

А.Л.ВЕРТКИН, д.м.н., профессор, Л.Ю.МОРГУНОВ, д.м.н., профессор, Е.В.КРИВЦОВА, к.м.н., МГМСУ, Москва

# ТАДАЛАФИЛ:

## СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Ключевые слова: половой акт, эрекция, расстройство, эректильная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы*

В настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни у мужчин выявление и лечение эректильной дисфункции представляют собой важнейший аспект сохранения мужского здоровья.

Эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта, в половине и более числе случаев сохраняющуюся в течение 3 и более месяцев (Consensus Development Panel On Impotence, 1993).

В ходе стандартизованного анкетного опроса 600 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет, проведенного в 4 странах мира, были получены следующие результаты. В Бразилии частота ЭД равна 15%, в Италии — 17%, в Малайзии — 22% и в Японии — 34% (Nicolosi A. et al., 2003).

Исследования, проведенные в начале 90-х гг. XX в. и продолжающиеся в настоящее время, свидетельствуют о наличии тесных связей между ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также о влиянии возраста на распространенность данного недуга. В зависимости от дизайна исследования распространенность ЭД колеблется от 10 до 52%, причем в ряде стран рост числа таких пациентов составляет 25—30 новых случаев на 1 000 жителей в год (Prieto Castro R. et al., 2010). Легкой формой ЭД страдают 17,2% мужчин, умеренной — 25,2%, а тяжелой — 9,6% [1]. Данные о распространенности ЭД в РФ в настоящее время отсутствуют.

Результаты проведенных опросов свидетельствуют, что лишь небольшой процент мужчин с ЭД обращаются за помощью к врачу и лишь некоторые из них получают адекватное лечение (Chew K.K. et al., 2000). Согласно данным ВОЗ, расстройства эрекции выявляются у каждого 10-го мужчины после 21 года, а каждый 3-й мужчина старше 60 лет не способен выполнить половой акт (Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., 2009). В настоящее время от ЭД страдают до 150 млн мужчин, а в ближайшие четверть века их число может удвоиться (McKinlay J.V., 2000).

С одной стороны, несмотря на то что ЭД довольно широко распространена, большинство мужчин не обращаются за медицинской помощью и не получают адекватного лечения. С другой стороны, врач общей практики, к которому прежде всего попадает пациент с данной проблемой, нередко имеет

весьма расплывчатые представления о проблеме ЭД и возможных способах коррекции данного состояния.

Эрекция — это увеличение полового члена в объеме с резким повышением его упругости, обусловленное растяжением и наполнением пещеристых тел при половом возбуждении. Феномен эрекции обусловлен сложным сочетанием нейрососудистых изменений в кавернозных телах полового члена, конечным звеном которых является релаксация гладкомышечных элементов артерий, артериол и синусоидов. При сексуальной стимуляции происходит активация парасимпатической нервной системы. Высвобождение нейротрансмиттеров, в частности оксида азота из эндотелия сосудов кавернозных тел, приводит к накоплению цГМФ в кавернозной ткани и расслаблению гладкомышечных клеток стенок приносящих артерий и кавернозных тел. Заполнение артериальной кровью лакун обуславливает сдавление венул и блокирование оттока крови из полового члена. Melman A. и Gingell J.C. (1999) предполагают следующий механизм эрекции (рис. 1).

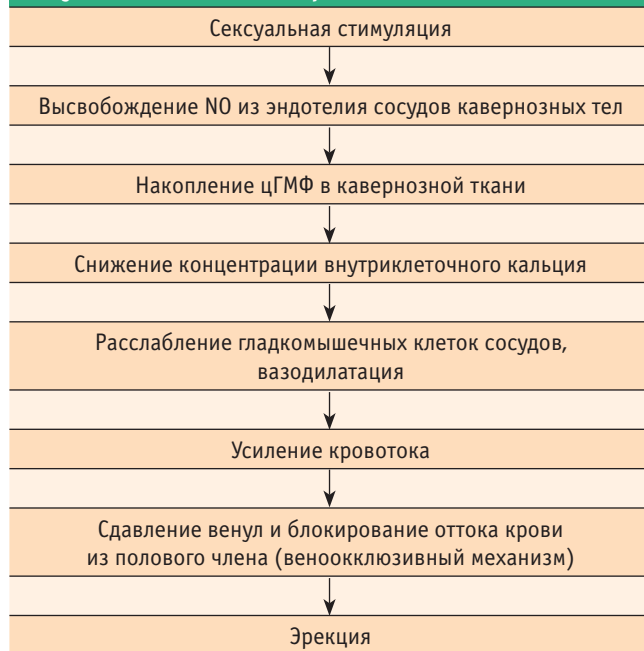
В зависимости от этиологии различают психогенную и органическую ЭД, хотя в большинстве случаев в развитии данного заболевания участвуют оба фактора (так называемая смешанная форма). Основными психологическими факторами являются депрессия, проблемы в отношениях, сексуальное невежество, страх неудачи и т.д. Органическая ЭД может развиваться при различных соматических заболеваниях: сахарном диабете, артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, гипогонадизме, гипотиреозе, а также курении. В ходе многочисленных исследований была показана значительная ассоциация ЭД с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Именно поэтому в настоящее время ЭД рассматривается как ранний маркер этих заболеваний [2].

По нашим данным, распространенность ЭД у лиц без соматической патологии составляет 15,4%, а при сопутствующих кардиоваскулярных заболеваниях ЭД выявляется почти в 10 раз чаще, составляя 66,4% (Верткин А.Л. и соавт., 2007).

ЭД выявляется у каждого 3-го мужчины с артериальной гипертонией (АГ), у каждого 2-го — с ишемической болезнью сердца (ИБС), а при их сочетании — у 2/3 пациентов. К заболеваниям, негативно влияющим на половую функцию, относятся и сахарный диабет (СД). Развитие ЭД у больных СД 2 типа также обусловлено эндотелиальными нарушениями

**■ ЭД выявляется у каждого 3-го мужчины с артериальной гипертензией, у каждого 2-го — с ишемической болезнью сердца, а при их сочетании — у 2/3 пациентов. К заболеваниям, негативно влияющим на половую функцию, относится и сахарный диабет.**

**Рисунок 1. Физиология эрекции**



(Верткин А.Л., Бурмистров В.А., 2004). В одном из исследований было показано, что распространенность ЭД и снижение полового влечения при СД 2 типа составили 60,9% (средний балл ЭД по МИЭФ составил от 5 до 11) и 46,4% соответственно.

В 80% случаев ЭД носит органический характер и является осложнением соматических заболеваний. В развитии ЭД могут участвовать различные механизмы, как нейрогенные, так и сосудистые, а ее лечение должно в первую очередь носить патогенетический характер

В конце 90-х гг. прошлого века были синтезированы ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), что послужило переломным моментом в лечении эректильной дисфункции. Первый селективный ингибитор ФДЭ-5 — силденафил был разработан как антиангинальный препарат. Антиангинальный эффект препарата оказался незначительным, однако мужчины, принимавшие участие в исследовании, отметили благоприятное действие препарата на эректильную функцию (Wallis R.M. et al., 1999). В связи с этим силденафил стали исследовать как препарат, используемый в лечении ЭД. В дальнейшем для лечения ЭД стали применять варденафил и тадалафил. Все эти препараты эффективны в лечении ЭД, но отличаются фармакокинетикой и побочными эффектами [4, 5].

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 основан на блокаде гидролиза цГМФ, что приводит к резкому росту его концентрации, активации цГМФ-зависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием ионных каналов, вследствие чего снижается концентрация кальция в гладкомышечных клетках и возникает их расслабление (Corbin J.D., Francis S.H., 2002). Ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию, а лишь облегчают ее развитие в результате действия эндогенного оксида азота (NO), который выделяется из нервных окончаний и эндотелиальных клеток, стимулируя синтез цГМФ ферментом гуанилатциклазы. Расслабление гладкомышечных клеток

приводит к расширению артерий и синусов кавернозных тел, что обеспечивает достижение необходимого для эрекции притока артериальной крови (Goldstein I. et al., 1998).

Тадалафил имеет ряд отличительных характеристик. В первую очередь на его всасываемость влияет принимаемая пища и/или алкоголь [6]. Пик концентрации этого препарата в сыворотке достигается примерно через 2 часа после применения [7], а период полувыведения составляет около 18 часов [8], обеспечивая стабильную концентрацию препарата в сыворотке крови. Это свойство тадалафила дает возможность для спонтанных половых контактов, делая его идеальным препаратом для ежедневного применения [12, 13].

Тадалафил обладает более избирательными свойствами [6] в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-6 (изоформы ФДЭ обнаружены в сетчатке), что обеспечивает минимум побочных действий, в т.ч. и со стороны зрения [14]. Однако тадалафил имеет относительно высокое сродство к ФДЭ-11. Его изоформа найдена в скелетной мускулатуре, что связано с более частыми миалгиями и болями в спине у принимавших этот препарат по сравнению с силденафилом и варденафилом [15]. Интересно, что при ежедневном применении тадалафила в дозе 2,5–5 мг частота головных болей по сравнению с его приемом по требованию в дозе 10–20 мг уменьшилась в 3–5 раз [16]. Длительный период полувыведения тадалафила позволяет использовать его в невысоких дозировках и обуславливает низкий уровень развития побочных эффектов (Washington S.L. 3rd, Shindel A.W., 2010).

McMahon, исследовав 122 мужчин с ЭД, которые принимали тадалафил 10 мг ежедневно или 20 мг по требованию, получил следующие результаты: количество позитивных ответов на вопросы анкеты по оценке ЭД увеличилось до 73% при приеме тадалафила по требованию и на 85% — при ежедневном приеме. В итоге 72% пациентов отдали предпочтение ежедневной терапии [17]. По данным Rajfer и соавт., указанный ритм приема тадалафила мужчинами с ЭД в течение 24 недель в дозах 2,5 и 5 мг является эффективнее плацебо. Среднее изменение в утвердительных ответах на вопросы анкеты по оценке ЭД составило 31, 35 и 10% для 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно [18].

По данным Hatzichristou D. et al., ежедневное применение тадалафила у больных с СД также имеет положительный эффект: среднее изменение в утвердительных ответах составило 20, 29 и 5% при приеме 2,5 мг, 5 мг и плацебо соответственно. При этом за период применения тадалафила никаких существенных изменений уровня гликозилированного гемоглобина отмечено не было [19].

**Таблица 1. Причины эректильной дисфункции (по Miller T.A., 2001)**

Психогенные	Органические
Депрессия. Стресс. Тревога	Сосудистые. Нейрогенные. Гормональные. Заболевания полового члена. Медикаментозные. Смешанные

Таблица 2. Частота выявления ЭД у кардиологических больных

Нозологические формы	АГ (n = 122)	ИБС (n = 134)	СД 1 типа (n = 21)	СД 2 типа (n = 103)	ИБС + АГ (n = 31)	ИБС + АГ + СД (n = 24)	Контрольная группа (n = 90)
Нет ЭД	79 (65,2%)	66 (48,7%)	11 (53,1%)	42 (40,9%)	7 (22,8%)	3 (13,0%)	76 (84,6%)
Есть ЭД	43 (34,8%)	68 (52,2%)	10 (46,9%)	61 (59,1%)	24 (77,2%)	21 (87,0%)	14 (15,4%)
Легкая ЭД	12 (27,5%)	7 (11,0%)	1 (9,7%)	7 (12,0%)	3 (12,7%)	0	9 (65%)
ЭД средней тяжести	19 (45,5%)	41 (58,7%)	-	3 (29,9%)	7 (30,3%)	9 (43,1%)	5 (35,0%)
Тяжелая ЭД	12 (27,0%)	20 (30,3%)	3 (29,9%)	6 (60,4%)	14 (57,0%)	12 (56,9%)	0

Значительный интерес представляет влияние ежедневно приема тадалафила на сексуальное удовлетворение партнерш мужчин с ЭД. В ходе исследования было показано, что 79% женщин-партнерш отдали предпочтение тадалафилу (по требованию) по сравнению с другими иФДЭ типа 5, ссылаясь на более расслабленный подход к сексуальной близости [20]. Таким образом, можно предположить, что возможность полного спонтанного поведения в сексуальной жизни (как это имеет место при ежедневной терапии) будет привлекательной для многих партнерш мужчин с ЭД. Показано, что ежедневная доза тадалафила имеет высокую степень эффективности в лечении ЭД и улучшает качество сексуальной жизни как пациентов, так и их партнерш [21].

В настоящее время проведено более 90 клинических исследований (в т.ч. длительных, продолжавшихся до 2 лет), в ходе которых была однозначно доказана эффективность и безопасность применения тадалафила. Так, с целью оценки клинической эффективности и безопасности препарата В. Brock и соавт. (2002) провели интегративный анализ пяти рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами. Эти исследования были выполнены в 1999—2001 гг. в 74 медицинских центрах и охватывали 1 112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет, страдавших выраженной или тяжелой ЭД (в 61% случаев — органической, в 9% — психогенной и в 31% — смешанной). Пациенты получали тадалафил в суточной дозе 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг или плацебо без ограничений потребления пищи и алкогольных напитков. Для оценки эффективности препарата использова-

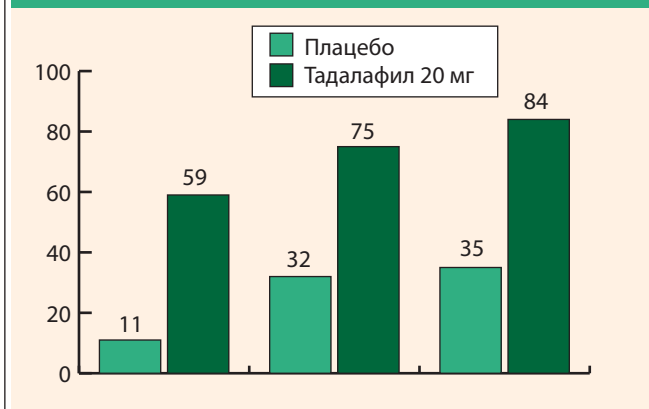
ли опросники IIEF (Международный индекс эректильной функции), SEP (Профиль половых отношений) и GAQ (Вопрос общего впечатления). Основные результаты исследования представлены на рисунке 2.

Среди пациентов, получавших тадалафил в дозе 20 мг/сут, нормальная эректильная функция (сумма баллов 26 и более при анкетировании с использованием IIEF) была достигнута у 59% мужчин по сравнению с 11% в контрольной группе. На фоне лечения тадалафилем в дозе 20 мг/сут абсолютная доля успешно завершённых попыток полового акта составила 75% по сравнению с 32% в группе плацебо (SEP). В конце лечения 81% мужчин, получавших тадалафил в дозе 20 мг/сут, и только 35% мужчин из группы плацебо сообщили об улучшении эрекции (опросник GAQ). Эффективность препарата была одинаковой у молодых пациентов и у лиц старше 65 лет и не зависела от этиологии ЭД. При оценке влияния тадалафила на успешность завершения полового акта в зависимости от времени после приема 20 мг препарата (по данным анкетирования с использованием опросника SEP) оказалось, что в общей сложности от 73 до 80% попыток полового акта, совершенных в интервале между 30 минутами и 36 часами, были успешными.

В ходе южнокорейского проспективного многоцентрового исследования (2009), в котором приняли участие 162 мужчины, принимавшие тадалафил в дозе 5 мг в течение 9 месяцев, были получены следующие результаты. У всех достоверно возрос индекс эректильной функции (по индексу МИЭФ, состоящему из 5 вопросов). Побочные эффекты отмечались в 5,5 и 3,9% случаев на 4-й и 8-й неделях исследования соответственно, причем существенного влияния на артериальное давление и частоту сердечных сокращений отмечено не было. Кроме того, Kang D.H. et al. (2010) было отмечено положительное влияние терапии тадалафилем на скорость мочеиспускания.

Учитывая высокую распространенность ЭД среди больных СД, эффективность и безопасность применения тадалафила в дозе 10 и 20 мг была оценена в ходе 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего 216 пациентов с СД 1 или 2 типа и ЭД (I. Saenz de Tejada et al., 2002). По данным анкетирования с использованием опросника IIEF на фоне терапии тадалафилем в дозах 10 и 20 мг, прирост средней суммы баллов, отражающих эректильную функцию, через 12 недель составил 6,4 и 7,3 соответственно по сравнению с 0,1 в группе плацебо. Процент пациентов, сообщивших об успехе в достижении и удержании эрекции (SEP) и отметивших улуч-

Рисунок 2. Эффективность тадалафила (В. Brock et al., 2002) приводит к дополнительному снижению АД на 11 мм рт.ст.





шение эрекции (GAQ), также был достоверно выше на фоне терапии тадалафилом по сравнению с группой плацебо.

Интересным представляется изучение воздействия тадалафила на женщин, страдающих СД 2 типа в постменопаузе. Изучение влияния препарата на углеводный обмен как в основной, так и контрольной группе показало его позитивное воздействие на инсулинорезистентность и уровень гликемии (Jansson P.A. et al., 2010).

Тадалафил также продемонстрировал свою эффективность у мужчин, страдающих рассеянным склерозом, что свидетельствует о возможности его применения даже при тяжелой соматической патологии (Zhang H.L. et al., 2010).

Данные, полученные в последние годы, подтверждают эффективность и хорошую переносимость тадалафила в клинической практике. В частности, препарат оказал достоверно позитивный эффект на мужчин, принимавших антидепрессанты и страдающих вследствие этого сексуальной дисфункцией (Frost J. et al., 2010).

В патогенезе эректильной дисфункции важную роль играют социально-психологические факторы. Шкала психологических и межличностных отношений (PAR) подтвердила приверженность пациентов к тадалафилу по сравнению с силденафилом и варденафилом, что в первую очередь обусловлено длительностью действия и прогнозируемой эффективностью препарата (Yuang R.Q., 2010). Приоритетное положение тадалафила в ряду ингибиторов ФДЭ-5 обусловлено

отсутствием тревоги, связанной с планированием сексуальной активности (Fusco F. et al., 2010).

Помимо основного воздействия на эректильную функцию, тадалафил обладает дополнительными эффектами. В частности, использование данного препарата у больных с легочной гипертензией оказалось эффективным в отношении легочного сосудистого ремоделирования и вазодилатации. Рандомизированное клиническое исследование тадалафила в моно- или комбинированной терапии продемонстрировало значительное улучшение клинического статуса, толерантности к физической нагрузке и гемодинамики у пациентов с легочной гипертензией (Kiliçkesmez K., Küçükoğlu M.S., 2010).

Наиболее распространенными побочными эффектами тадалафила при ежедневном приеме являются головная боль (1–14%), диспепсия (1–11%), покраснение лица (7–8%), заложенность носа (6–7%), боли в спине (2–11%), миалгии (1–5%), боли в животе (3–9%), головокружение (1–4%) [21, 42, 46, 47, 52]. В ходе проведенных исследований по ежедневному приему тадалафила серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было [22, 23]. Как правило, с течением времени частота возникающих побочных эффектов снижается [24].

Таким образом, тадалафил является эффективным и безопасным препаратом для лечения ЭД, обладает хорошей переносимостью, незначительными побочными эффектами, а его применение повышает качество жизни и улучшает социально-психологический статус мужчин.



#### ЛИТЕРАТУРА

- 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;151(1):54–61[PubMed].
- Ponholzer A., Temml C., Obermayr R., Wehrberger C., Madersbacher S. Is erectile dysfunction an indicator for increased risk of coronary heart disease and stroke? *Eur. Urol.* 2005;48(3):512–518.
- Tsertsvadze A. et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* 2009;151(9):650–661.
- Carson C.C. PDE5 inhibitors: are there differences? *Can. J. Urol.* 2006;13(Suppl 1):34–39.
- Ljunggren C., Hedelin H., Salomonsson K., Stroberg P. Giving patients with erectile dysfunction the opportunity to try all three available phosphodiesterase type 5 inhibitors contributes to better long-term treatment compliance // *J. Sex. Med.* 2008;5:469–475.
- Coward R.M., Carson C.C. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008;4:1315–1330.
- Forgue S.T. et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006;61:280–288.
- Eardley I., Cartledge J. Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction // *Int J Clin Pract.* 2002;56:300–304.
- Costa P., Grivel T., Gehchan N. Tadalafil once daily in the management of erectile dysfunction: patient and partner perspectives // *Patient Prefer Adherence.* 2009;3:105–111.
- Hanson-Divers C., Jackson S.E., Lue T.F., Crawford S.Y., Rosen R.C. Health outcomes variables important to patients in the treatment of erectile dysfunction // *J Urol.* 1998;159(5):1541–1547.
- Wrishko R., Sorsaburu S., Wong D., Strawbridge A., McGill J. Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil // *J Sex Med.* 2009;6:2039–2048.
- McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil // *Sex Med.* 2004;1:292–300.
- Mirone V. et al. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries // *Eur Urol.* 2005;47:846–854.
- Bischoff E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition // *Int. J. Impot. Res.* 2004;16(Suppl 1):S11–S14.
- Taylor J., Baldo O.B., Storey A., Cartledge J., Eardley I. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors // *BJU Int.* 2009;103(10):1392–1395.
- Donatucci C.F. et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008;24:3383–3392.
- McMahon C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction // *J Sex Med.* 2005;2:415–425.
- Rajfer J. et al. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US // *Int. J. Impot. Res.* 2007;19:95–103.
- Hatzichristou D. et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction // *Diabet Med.* 2008;25:138–146.
- Conaglen H.M., Conaglen J.V. Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: the partners' preference study // *J. Sex. Med.* 2008;5:1198–1207.
- Althof S.E. et al. Impact of tadalafil once daily in men with erectile dysfunction-including a report of the partners' evaluation // *Urology.* 2010;75(6):1358–1363.
- Francis S.H., Morris G.Z., Corbin J.D. Molecular mechanisms that could contribute to prolonged effectiveness of PDE5 inhibitors to improve erectile function // *Int. J. Impot. Res.* 2008;20:333–342.
- Rubio-Auriales E. et al. Impact on erectile function and sexual quality of life of couples: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of tadalafil taken once daily // *J. Sex. Med.* 2009;6:1314–1323.
- Porst H. et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction // *J. Sex. Med.* 2008; 5:2160–2169.