

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Силденафил-СЗ

Лекарственное средство для
лечения нарушений эрекции



Новинки!



*Для МАКСИМАЛЬНОЙ
уверенности в себе!*



100 мг №20



100 мг №10



100 мг №4



50 мг №20



50 мг №10



50 мг №4

20 лет
рядом с вами

Северная
ЗВЕЗДА
www.ns03.ru

**М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко,
С. А. Костромеев**

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,
кафедра урологии, нефрологии и трансплантологии ФУВ

ВОЗМОЖНОСТИ СИЛДЕНАФИЛА-С3 В КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

УДК 616.65-085.31:616.12

Риск развития эректильной дисфункции (ЭД) при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца увеличивается при использовании препаратов для лечения кардиологической патологии. Кроме того, ЭД часто встречается у мужчин пожилого возраста, подвергающихся трансуретральным эндоскопическим вмешательствам. В этом контексте является очень важной разработкой интегративного (междисциплинарного) подхода к оценке эффективности и безопасности лечения ЭД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также перенесшими трансуретральную резекцию предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии.

В исследовании по оценке эффективности и безопасности применения силденафила у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировано, что Силденафил-С3 в дозе 50 мг или 100 мг за 1 час до предполагаемой сексуальной активности является эффективным средством как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии в лечении эректильной дисфункции.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, трансуретральное эндоскопическое вмешательство, Силденафил.

**М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, I. A. Tyschenko,
S. A. Kostromeev**

SILDENAFIL POTENTIAL IN CORRECTING ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

The risk of erectile dysfunction (ED) in patients with arterial hypertension, coronary heart disease increases when patients use drugs to treat these cardiac pathologies. In addition, ED is common in elderly men undergoing transurethral endoscopic interventions. In this connection, it is very important to develop an integrative (multidisciplinary) approach to evaluating the efficacy and safety of treatment of ED in patients with cardiovascular diseases, as well as those who had transurethral resection of the prostate gland for benign prostatic hyperplasia. The study to assess the efficacy and safety of sildenafil in patients with cardiovascular diseases demonstrated that sildenafil at a dose of 50 mg or 100 mg an hour before anticipated sexual activity is an effective means both in cardiovascular patients and those who underwent transurethral resection of the prostate.

Key words: erectile dysfunction, cardiovascular diseases, transurethral endoscopic intervention, sildenafil.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый десятый мужчина старше 21 года страдает расстройством эрекции, а каждый третий мужчина старше 60 лет вообще не способен совершать половой акт.

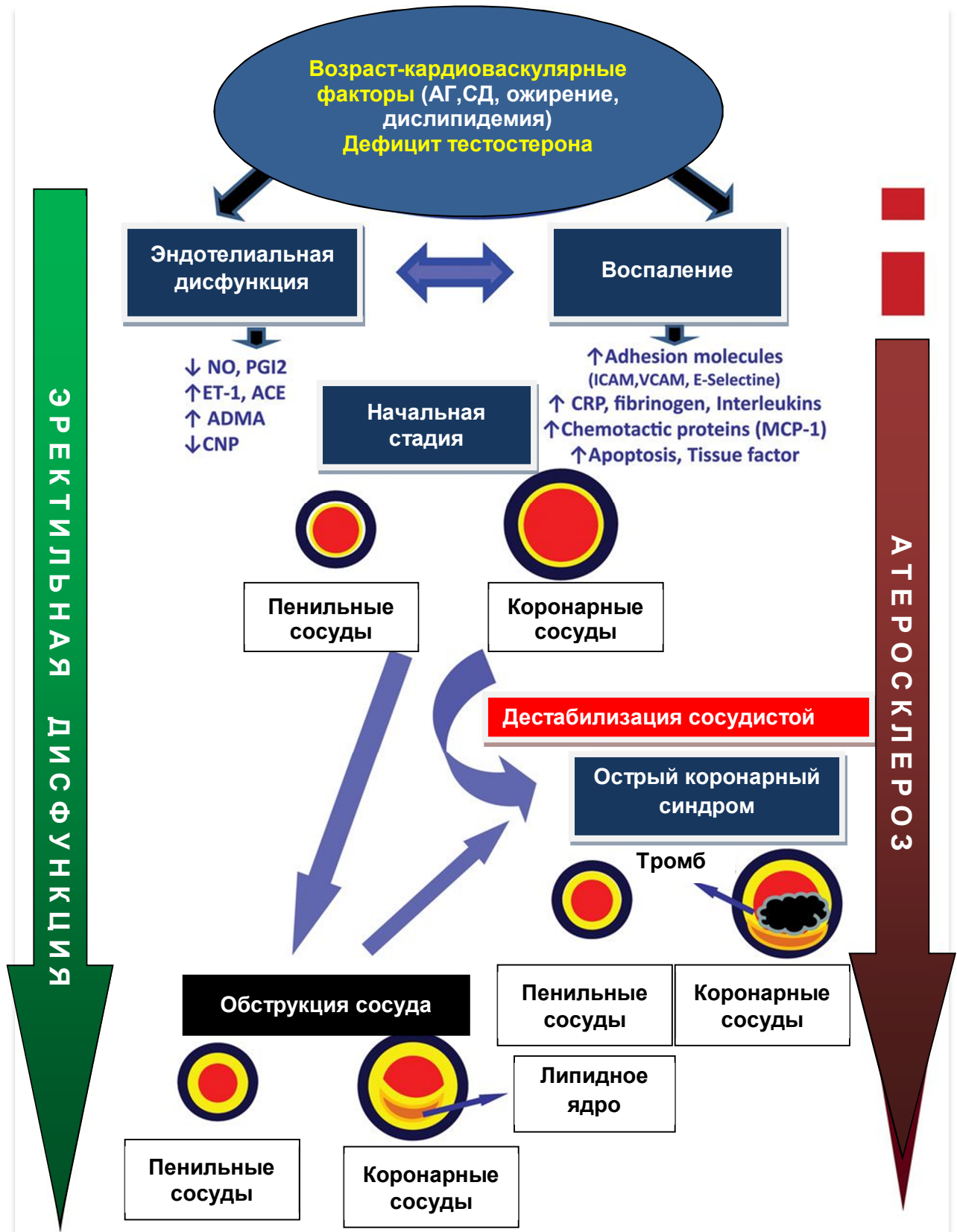
В возрасте 40–50 лет эректильная дисфункция (ЭД) выявляется у 40 % мужчин, в 50–60 лет – у 48–57 % обследованных, а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают 70 % мужчин, причем для 6 % лиц в возрасте от 50 до 75 лет нарушение эрекции представляет серьезную жизненную проблему [10].

ЭД наблюдается примерно у 140–150 млн мужчин в мире и предполагается, что в течение

ближайших 25 лет этот показатель может удвоиться [16].

Показано, что ЭД у мужчин старше 50 лет, как правило, обусловлена соматическими заболеваниями [2].

Возникновение ЭД часто связывают с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом, сахарным диабетом (СД), что опосредуется сложными взаимодействиями между эндотелиальной дисфункцией, субклиническим воспалением, андрогенным дефицитом, общими для ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (см. рис.) [6].



Патогенетические взаимосвязи между развитием эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]

Многие больные прекращают половую жизнь из-за опасения, что физические усилия

при сексуальной активности будут осложнены повторным инфарктом миокарда, развитием

гипертонического криза. Кроме того, проведенные исследования свидетельствуют о том, что ЭД часто встречается у мужчин, подвергшихся трансуретральной эндоскопической вмешательству, особенно в первые три месяца после него [5]. В этом контексте является очень важной разработка интегративного (междисциплинарного) подхода к оценке эффективности и безопасности лечения ЭД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также перенесшими трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ) по поводу ее доброкачественной гиперплазии.

В настоящее время при лечении ЭД учитывается полиэтиологическая природа заболевания, однако первой линией терапии, несмотря на все многообразие причин ЭД, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Неинвазивность этой терапии увеличили доступность лечения по сравнению с другими лечебными методиками, к которым относятся интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов, вакуумные устройства, пенильные протезы и оперативные сосудистые реконструкции [8].

Силденафил является первым ингибитором фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), используемым у пациентов с ЭД. Его клиническая эффективность и безопасность изучена более чем в 100 двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Действие силденафила развивается примерно через 60 мин после приема. Продолжительность эффекта в течение 4 часов с уменьшением эректильного ответа спустя 2 часа от момента приема. Безопасность ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с ЭД и ИБС была подтверждена при использовании нагрузочных проб.

А. М. Arruda-Olson и соавт. (2002) показали, что прием силденафила в дозах 50 и 100 мг не оказывал влияния на длительность выполнения упражнения, наличие и степень выраженности ишемии, а также на различные показатели гемодинамики по сравнению с плацебо [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью открытого проспективного исследования проведенного на кафедре внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета совместно с кафедрой урологии, нефрологии и трансплантологии ФУВ стало изучение эффективности и безопасности силденафила («Силденафил-СЗ», таблетки 50 и 100 мг, ЗАО «Северная звезда», Россия) у пациентов с эректильной дисфункцией и ишемической болезнью сердца, а также перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии. Исследование носило прикладной характер.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 40 пациентов, из них – 20 мужчин с установленным диагнозом эректильной дисфункции и ССЗ [ср. возраст ($58,6 \pm 0,8$) лет], артериальной гипертензией страдали 100 % пациентов, ИБС – 45 %, 25 % пациентов, по данным амбулаторных карт, страдали сахарным диабетом 2-го типа) в соответствии с критериями включения и исключения (1-я группа).

Всем пациентам с ССЗ, включенным в исследование, допускался прием препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов кальция.

2-я группа – 20 больных с установленным диагнозом эректильной дисфункции после перенесенной трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) по поводу ее доброкачественной гиперплазии [ср. возраст ($63,9 \pm 1,8$) лет], осуществляющих постоянный прием альфа-адреноблокатора (омник). *Критериями включения служили:* сексуальные нарушения у мужчин в возрасте от 45 до 75 лет в сочетании с одним и более из ниже перечисленных заболеваний или состояний: возраст от 45 до 75 лет; показатели по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ) ниже 21; наличие контролируемой АГ 1–2-й степени, ИБС, стабильное течение (стенокардия напряжения ФК I–II); трансуретральная резекция предстательной железы (ТУРПЖ) в анамнезе; отсутствие андрогенного дефицита (по данным оценки уровня общего тестостерона); наличие письменного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: пациенты с высоким риском сердечно-сосудистого риска, по данным оценки Принстонского консенсуса [артериальная гипертензия (АГ) 3-й степени, неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК, нестабильная стенокардия, перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения последние 6 месяцев, необходимость приема нитратов; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству; индивидуальная непереносимость Силденафила, наличие гипогонадизма (андрогенного дефицита)]. Выраженность эректильной дисфункции оценивали с помощью опросника МИЭФ [15].

Всеми включенными в исследование пациентами проводилась оценка гемодинамики до и после сексуального контакта (артериальное давление, частота сердечных сокращений). Пациентам, перенесшим ТУРПЖ проводилась оценка симптомов болезней предстательной железы по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) [7]. Длительность исследования – время, необходимое для 4 полноценных половых контактов. Регистрация данных осуществлялась исследователями регулярно во время очередного визита путем

заполнения индивидуальной регистрационной карты. Также был возможен телефонный контакт пациента с исследователем. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием функций Microsoft Excel 2010 и пакета статистических программ Statistica 6.0 с применением метода параметрической и непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех 40 пациентов, включенных в исследование, отсутствовали признаки андрогенного дефицита [уровень общего тестостерона составил $(15,82 \pm 0,34)$ нмоль/л]. Следует отметить, что прием Силденафила-С3 был эффективным и сопровождался достоверным увеличением среднего балла по данным оценки шкалы МИЭФ как в 1-й, так и во 2-й группе

пациентов. В группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями индекс МИЭФ до начала приема силденафила-С3 составил $(11 \pm 0,49)$ балла (что свидетельствует об умеренной ЭД). После приема препарата отмечено статистически значимое увеличение индекса МИЭФ до $21,67 \pm 0,56$, что свидетельствует об отсутствии эректильной дисфункции в этой группе пациентов при приеме Силденафила-С3.

Аналогичная динамика симптомов прослежена и во 2-й группе пациентов: индекс МИЭФ составил $(14,28 \pm 2,02)$ балла до начала приема препарата, статистически значимо увеличившись до $(22,46 \pm 2,37)$ балла в конце исследования.

Анализ опросника МИЭФ показал, что статистически значимые изменения отмечены по всем вопросам опросника как в 1-й, так и во 2-й группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика оценки качества полового акта по опроснику МИЭФ в исследуемых группах после приема Силденафила-С3 ($M \pm m$)

Вопрос	1-я группа (n = 20)			2-я группа (n = 20)		
	Исходно	После лечения	Δ %	Исходно	После лечения	Δ %
1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что можете достичь и удержать эрекцию?	$2,26 \pm 0,12$	$4,09 \pm 0,09^*$	80,97	$2,75 \pm 0,11$	$4,25 \pm 0,14^*$	54,5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	$2,2 \pm 0,17$	$4,4 \pm 0,17^*$	100	$3,19 \pm 0,16$	$4,63 \pm 0,13^*$	45,14
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	$2,33 \pm 0,16$	$4,47 \pm 0,17^*$	91,8	$3,13 \pm 0,08$	$4,63 \pm 0,15^*$	47,9
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	$2,07 \pm 0,18$	$4,47 \pm 0,17^*$	115,94	$2,75 \pm 0,17$	$4,56 \pm 0,16^*$	65,8
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	$2,13 \pm 0,13$	$4,33 \pm 0,13^*$	103,29	$2,81 \pm 0,16$	$4,44 \pm 0,13^*$	58

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после проведенного лечения, при $p < 0,05$.

Полученные нами результаты созвучны данными R. A. Kloner, et al. [4], которые продемонстрировали, что эффективность силденафила у больных с ЭД, страдающих АГ, высока. Среди больных с АГ различного происхождения прием плацебо и силденафила сопровождался улучшением эрекции у 18 и 70 % больных соответственно. Среди мужчин, принимавших 2 и более гипотензивных препарата, эти показатели составили 17,6 и 71 %.

Обращает на себя внимание, что в группе пациентов с ССЗ эффект Силденафила-С3 был более выражен. По-видимому, это связано с тем, что силденафил может улучшать функцию

эндотелия [7]. Отмечена зависимая потокопосредованная дилатация плечевой артерии у больных с сердечной недостаточностью и при сахарном диабете 2-го типа. У больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической или неишемических болезней сердца без заболевания легких однократный прием 50 мг силденафила вызывал достоверное повышение сердечного индекса и снижение легочной сосудистой резистентности как в покое, так и при нагрузке. У пациентов с заболеваниями коронарных артерий установлено положительное влияние силденафила на кожную микроциркуляцию [13].

Эффективность же лечения ЭД после оперативного вмешательства на предстательной железе определяется рядом факторов и, прежде всего, объемом вмешательства [9] и отсутствием эректильных расстройств до проведения оперативного лечения. По данным M. Tutolo и соавт., эффективность силденафила для лечения ЭД у 170 мужчин после радикальной нервосберегающей простатэктомии составила 80 % [11]. Кроме того, особенностью течения ЭД у подобных больных является возможность прогрессивного улучшения эрекции в течение 4 лет после операции, в связи с чем окончательно о неэффективности того или иного метода лечения можно судить только через несколько лет после операции. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании H. Padma-Nathan с соавт. сообщают, что раннее назначение и ФДЭ-5 увеличивает восстановление спонтанных эрекций, причем эффективность силденафила возрастает со временем, и лучшие результаты наблюдаются через 12–24 месяцев после операции [14].

Учитывая, что ФДЭ-5 локализуется не только в кавернозных телах, но и в гладкомышечных клетках стенок коронарных и других крупных артерий, ингибирование этого фермента приводит к изменениям параметров центральной гемодинамики и сердечной деятельности. Кроме этого, возможно частичное воздействие ингибиторов на другие типы ФДЭ, что также способно приводить к изменениям тонуса различных сосудов или нарушениям функции миокарда [17].

Однако существует ряд исследований, доказывающих безопасность и эффективность применения силденафила у группы пациентов с ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. По данным проведенного нами исследования, применение Силденафила-С3 не сопровождалось статистически значимыми изменениями как систолического, так и диастолического артериального давления, а также частоты сердечных сокращений после полноценного полового акта в группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, возникновение стенокардитических приступов не зарегистрировано. Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди мужчин с эректильной дисфункцией с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и получавших антигипертензивную терапию (независимо от дозировки или класса препарата) нежелательные явления отсутствовали, как и у мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний, использующих Силденафил-С3.

По данным оценки шкалы IPSS, у пациентов после ТУРПЖ средний балл до начала исследования составил ($25,86 \pm 0,91$) балла, после приема силденафила – статистически значимо снизился до ($8,38 \pm 0,76$) балла, что свидетельствует об улучшении течения основного урологического заболевания. Анализ шкалы IPSS у пациентов после ТУРПЖ по вопросам показал, что статистически значимые изменения отмечены по всем показателям опросника (табл. 2).

Таблица 2

Динамика ответов на вопросы по опроснику IPSS

Вопрос	До лечения	После лечения	Δ %
1. Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря	$3,13 \pm 0,33$	$1 \pm 0,18^*$	– 68
2. Необходимость помочиться ранее, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания	$2,88 \pm 0,26$	$1,38 \pm 0,2^*$	– 52,1
3. Прерывистое мочеиспускание	$4,56 \pm 0,13$	$0,94 \pm 0,21^*$	– 79,4
4. Затруднение по временному задержанию мочеиспускания	$2,69 \pm 0,29$	$1,06 \pm 0,19^*$	– 60,6
5. Слабый напор мочевой струи во время мочеиспускания	$4,5 \pm 0,16$	$1,06 \pm 0,27^*$	– 76,4
6. Необходимость прилагать усилия для начала мочеиспускания	$4,5 \pm 0,16$	$0,63 \pm 0,15^*$	– 86
7. Необходимость опорожнять мочевой пузырь за период сна	$3,75 \pm 0,23$	$2,13 \pm 0,22^*$	– 43,2
8. Дополнительный вопрос по качеству жизни	$5,06 \pm 0,17$	$0,81 \pm 0,1^*$	– 83,9

Примечание: * достоверность различий между показателями до и после проведенного лечения, при $p < 0,05$.

По данным литературы, несмотря на высокую эффективность силденафила, сохраняется

определенное количество пациентов, у которых прием этого препарата не приводит к улучшению

эрекции. Во многих случаях это связано с неправильным приемом лекарства [18]. Пациентам, особенно в начале лечения, следует рекомендовать принимать силденафил натощак не менее чем за 30 минут до начала сексуальных действий. Важно также объяснять больным, что действие препарата развивается только на фоне адекватного сексуального возбуждения и в значительной степени зависит от него. Во многих случаях лечение следует начинать со 100 мг, что позволит получить максимальный ответ уже в начале лечения и внушит пациентам уверенность в его успехе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Силденафил в дозе 50 мг или 100 мг за 1 час до предполагаемой сексуальной активности является эффективным средством как у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы по поводу ее доброкачественной гиперплазии в лечении эректильной дисфункции.

Прием 50–100 мг силденафила за 1 час до предполагаемой сексуальной активности пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями является безопасным и не сопровождается статистически значимыми изменениями показателей систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений.

Прием 50–100 мг силденафила оказывает статистически достоверное благоприятное влияние на течение симптомов урологического заболевания, по данным оценки шкалы IPSS.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Cakir O.* The frequencies and characteristics of men receiving medical intervention for erectile dysfunction: Analysis of 6.2 million patients. 28-th Annual EAU congress, 15–19 March, 2013. – Milan. Italy, abst. № 126.
2. Cardiovascular disease risk, vascular health and erectile dysfunction among middle-aged, clinically depressed men / B. M. Hoffman, A. Sherwood, P. J. Smith, et al. // *J. Int. Impot. Res.* – 2010. – Vol. 22 (1). – P. 30–35.
3. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized, crossover trial / A. M. Arruda-Olson, D. W. Mahoney, A. Nehra, et al. // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 719–725.

4. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group / R. A. Kloner, M. Brown, L. M. Prisant, et al. // *Am J Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 70–73.

5. Endourological procedures and sexual dysfunction: a prospective multivariate analysis / M. Sofer, R. Yehieli, A. Greenstein, et al. // *BJU International.* – 2011. – Vol. 10. – P. 250–253.

6. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient / C. Vlachopoulos, G. Jackson, C. Stefanadis, et al. // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2034–2046.

7. Influences of Sildenafil on lung function and hemodynamics in patients with chronic heart failure / M. Guazzi, G. Tumminello, F. Di Marco, et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 76. – P. 371–378.

8. *Jonas U.* The history of erectile dysfunction management // *Int. J. Impot. Res.* – 2001. – Vol. 3. – P. 3–7.

9. Long term effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3 year follow up / R. Raina, M. M. Laken, A. Agarwal, et al. // *Urology.* – 2003. – Vol. 62. – P. 110–115.

10. *Mckinlay J. B.* The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* – 2000. – Vol. 12 (sup. 4). – P. 6–11.

11. Optimizing postoperative sexual function after radical prostatectomy / M. Tutolo, A. Briganti, N. Suardi, et al. // *Ther Adv Urol.* – 2012. – Vol. 4 (6). – P. 347–365.

12. Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer / A. Bill-Axelsson, L. Holmberg, M. Ruutu, et al. // *New Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364 (18). – P. 1708–1717.

13. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure / G. D. Lewis, J. Lachmann, J. Camuso, et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 59–66.

14. Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nervesparing radical prostatectomy / H. Padma-Nathan, A. R. McCullough, L. A. Levine, et al. // *Int. J. Impot. Res.* – 2008. – Vol. 20 (5). – P. 479–486.

15. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction / R. C. Rosen, A. Riley, G. Wagner, et al. // *Urology.* – 1997. – Vol. 49. – P. 822–830.

16. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population / R. C. Rosen, W. A. Fisher, I. Eardley, et al. // *Curr Med Res Opin.* – 2004. – Vol. 20 (5). – P. 607–617.

17. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro / R. M. Wallis, J. D. Corbin, S. H. Francis, et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 8. – P. 3–12.

18. Variations in morbidity after radical prostatectomy / C. B. Begg, E. R. Riedel, P. B. Bach, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1138–1144.