

заболеваниями и нередко является их важнейшим спутником [6, 7].

Эрекцию обуславливает способность трабекулярных гладкомышечных волокон к адекватному расслаблению, что увеличивает комплаенс кавернозных синусоидов, способствует их быстрому кровенаполнению и расширению. За счет увеличения объема синусоидов происходит сдавление дорзальных и эмиссарных вен, в результате чего отток крови из органа временно прекращается [8, 9]. При этом интракавернозное давление увеличивается вплоть до 100 мм рт. ст., что обеспечивает эрекцию, адекватную для начала и проведения полноценного полового акта. Функциональные возможности кавернозной ткани, как и большинства тканей и клеток организма, зависят от работы симпатической и парасимпатической нервной системы, а также от вазоактивных веществ, выделяемых эндотелием. Под действием визуальной, тактильной и прочих видов сексуальной стимуляции в терминалях симпатических нервных волокон и эндотелии кавернозных тел происходит выработка оксида азота. Оксид азота при помощи вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и, главным образом, циклического гуанилинмонофосфата (ц-ГМФ), ответственных за гладкомышечное расслабление, приводит к открытию калиевых и закрытию кальциевых мембранных каналов, а также утилизации ионов кальция в эндоплазматический ретикулум. Такое уменьшение концентрации ионов кальция в цитоплазме способствует релаксации гладкомышечных клеток синусоидов кавернозных тел, что и обеспечивает эрекцию [10–13]. В последующем ц-ГМФ катаболизируется специфическим веществом — фосфодиэстеразой 5-го типа (ФДЭ-5), это способствует восстановлению мышечного тонуса стенок кавернозных синусоидов и регрессии эрекции. Нарушение данного механизма на том или ином этапе может привести к ЭД.

В зависимости от вида такого нарушения выделяют три типа ЭД: психогенную, органическую (нейрогенную, гормональную, артериальную, кавернозную и индуцированную приемом различных препаратов) и смешанную, которая является самой распространенной [14].

## Лечение

В основе всех форм ЭД лежит повреждение единого молекулярного механизма расслабления гладкомышечной клетки кавернозной ткани полового члена, как описано выше. По этой причине алгоритм терапевтических мероприятий, связанных с данным заболеванием, более или менее общий для разных групп пациентов и не является специфическим. Учитывая, что ЭД, как правило, связана с сопутствующими заболеваниями (эндокринными и метаболическими расстройствами (сахарный диабет), сердечно-сосудистыми заболеваниями и т. д.), первый этап лечения представляет собой достижение адекватного контроля над интеркуррентной патологией [15]. В основном ЭД успешно поддается симптоматической коррекции, однако она не устраняема полностью. Исключением могут являться лишь психогенная и посттравматическая формы у молодых пациентов, а также ЭД, обусловленная гормональными нарушениями (гипогонадизм, гиперпролактинемия и т. д.) [16, 17]. Это лишь ограниченный список заболеваний, приводящих к нарушению эрекции с ожидаемым благоприятным прогно-

зом. Большинство же больных, скорее всего, будут получать пожизненное неспецифическое лечение, независимо от типа заболевания. Результаты лечебной тактики зависят от эффективности, безопасности, стоимости выбранной методики, а также предпочтений и заинтересованности пациента [18]. Согласно данным EAU, лечение ЭД необходимо начинать с изменения образа жизни и устранения возможных органических и психогенных причин заболевания. В случае недостаточной или полной неэффективности этих мероприятий можно приступить к медикаментозному лечению. Препаратами выбора в данном случае являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) (степень рекомендованности 1а, рекомендации EAU 2017 г.). Дело в том, что вещества этой группы препятствуют захвату и последующему расщеплению ц-ГМФ, того самого вещества, которое ответственно за кровенаполнение кавернозных тел и эрекцию как таковую. Таким образом, ИФДЭ-5 обеспечивают эректильную активность полового члена, которая возможна в данном случае лишь после сексуальной стимуляции, без которой, при недостаточной концентрации оксида азота в синаптических терминалях, запуск каскада реакций, обеспечивающих эрекцию, был бы невозможен [19].

Самым первым и основным ИФДЭ-5 на рынке лекарственных средств стал препарат силденафил (Виагра®). В 1998 г. он был одобрен к применению FDA (Food and drug administration), и с этих пор является препаратом выбора огромного количества мужчин, страдающих ЭД, во всем мире. На сегодняшний день в багаже научных знаний имеются данные более 67 клинических рандомизированных плацебо-контролируемых и постмаркетинговых исследований, посвященных эффективности и безопасности силденафила (Виагры) [20]. В нашем обзоре мы остановимся на самых основных из них. Так, одними из первых и самых важных работ являются два исследования, проведенных под руководством I. Goldstein в 1998 г. и формально объединенных в одно [21]. Первое исследование (первая часть исследовательской программы) представляло собой стандартное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, в которое вошли 532 человека, принимавших силденафил в различных дозировках — 25, 50, 100 мг или плацебо на протяжении 24 нед. Вторая часть программы включала 329 мужчин, которые также получали силденафил или плацебо, однако прием силденафила начинался с 50 мг, который на последующем визите мог быть уменьшен или увеличен на 50%, до достижения максимальной разовой дозы 100 мг. По истечении 12 нед. дизайн исследования менялся, становился открытым и продолжался еще 32 нед. Больные могли выйти из исследования в случае плохой переносимости препарата или его неэффективности. Результаты лечения оценивали на основании опросника IIEF (International Index of Erectile Function). Оказалось, что в группе с фиксированной дозой прием силденафила способствовал достоверному ( $p < 0,001$ ) улучшению сексуальной функции по сравнению с базовой (группа вопросов, связанная с возможностью достижения и поддержания эрекции, необходимой для совершения полноценного полового акта). Так, больные принимавшие 25, 50 и 100 мг, отметили улучшение по категории «количество совершенных половых актов» (вопрос № 3 шкалы IIEF) на 60, 84 и 100% соответственно, тогда как пациенты из группы

плацебо отметили улучшение данного показателя лишь на 5%. Что касается вопроса о способности поддержания эрекции на протяжении всего полового акта (вопрос № 4 ПЕФ), то пациенты отмечали улучшение на 121, 133 и 130% при приеме 25, 50 и 100 мг соответственно. В исследовании с поэтапным повышением/понижением дозы больные отметили улучшение симптомов на 69%, тогда как в группе плацебо — лишь на 22% ( $p < 0,001$ ). В группе с постепенным повышением/понижением дозы силденафила к концу исследования пациенты отметили улучшение по вопросу № 3 на 95%, а по вопросу № 4 — на 140%, в группе плацебо — лишь на 10% и 13% соответственно ( $p < 0,001$ ). Что касается побочных эффектов, то основными из них были головная боль, покраснение лица и ощущение жара, диспепсия, ринит и зрительные нарушения (нарушение цветовосприятия). Максимально эти эффекты проявились на этапе постепенного повышения/понижения дозы силденафила и составили 30, 9, 8 и 4% соответственно. В группе плацебо эти показатели были гораздо ниже. Однако 92% пациентов, участвующих в открытом 32-недельном исследовании, изъявили желание пройти лечение до конца, т. е. для большинства больных данные нежелательные явления оказались переносимыми.

Согласуются с приведенными данными и результаты другого плацебо-контролируемого исследования, проведенного F. Montorsi et al. [22]. В 12-недельное исследование были включены 514 мужчин с ЭД различной этиологии — 32% имели органическую ЭД, 25% — психогенную и 43% — смешанную. Средний возраст пациентов составил 54 года. Все больные были рандомизированы и случайным образом разделены на 4 группы, в зависимости от дозы силденафила: 25, 50, 100 мг и плацебо. Эффективность лечения оценивалась, как и в предыдущей работе, в соответствии с данными опросника ПЕФ. Оказалось, что силденафил значительным образом способствовал улучшению указанных функций, при этом они были достоверно лучше в группах, принимавших более высокие дозы препарата. Значительное улучшение отмечалось по таким параметрам, как эректильная функция, оргазмическая функция, удовлетворенность от полового акта и общая сексуальная удовлетворенность ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, количество пациентов, отметивших, что силденафил способствует улучшению эрекции и качеству их половой жизни, составило 67–86% (в зависимости от дозы препарата), по сравнению с 24% принимавших плацебо ( $p < 0,0001$ ). Количество имевших удачные попытки совершения полового акта из группы силденафила, было также достоверно выше, чем количество таковых из группы плацебо ( $p < 0,0001$ ). Опрос сексуальных партнеров — участников исследования коррелировал с ответами, полученными от пациентов. Все участники отметили хорошую переносимость препарата.

Приведенные данные свидетельствуют, что силденафил не только эффективен в отношении различных форм ЭД и хорошо переносится, но он также сохраняет эффективность на протяжении нескольких часов после приема. Это подтверждает группа ученых во главе с I. Moncada [23], которые опубликовали результаты исследования с участием 40 пациентов с ЭД. Больные, принимавшие 100 мг силденафила, по условиям исследования должны были иметь половой акт через 1 час, а затем через 12 часов после приема препарата. В результате оказалось, что успешно

достигать и поддерживать эрекцию на протяжении всего полового акта смогли 97% мужчин через час после приема Виагры®, а через 12 часов эта способность сохранялась у 74% человек, что говорит о высокой эффективности препарата на протяжении полусуток. Благодаря хорошей переносимости силденафила исследование смогли полностью закончить 38 человек из 40.

Тема безопасности силденафила занимает отдельное место в обсуждении его как препарата выбора при ЭД. Силденафил (Виагра®) — это лекарственное средство с 20-летней историей присутствия на мировом рынке, и, возможно, исходя из данного обстоятельства, существует множество предрассудков и сомнений относительно его безопасности. Работа A. Morales et al. [24] демонстрирует хорошую переносимость силденафила, а большинство побочных эффектов, как правило, характеризуются как мягкие или умеренные и проходящие. Среди более чем 3700 мужчин, страдающих ЭД и длительно принимающих силденафил в дозе от 25 до 100 мг, 16% отмечали головную боль, 10% — покраснение лица и жар, 7% — диспепсию, 4% — заложенность носа и 3% — нарушения зрения (легкое и транзиторное изменение цветового восприятия или повышенную чувствительность к свету). Эти нежелательные явления в основном имели место у пациентов, получавших наиболее высокую дозу препарата — 100 мг, и были менее выраженными при применении 25 или 50 мг. Незначительные нарушения зрительного восприятия, вероятно, связаны с сочетанным ингибированием фермента фосфодиэстеразы 6-го типа в сетчатке. Однако ни одного хронического или серьезного эпизода нарушения зрения не отмечено. Примечательно, что побочные зрительные эффекты одинаково выражены и распространены у пациентов с сахарным диабетом и пациентов, не имеющих сахарного диабета [25]. Однако необходимо подчеркнуть, что мужчинам, имеющим нарушение сетчатки, перед назначением силденафила и других ИФДЭ-5 рекомендуется получить консультацию офтальмолога.

Нежелательные явления, связанные с сосудистой системой (заложенность носа, головная боль, покраснение кожных покровов и жар), также, как правило, мягкие и временные у большинства мужчин. Доля случаев серьезных кардиоваскулярных осложнений (острый коронарный синдром) составляет примерно 4,1 на 100 человек в год из числа пациентов, принимающих силденафил, и 5,7 на 100 мужчин в год, принимающих плацебо. Среднее число острых инфарктов миокарда составляло в среднем 1,7 и 1,4 на 100 человек в год, принимающих силденафил и плацебо соответственно [24]. Необходимо отметить тем не менее, что из большинства клинических исследований пациенты, принимающие нитраты (нитроглицерин), исключаются.

Ранее полагали, что сексуальная активность сама по себе делает значительный вклад в развитие острого инфаркта миокарда у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Однако это утверждение было опровергнуто ввиду того, что риск такого инфаркта составил лишь 0,9% от 856 мужчин, вошедших в исследование, проведенное J.E. Muller [26]. Таким образом, в общей популяции риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных сексуальной активностью, является еще более низким (один шанс на миллион здоровых мужчин). Согласно

Pfizer  
**VIAGRA**



Наиболее  
востребованная  
дозировка<sup>1</sup>

**100 мг**

Выгодная  
стоимость за прием  
Оригинального  
Силденафила<sup>2</sup>



Препарат лидер  
в категории  
средств<sup>3</sup>

**1-я ЛИНИЯ  
ТЕРАПИИ ЭД<sup>4,5</sup>**



Решение для  
«ПОСТОЯННЫХ»  
пациентов с ЭД



**Литература:** 1. Продажи в упаковках иФДЭ-5 по дозировкам в России за 2016 год, по данным IMS, предоставляются по требованию. 2. Средняя цена упаковки за январь 2017 г. по данным IMS, в пересчете на одну таблетку. 3. Доля рынка в упаковках препаратов иФДЭ-5 в России за 2016 год, по данным IMS, предоставляется по требованию. 4. European Association of Urologists. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation, available at: <http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/>. 5. American Urology Association. The Management of Erectile Dysfunction: An Update, available at: <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Erectile-Dysfunction.pdf>

**Торговое название лекарственного средства:** Виагра®. **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклоуанозиминофосфата (ЦГМФ) — специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). **Показания к применению:** лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата; применение у пациентов, получающих постоянно или сперывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов; совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризогигат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии; совместный прием Виагры® с другими средствами лечения нарушений эрекции; переносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); одновременный прием ритонавира, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних 6 месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертония (АД > 170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотонзия (АД < 90/50 мм рт.ст.)), пациенты с синдромом развития неэрегтивной передней гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм), пациенты с синдромом развития неэрегтивной передней гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм), пациенты с синдромом развития неэрегтивной передней гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм), пациенты с синдромом развития неэрегтивной передней гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм), пациенты с синдромом развития неэрегтивной передней гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм). **С осторожностью:** анафилактическая реакция полового члена (пунция), кавернозный фиброз или болезнь Лейдена, заболевания, предрасполагающие к развитию прилипания (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечениями: эссенциальная гипертензия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин); пациенты с синдромом развития неэрегтивной гипосекреторной гипогонадотропной гипоталамической дисфункции (агонизм); одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов. **Способ применения и дозы:** внутрь. Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения — один раз в сутки. Нарушения функции почек: при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) — дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Нарушения функции печени: поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виагра® ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения — 1 раз в 48 часов. При совместном применении с эритромицином, саквинавиром, кетоконазолом, итраконазолом начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг. **Побочное действие:** обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы. Наиболее частые побочные явления: головная боль, вазодилатация («прилив» крови к коже лица). Частые побочные явления: головокружение, изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету), изменение чувствительности к свету), хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были сходными и отмечены чаще. **Особые указания:** сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии гипотонии нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы.

Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена МЗ РФ № ПН15875/01)



ООО «Пфайзер»: Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).  
Тел.: +7 495 287-50-00. Факс: +7 495 287-53-00. [www.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)

PP-VIA-RUS-0032 29.03.2017  
реклама

данным Национального статистического центра здоровья и клинического кардиологического исследования Framingham, количество смертей среди пациентов, страдающих ЭД, и не принимающих ИФДЭ-5, составляет 170 на миллион человек в неделю. По этой причине очевидно, что силденафил безопасен для большинства мужчин вопреки распространенным заблуждениям. Тем не менее перед назначением силденафила, необходимо тщательное обследование сердечно-сосудистой системы и оценка ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями риска. По просьбе медицинского сообщества Американская ассоциация здоровья разработала клинические рекомендации по применению силденафила [27]. Данное руководство предписывает пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнение тредмилл-теста перед назначением силденафила, а также мониторинг артериального давления в первое время приема препарата.

Силденафил хорошо абсорбируется в кишечнике и достигает максимальной концентрации в период от 30 до 120 мин (в среднем через 60 мин) после приема. Препарат элиминируется главным образом через печень, время полувыведения из организма составляет в среднем 4 часа. Начальная рекомендованная доза препарата составляет 50 мг, ее необходимо принимать примерно за 1 час до предполагаемого полового акта. Для улучшения желаемого эффекта или снижения количества нежелательных явлений доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг соответственно. Учитывая это обстоятельство, производитель силденафила (Виагры) компания Pfizer® выпускает препарат в дозировках 25, 50 и 100 мг, а количество таблеток в упаковке варьирует от 1 до 8, что может быть удобно с практической и экономической точек зрения. Необходимо отметить также, что силденафил (Виагра®) может сочетаться с приемом спиртных напитков, однако компания-производитель рекомендует избегать употребления высоких доз алкоголя для достижения максимально возможного положительного эффекта препарата.

В настоящее время весьма актуален вопрос восстановления эрекции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ) по поводу рака предстательной железы. Необходимо отметить высокое значение медикаментозной терапии у этой группы пациентов ввиду того, что с изобретением препаратов группы ИФДЭ-5 у них появился шанс на сохранение достаточного послеоперационного качества жизни. Это утверждение справедливо, несмотря на то, что пациенты, перенесшие РПЭ, и пациенты, принимающие ИФДЭ-5, имеют одинаково скромные результаты в лечении ЭД. Дело в том, что на протяжении долгих лет до внедрения силденафила (Виагры) единственным выходом для таких пациентов оставалось хирургическое лечение, которое, помимо высокой стоимости, связано с немалым количеством осложнений как медицинских, так и технических. Вот почему препараты ИФДЭ-5 считаются методом выбора в лечении ЭД у мужчин после нервосберегающей РПЭ (НС-РПЭ), и лишь в случае их недостаточной эффективности необходимо прибегнуть к другим методам лечения [28, 29]. Благодаря ряду клинических исследований удалось определить основные параметры, влияющие на успех терапевтических мероприятий у больных с ЭД, развившейся в результате НС-РПЭ — это прежде всего возраст и качество не-

восбережения, выполненного во время операции [28–30].

Анализ работ, проведенный F. Montorsi et al. в период с 1998 по 2004 г. [31], продемонстрировал более высокую эффективность силденафила у пациентов после НС-РПЭ, чем у пациентов после РПЭ без нервосбережения. Авторы с высокой статистической достоверностью установили, что у первых силденафил эффективен в 35–75% случаев, тогда как у вторых — в 0–15% случаев (OR=12,1; 95% CI 5,5–26,6). Причем для сохранения эрекции в послеоперационном периоде не важно, выполнена ли пациенту двусторонняя или односторонняя нервосберегающая техника. Авторы отметили, что при односторонней технике эффективность силденафила (Виагры) составляла в разных исследованиях от 10 до 80%, тогда как при двусторонней — от 46 до 72% (OR=2,21; 95% CI 0,75–6,54). Исследователи пришли к заключению, что силденафил способствует достижению и поддержанию эффективной эрекции примерно у 1/3 больных, перенесших РПЭ. Однако для этого достаточно иметь хотя бы один сохраненный нервный пучок. Врачу необходимо мотивировать пациента и объяснить ему важность быть готовым к возможной длительной реабилитации эректильной функции при помощи титрования дозы силденафила вплоть до 100 мг.

Еще одной важной работой, с нашей точки зрения, является исследование, проведенное в США в 2004 г. [32]. Ученые утверждают концепцию раннего использования силденафила в послеоперационном периоде. Полагают, что такой подход справедлив в отношении профилактики кавернозного фиброза, который обычно сопровождает больных, перенесших РПЭ, и, следовательно, ухудшает прогноз в отношении реабилитации эректильной функции. В исследование включили 40 пациентов, которым в день удаления уретрального катетера после РПЭ назначали 50 мг (первая группа) или 100 мг (вторая группа) силденафила. Перед операцией всем больным была выполнена биопсия кавернозных тел, через 6 мес. после начала приема силденафила процедуру повторяли. В группе принимавших 100 мг было отмечено достоверное увеличение содержания гладкомышечных волокон кавернозной ткани. У пациентов, получавших 50 мг препарата, разницы в количестве гладкомышечных волокон до и после операции не обнаружили, т. е. состояние кавернозной ткани после проведенного лечения осталось неизменным и не подверглось развитию кавернозного фиброза, а при дозе 100 мг даже улучшалось. Таким образом, назначение силденафила в раннем послеоперационном периоде не только способствует клиническому восстановлению эрекции после РПЭ, но и предотвращает кавернозный фиброз, другими словами, обеспечивает неизменность ткани полового члена, ответственной за эректильную функцию.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проведенное в 2008 г. [33], включало пациентов, перенесших РПЭ с двусторонним нервосбережением и имевших нормальную эрекцию до операции. Через 4 нед. после НС-РПЭ больные были случайным образом разделены на 3 группы, в зависимости от принимаемой дозы силденафила: 50 мг, 100 мг и плацебо. Препарат предлагалось принимать один раз в неделю на протяжении 36 нед., после чего следовал 8-недельный «чистый» период без терапии, направленной на восстановление эрекции. В результате оказалось,

что суммарно 27% пациентов из обеих групп отмечали появление спонтанных эрекций, тогда как в группе плацебо таковые имели место лишь у 4% участников ( $p=0,0156$ ). Таким образом, авторы работы заключают, что длительное рутинное применение силденафила у больных с двусторонней НС-РПЭ способствует восстановлению спонтанных эрекций в послеоперационном периоде.

Другое исследование, проведенное D.J. Kim et al., и опубликованное в 2016 г. [34], напротив, установило отсутствие преимущества рутинного длительного применения силденафила по сравнению с употреблением препарата по требованию у больных с ЭД после НС-РПЭ.

Необходимо отметить что силденафил эффективен и у непростой категории пациентов с нейрогенной ЭД. Это подтверждается рядом исследований. Так, в работе D. Ohl [35] изложены данные масштабного плацебо-контролируемого исследования с участием 248 мужчин со спинальной травмой и ЭД. В исследование вошли пациенты как с неполным, так и с полным повреждением спинного мозга, диагностированным минимум за 6 мес. до включения в исследование. Стартовая доза препарата составляла 50 мг и затем могла быть заменена на 25 или 100 мг. Длительность приема препарата составила 6 нед., за которыми следовал 2-недельный «чистый» период, после чего больные вновь приступали к 6-недельному приему препарата или плацебо. По окончании работы авторы отметили статистически достоверное улучшение всех параметров сексуальной жизни, согласно опроснику IIEF, у больных, принимавших силденафил, в отличие от принимавших плацебо, включая пациентов с полным повреждением спинного мозга ( $p<0,01$ ). Количество успешных половых актов, произошедших через 1 час после приема силденафила, составило 53%, тогда как после приема плацебо — лишь 12% ( $p<0,001$ ). 96% больных отдали предпочтение лечению силденафилом, изъявив желание продолжить лечение после окончания исследования, и лишь 4% высказались за прием плацебо ( $p<0,001$ ). Авторы работы, таким образом, отметили высокую эффективность и хорошую переносимость силденафила у мужчин с ЭД вследствие полного и неполного повреждения спинного мозга (частота и выраженность побочных эффектов у них не отличались от таковых у «ординарных» пациентов с ЭД).

Другая важная, на наш взгляд, работа, G. Lombardi et al. [36], интересна тем, что авторам, помимо пациентов со спинальной травмой, удалось собрать данные о больных с другими неврологическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др. Проведя подробный анализ литературы, относящейся к применению всех видов ИФДЭ-5 у такой категории больных, ученые установили, что лишь силденафил имеет достаточную доказательную базу в отношении эффективного применения у пациентов с болезнью Паркинсона ( $p<0,01$  и  $p<0,05$  — в разных исследованиях). И лишь силденафил эффективен у пациентов с ЭД, развившейся вследствие менингиомиелоцеле. Таким образом, препарат силденафил является эффективным и безопасным у больных с нейрогенной ЭД, обусловленной различными неврологическими заболеваниями (сравнение с плацебо).

Еще одной важной точкой приложения силденафила (Виагры) является преждевременная эякуляция. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о широ-

ком вовлечении биологических и психогенных факторов (тревожность, повышенная возбудимость полового члена, дисфункция 5-НТ серотониновых рецепторов) в этиологии заболевания [37]. Преждевременная эякуляция почти всегда негативно влияет на качество сексуальной жизни, снижает уверенность в себе и ухудшает взаимоотношения с партнершей, а также может стать причиной ментальных расстройств, тревоги, ложного чувства стыда и депрессии [38, 39]. Одним из немногих эффективных средств лечения преждевременной эякуляции на сегодняшний день являются препараты — ингибиторы обратного захвата серотонина. Однако с целью достижения максимального удовлетворения от половой жизни в настоящее время ведется активный поиск других методов лечения. Так, в рекомендациях EAU 2017 г. предлагается использовать ИФДЭ-5 как в сочетании с антидепрессантами, так и в качестве монотерапии. Необходимо отметить, что, как и при ЭД, так и при преждевременной эякуляции силденафил является препаратом с наибольшим багажом клинических данных в сравнении с другими лекарственными средствами той же группы. Так, например, исследование, проведенное A. Salonia et al. [40], посвящено сравнению комбинированного применения силденафил + пароксетин и монотерапии пароксетином. В исследование вошли 80 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 человек, принимавшие пароксетин 10 мг рутинно сроком 21 день, а затем 20 мг пароксетина по требованию за 3–4 часа до предполагаемого полового акта на протяжении 6 мес. Во второй группе 40 пациентов также вначале лечения получали рутинно 10 мг пароксетина, а затем по требованию — 20 мг пароксетина и 50 мг силденафила в течение полугода. В результате оказалось, что больные первой группы отмечали удлинение интравагинального латентного времени эякуляции с  $0,33\pm 0,04$  мин до  $4,2\pm 0,03$  мин ( $p<0,01$ ), тогда как у больных второй группы отмечено увеличение данного показателя с  $0,35\pm 0,03$  мин до  $5,3\pm 0,02$  мин ( $p<0,01$ ). При сравнении конечных результатов в обеих группах оказалось, что удлинение интравагинального латентного времени эякуляции у пациентов, принимающих пароксетин и силденафил, было статистически достоверно выше, чем у тех, кто принимал лишь монотерапию ( $p<0,05$ ). Согласно шкале IIEF, средний показатель удовлетворенности половыми актами у больных первой группы увеличился с 9 до 11 баллов, но статистически недостоверно. У больных второй группы до лечения и после лечения он составил 9 и 14 баллов соответственно, разница статистически достоверна ( $p<0,05$ ). Пациенты второй группы также отмечали большее количество половых актов в неделю по сравнению с участниками первой группы. Оба вида лечения оказались относительно безопасными. Все побочные эффекты носили мягкий и умеренный характер и были временными. Таким образом, комбинированная терапия пароксетином и силденафилом способна улучшить результаты лечения пациентов с преждевременной эякуляцией, не приводя к ухудшению переносимости такой терапии, и превосходит по эффективности монотерапию ингибитором обратного захвата серотонина.

В завершение необходимо отметить, что силденафил (Виагра®) является экономически выгодным препаратом по сравнению с другими методами лечения.

Об этом говорят данные систематического обзора литературы, опубликованного в 2013 г. A.L. Martin et al. [41]. В своей работе исследователи провели системную оценку исследований, опубликованных в базах данных MEDLINE и EMBASE на английском языке в период с 2001 по 2011 г. Авторы оценивали следующие параметры: стоимость вида лечения, соотношение цены и качества, стоимость лечения заболевания, стоимость лечения осложнений, связанная с заболеванием и лечением потеря работы, желание пациента платить за лечение и покупку препаратов и др. Оказалось, что силденафил (Виагра®) суммарно имеет самую выгодную стоимость по сравнению с другими ИФДЭ-5 (тадалафил, варденафил, аванафил) и предпочитается пациентами. Авторам исследования удалось установить, что среди групп пациентов с ЭД вследствие сахарного диабета, артериальной гипертензии и спинальной травмы силденафил считается наиболее экономически оправданным по сравнению с другими видами лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оценивая данные литературы, можно сделать вывод, что силденафил (Виагра®) является высокоэффективным и безопасным препаратом для пациентов с различными видами ЭД и различными сопутствующими заболеваниями (сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассеянным склерозом, спинальной травмой) и после РПЭ. Спустя 20 лет после появления силденафил (Виагра®) остается методом выбора в лечении эректильной дисфункции, сохраняет и восстанавливает качество жизни мужчин. ▲

*Идея написания статьи принадлежит компании «Пфайзер». Автор при подготовке статьи не получал финансовой и редакторской поддержки от компании «Пфайзер». В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».*

## Литература

- Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol Clin North Am. 1995. Vol. 22. P. 699–709.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J Urol. 1994. Vol. 151. P.54–61.
- Schouten B.W. et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study // Int J Impot Res. 2005. Vol. 17. P.58.
- Fisher W.A. et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED // J Sex Med. 2009. Vol. 6. P.2746.
- Salonia A. et al. Is erectile dysfunction a reliable proxy of general male health status? The case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function domain // J Sex Med. 2012. Vol. 9. P.2708.
- Dong J.Y. et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 58. P.1378.
- Gupta B.P. et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // Arch Intern Med. 2011. Vol. 171. P.1797.
- Fournier G.R. Jr, Juenemann K.P., Lue T.F., Tanagho E.A. Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration // J Urol. 1987. Vol. 137. P.163–167.
- Banya Y., Ushiki T., Takagane H. et al. Two circulatory routes within the human corpus cavernosum penis: a scanning electron microscopic study of corrosion casts // J Urol. 1989. Vol. 142. P.879–883.
- Burnett A.L. Role of nitric oxide in the physiology of erection // Biol Reprod. 1995. Vol. 52. P.485–489.
- Burnett A.L. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology // J Urol. 1997. Vol. 157. P.320–324.
- Ignarro L.J., Lippman H., Edwards J.C. et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates // J Pharmacol Exp Ther. 1981. Vol. 218. P.739–749.
- Lugnier C., Komars N. Modulation of vascular cyclic nucleotide phosphodiesterases by cyclic GMP: role in vasodilatation // Eur Heart J. 1993. Vol. 14(suppl. 1). P.141–148.
- Gratzke C., et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction // J Sex Med. 2010. Vol. 7. P.445.
- Hatzimouratidis K. et al. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015) // J Sex Med. 2016. Vol. 13. P.465.
- Isidori A.M. et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment—a systematic review // Eur Urol. 2014. Vol. 65. P.99.
- Maggi M., et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA) // J Sex Med. 2013. Vol. 10. P.661.
- Montorsi F. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men // J Sex Med. 2010. Vol. 7. P.3572.
- Boolell M., Allen M.J., Ballard S.A. et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor or the treatment of penile erectile dysfunction // Int J Impot Res. 1996. Vol. 8. P.47–52.
- Giuliano F. et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database // Int J Clin Pract. 2010. Vol. 64. P.240.
- Goldstein I. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group // N Engl J Med. 1998. Vol. 338. P.1397.
- Montorsi F., Mc Dermott T.E.D., Morgan R. et al. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction of various etiologies // Urology. 1999. Vol. 53(5). P.1011–1018.
- Moncada I. et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window // Eur Urol. 2004. Vol. 46. P.357.
- Morales A., Gingell C., Collins M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction // Int J Impot Res. 1998. Vol. 10. P.69–73.
- Price D.E., Gingell J.C., Gepi-Attee S. et al. Sildenafil: study of a novel oral treatment for erectile dysfunction in diabetic men // Diabet Med. 1998. Vol. 15. P.821–825.
- Muller J.E., Mittleman A., Maclure M. et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion // JAMA. 1996. Vol. 275. P.1405–1409.
- Cheitlin M.D., Hutter A.M. Jr, Brindis R.G. et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease // Circulation. 1999. Vol. 99. P.168–177.
- Salonia A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.273.
- Salonia A. et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.261.
- Ficarra V. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy // Eur Urol. 2012. Vol. 62. P.418.
- Montorsi F. et al. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data // J Sex Med. 2005. Vol. 2. P.658.
- Schwartz E.J. et al. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy // J Urol. 2004. Vol. 171. P.771.
- Padma-Nathan H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy // Int J Impot Res. 2008. Vol. 20. P.479.
- Kim D.J. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of on-Demand vs. nightly sildenafil citrate as assessed by Rigiscan and the international index of erectile function // Andrology. 2016. Vol. 4. P.27.
- Ohl D.A., Carlsson M., Stecher V.J., Rippon G.A. Efficacy and Safety of Sildenafil in Men With Sexual Dysfunction and Spinal Cord Injury // Sex Med Rev. 2017. Vol. 5(4). P.521–528.
- Lombardi G., Nelli F., Celso M. et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature // J Sex Med. 2012. Vol. 9(4). P.970–985.
- McMahon C.G. et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men // J Sex Med. 2004. Vol. 1. P.58.
- Rowland D. et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction // J Sex Med. 2004. Vol. 1. P.225.
- Symonds T. et al. How does premature ejaculation impact a man's life? // J Sex Marital Ther. 2003. Vol. 29. P.361.
- Salonia A. et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation // J Urol. 2002. Vol. 168. P.2486.
- Martin A.L., Huclin R., Wilson D. A systematic review assessing the economic impact of sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction // J Sex Med. 2013. Vol. 10(5). P.1389–1400.