

Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии

С.Ю.Калинченко¹, И.А.Тюзиков², Л.О.Ворслов¹, Ю.А.Тишова¹

¹Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН, Москва;

²Клиника «Гармония», Ярославль

Введение

В настоящее время мировая популяция переживает «неинфекционную эпидемию болезней цивилизации» XXI в., среди которых наибольшую тревогу вызывает прогрессирующий рост частоты гормонально-метаболических и психосоматических нарушений у современных мужчин (ожирение, сахарный диабет – СД типа 2, метаболический синдром – МС, дефицит гормона D, гипотиреоз, депрессии, хроническая боль, эректильная дисфункция – ЭД и т.д.) [1–5]. При этом все указанные заболевания, как правило, имеют выраженную тенденцию к прогрессированию при увеличении возраста мужчины и усилении его коморбидной отягощенности, что также является неотъемлемым атрибутом старения человека. С горечью следует признать, что современный человек стал стареть быстрее в среднем на 10–15 лет, чем его родители и дедушки с бабушками в свое время.

Эти негативные общепопуляционные тенденции уже привели к тому, что за последние 20 лет кардинально изменился клинический портрет наших пациентов: большинство мужчин даже в молодом возрасте сегодня имеют избыточную массу тела или ожирение, у них нередко имеются разной степени выраженности депрессия и тревожность, большинство из них находятся в состоянии длительного хронического стресса, у многих имеются проблемы со сном и т.д. [6]. Сегодня все последствия для здоровья человека в условиях высокой концентрации людей, преимущественно в мегаполисах с их катастрофической экологией, питанием и резким уменьшением объема личного пространства, психофизиологического и социального комфорта можно объединить одним термином «синдром горожанина» [7].

ЭД как полиэтиологический симптом с многофакторным патогенезом

Ускоренное старение населения и приобретаемый с возрастом неблагоприятный коморбидный фон достоверно повышают риск развития у современных мужчин ЭД, которая сегодня рассматривается как клинический симптом, а не самостоятельное заболевание с доказанной общностью патогенеза с кардиоваскулярной патологией [8]. В свою очередь, современная высокая распространенность кардиоваскулярных заболеваний, рост частоты ЭД, социальный и психологический дискомфорт современного мира обозначили эту «Mutually reinforcing triad» (взаимно потенцирующую триаду) – главной проблемой здоровья мужчин в XXI в.

Согласно общепринятой современной точке зрения, ЭД – это полиэтиологическое органическое прогрессирующее хроническое заболевание кавернозных тел полового члена с многофакторным нейро-васкулогормональным патогенезом, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция [8]. Вот почему ЭД сегодня широко известна врачам всех специальностей как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний, СД и

других серьезных заболеваний, и ее выявление должно сопровождаться обязательными тестами для каждого пациента. В проведенном в Финляндии исследовании Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS) наличие СД, сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни ассоциировалось с повышенным риском развития ЭД в течение 5 лет. Поэтому сегодня не вызывает сомнений тот факт, что проблема ЭД является междисциплинарной и не может рассматриваться в отрыве от общесоматического состояния пациента как изолированная урологическая проблема [9].

В опубликованном в 2003 г. обзоре A.Nicolosi и соавт. привели результаты стандартизованного анкетного опроса около 600 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет в 4 странах мира, согласно которым частота ЭД в Бразилии составила 15%, в Италии – 17%, в Малайзии – 22% и в Японии – 34%. Распространенность ЭД в Европе, Южной и Северной Америке была оценена в исследовании Men's Attitude to Life Events and Sexuality (MALES): при анкетировании 27 839 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет ЭД выявлена в среднем в 16% случаев. В разных странах наблюдается разная частота встречаемости ЭД – от 10% в Испании до 22% в США [10].

До недавнего времени не существовало статистических данных по распространенности ЭД в России. Российские урологи пользовались статистикой заболеваемости США и Европы, что не всегда соответствовало российской действительности. Большинство урологов диагностируют ЭД только в случае жалоб со стороны пациента, не выявляя ее активно. Однако в 2012 г. были опубликованы результаты первого крупного эпидемиологического исследования распространенности ЭД у урологически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 75 лет на территории Российской Федерации. Методика исследования представляла собой анонимное анкетирование по ряду валидных опросников. В результате сбора информации были проанализированы данные 1225 респондентов из разных регионов РФ. При анализе опросника Международного индекса эректильной функции (МИЭФ)-5 было выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя степень ЭД – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1101 респондента (89,9%). Также при анализе заполненных анкет обращало на себя внимание большое число мужчин с избыточной массой тела (48%), что уже само по себе является фактором риска развития ЭД [11].

ЭД: парадигмы и парадоксы диагностики и фармакотерапии

Как было сказано, возраст не является лимитирующим фактором для развития ЭД, с возрастом повышается частота соматической отягощенности, негативно влияющей на эректильную функцию мужчины. Поэтому если мужчина до глубокой старости сохранил хорошее здоровье, то, как правило, у него остается сохра-

ненной половая, в том числе и эректильная функция. Хорошая эрекция – это отсутствие эндотелиальной дисфункции, нейрональной дисфункции и адекватный уровень андрогенов на фоне качественного психоэмоционального статуса.

Таким образом, речь сегодня идет о «мудром старении», а цель патогенетической медицины XXI в. – это человек ageless, т.е. человек без возраста, который, не смотря на годы, остается активным и востребованным. В свое время известный философ и врач А.С.Залманов (1963 г.) так писал о старении: «Человек должен жить не менее 90 лет. Проблема пожилых людей, отстраняемых от активной жизни в 60, должна быть пересмотрена. Число неактивных стариков сократится, будут работать до 70–80 лет. Сократится государственный бюджет на их содержание и увеличится продолжительность жизни. Фармацевтическая индустрия потеряет до 30% своих потребителей» [12].

Сегодня человечество пока не может похвастаться своими достижениями в области увеличения продолжительности именно **качественной жизни стареющего мужчины**. Но если начать прилагать усилия по сохранению здоровья, в том числе и сексуального, то, очевидно, можно рассчитывать на успех. По крайней мере, это достоверно относится к ЭД, которая сегодня является общеизвестным самым ранним маркером любой эндотелиальной дисфункции, в том числе кардиальной и церебральной. Поэтому если мы научимся рано выявлять, а еще лучше – рано начинать профилактику ЭД, то можно с уверенностью сказать, что наши мужчины будут защищены от инсультов и инфарктов, а значит, будут правильно стареть, что увеличит продолжительность их качественной жизни. К сожалению, такой взгляд на ЭД разделяют далеко не все клиницисты. Состояние проблемы ЭД сегодня можно продемонстрировать на примерах наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин, используя прием так называемых парадигм и парадоксов.

Парадигма (от греч. *παράδειγμα*, – пример, модель, образец) – совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научным сообществом и объединяющая большинство его членов. Обеспечивает преемственность развития науки и научного творчества.

Парадокс (от древнегреч. *παράδοξος* – неожиданный, странный; от древнегреч. *παρά-δοξέω* – кажусь) – ситуация (высказывание, утверждение, суждение или вывод), которая может существовать в реальности, но не имеет логического объяснения.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) являются общепризнанным «золотым стандартом» фармакотерапии 1-й линии ЭД [8]. Здесь и прослеживается основная **первая парадигма современной фармакотерапии ЭД**, которая логично следует из предыдущей фразы – все больные с ЭД одинаковые, поэтому всем им назначаются одни и те же препараты – ингибиторы ФДЭ-5.

Но парадокс заключается в том, что все **пациенты с ЭД разные!** Назначение одних и тех же препаратов разным пациентам приводит к развитию резистентности к ингибиторам ФДЭ-5, т.е. эти препараты сразу или по прошествии какого-то периода клинической эффективности становятся неэффективными у конкретного пациента. Еще одна парадигма ЭД, с которой никто не спорит: основной стратегией терапии ЭД является выявление ее этиологии и лечение основной причины, вызвавшей нарушения эрекции (если такое возможно), а не только лечение, направленное лишь на улучшение эректильной функции [8]. Парадоксальность же этой ситуации в том, что признавая полиэтиологичность и многофакторность ЭД, мы тем не менее начинаем лечение только с одной группы препаратов у всех больных – с ингибиторов ФДЭ-5.

Безусловно, никто не будет спорить, что эта группа препаратов обладает доказанным патогенетическим эффектом в отношении любой эндотелиальной дисфункции, в том числе ЭД, что соответствует доказательной медицине XXI в. Но если мы лечим больного, а не болезнь, то совершенно очевидно, что **механизмы эндотелиальной дисфункции у разных пациентов могут быть совершенно разными** [13]. Поэтому сегодня как никогда актуален вопрос об оптимизации клинического применения ингибиторов ФДЭ-5 при лечении пациентов с ЭД – только монотерапия ими сегодня все чаще и чаще оказывается недостаточно эффективной фармакотерапевтической опцией, поскольку они оказывают влияние на важный, но не единственный механизм нарушения эрекции. Более того, клиническая эффективность и возможные побочные явления разных ингибиторов ФДЭ-5 у разных мужчин разные, что связано с индивидуальными особенностями экспрессии всех изоформ ФДЭ-5, на которые разные ингибиторы ФДЭ-5 могут оказывать свое потенциальное влияние. Поэтому перед выбором ингибитора ФДЭ-5 мужчина должен апробировать каждый из них, выбрав для себя оптимальный препарат. Когда мы все это окончательно поймем, мы научимся активно выявлять как минимум 4 механизма ЭД (состояние эндотелия, нейротелия, андрогенный статус, психологический статус), а также оценивать параэргогенные феномены мужского копулятивного цикла (либидо, эякуляция, оргазм) у каждого пациента с ЭД, чтобы создать полную объективную картину его сексуального статуса и активно корректировать все выявленные нарушения. Тогда лечение ЭД будет более эффективным и максимально патогенетическим.

Вторая парадигма современной фармакотерапии ЭД состоит в том, что каждый мужчина с ЭД должен не только как можно раньше найти свой ингибитор ФДЭ-5 и начать его принимать. Сегодня речь идет о том, чтобы каждый пациент смог подобрать себе еще и адекватную дозу препарата, чтобы соотношение «польза/побочные явления» было оптимальным. До недавнего времени на фоне этой парадигмы существовал парадокс отсутствия ингибиторов ФДЭ-5, удобных для точного и простого деления таблетки на равноценные части с гарантированным содержанием фармакологически активной субстанции в каждой из них. До недавнего времени наши мужчины, что называется, «на глазок» делили таблетки самыми доступными и порой необычными способами, не будучи абсолютно уверенными в том, что они приняли именно ту самую дозу, которую подобрал для себя сам мужчина или его лечащий врач.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появилась уникальная лекарственная форма ингибитора ФДЭ-5 силденафила под названием Торнетис® («Сандоз»). Как известно, силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5. Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ. Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция. Фармакокинетика и клиническая эффективность силденафила хорошо изучены и доказаны в многочисленных клинических исследованиях, проведенных с 1998 г. – года появления силденафила в арсенале эффективных и патогенетических препаратов для лечения ЭД.

Отличительной особенностью препарата Торнетис® является таблетка, делимая на 4 части одним нажатием. Основным концептуальным подходом при назначении препаратов – ингибиторов ФДЭ-5 является использование минимально эффективных доз. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки или наоборот, дозировка препарата оказывалась недостаточной для обеспечения ожидаемого клинического эффекта. При использовании препарата Торнетис® 100 мг возможен подбор индивидуальной дозировки в диапазоне от 25 до 100 мг при покупке даже одной таблетки, что является очень комплаентным моментом при начальном подборе минимально эффективной индивидуальной дозы. Таким образом, с появлением новой уникальной формы силденафила можно говорить о том, что в руках урологов появился уникальный ингибитор ФДЭ-5, который позволяет не просто индивидуализировать лечение ЭД, но и осуществлять **персонализацию фармакотерапии ЭД** в клинической практике.

Сегодня мы являемся свидетелями активного становления новой парадигмы **современной фармакотерапии ЭД** – назначение пациентам ингибиторов ФДЭ-5 не «по требованию», а длительными хроническими курсами минимально эффективных доз препаратов месяцы и годы. Наша концепция профилактики и патогенетической терапии ЭД состоит в максимально раннем выявлении и максимально ранней патогенетической коррекции ЭД с использованием ингибиторов ФДЭ-5 как терапии 1-й линии. Каждый мужчина после 35 лет должен испытать хотя бы раз эффекты любого ингибитора ФДЭ-5. Если на фоне приема ингибитора ФДЭ-5 мужчина отмечает существенное улучшение эректильной функции, значит, пришло время начинать прием этих высокоэффективных и уникальных по своим неэректогенным эффектам препаратов, перевернувших наше представление о механизмах эрекции и позволивших многим тысячам мужчин безопасно и эффективно решить проблемы с эрекцией. Мы считаем, что чем моложе мужчина, тем меньшую минимально эффективную дозу ингибитора ФДЭ-5 он может принимать. Однако при развитии ЭД на фоне ожирения, МС, СД, гипогонадизма могут потребоваться более высокие дозы ингибиторов ФДЭ-5 на фоне фармакологической компенсации всех выявленных системных патогенетических факторов эндотелиальной (эректильной) дисфункции у конкретного пациента. Более того, ингибиторы ФДЭ-5 интересны в применении у пациентов с ожирением и МС с другой точки зрения. Недавние исследования показали, что силденафила цитрат является достаточно мощным стимулятором преобразования «белого» жира (которым известны своими липодепонирующими, атерогенными и провоспалительными эффектами) в «бурый» жир (который, напротив, обладает липолитической активностью и увеличивает чувствительность к инсулину) [14]. Кроме того, в этом же эксперименте было показано, что применение силденафила замедляет провоспалительный каскад реакций, производимых белой жировой тканью, тем самым как бы «оздоравливая» ее. Молекулярные механизмы, задействованные в этом процессе, имеют в своей основе главный механизм действия препаратов, ингибирующих ФДЭ-5, – потенцирование каскада реакций, в конечном итоге активизирующих системный кровоток [14].

Таким образом, в настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 перестали быть исключительно лишь профильными урологическими препаратами для коррекции ЭД. С учетом того, что ЭД – это **многофакторный и полиэтиологический симптом**, данные препараты, обладающие уникальными неэректогенными метабо-

лическими эффектами, уже давно стали широко применяться в разных отраслях клинической медицины (терапии, кардиологии, пульмонологии, неврологии, сексологии, репродуктологии и т.д.) [15–20].

Постоянное курсовое назначение ингибиторов ФДЭ-5 позволяет не только успешно ликвидировать ЭД в тех случаях, когда назначалось лечение ими лишь «по требованию», что очень часто наблюдается у гормонально и метаболически дискредитированных пациентов, но и в ряде случаев излечить дисфункцию эндотелия, лежащую в основе любой ЭД. Наш клинический опыт и данные зарубежной литературы убедительно доказывают правильность такого подхода к современной патогенетической терапии ЭД [21–24].

Пациент выбирает свой ингибитор ФДЭ-5, он адаптируется к его приему, данная форма силденафила дает мужчине большой выбор диапазона возможных дозировок препарата, что приводит к стабилизации психоэмоционального статуса мужчины и в конечном итоге предопределяет **высокую приверженность** терапии ингибиторами ФДЭ-5, которой зачастую не хватает ни нашим пациентам, ни, к сожалению, нашим врачам, и которая составляет еще один современный **парадокс фармакотерапии ЭД**. Но он легко преодолим, если диагноз ЭД поставлен на основании тщательного комплексного обследования мужчины, у которого выявлены все возможные индивидуальные факторы патогенеза и назначена их соответствующая фармакоррекция, а выбор ингибитора ФДЭ-5 выпал на препарат силденафила Торнетис® с легко титруемой таблеткой.

Заключение

В настоящее время действительно происходит существенный патоморфоз подавляющего большинства урологических заболеваний у мужчин, которые, хотим мы этого или нет, протекают в начале XXI в. на фоне эпидемической распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД типа 2, андрогенного дефицита у мужчин во всех странах мира. Эти относительно новые неблагоприятные гормонально-метаболические условия, которые сформировались в популяции на протяжении всего лишь последних 20 лет, сегодня становятся все более актуальными патогенетическими факторами, определяющими инициацию, клиническое течение и прогрессирование современных гендерных мужских заболеваний, в том числе ЭД. Медицина XXI в. просто обречена на разработку новых или существенную оптимизацию имеющихся методов диагностики и лечения мужских урологических заболеваний с учетом описанных мировых тенденций, что в полной мере относится и к ЭД.

В течение последних 15 лет с момента внедрения в клиническую практику силденафила в лечении ЭД достигнуты революционные успехи. Однако сегодня, когда пациент становится сложнее, повышаются требования к фармакотерапии ЭД, которая должна стать исключительно патогенетической. Несмотря на имеющиеся парадигмы и наблюдающиеся парадоксы современного состояния проблемы ЭД, большинство из них вполне преодолимо, если врач понимает междисциплинарную суть проблемы ЭД, видит перед собой не стандартного пациента в рамках приказов, а индивидуальность, и владеет полноценной объективной информацией обо всех современных возможностях фармакотерапии ЭД, включая информацию о новых формах уникальных препаратов – ингибиторов ФДЭ-5, которые в XXI в. переживают свое «второе клиническое рождение» в рамках междисциплинарной, патогенетической и профилактической медицины XXI в.

Литература

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853–78.

2. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. *Metabolic Syndrome and Urological Diseases Rev Urol* 2010; 12 (4): 157–80.
3. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F. *Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. Andrologia* 2008; 40: 259–64.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. *Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.*
5. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. *Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J Sex Med* 2011; 8 (1): 272–83.
6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. *Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 3: 48–57.*
7. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. *Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014.*
8. Wespes E, Amar E, Eardly I et al. *Guideline on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. EAU, 2013.*
9. Shiri R, Koskimäki J, HKäinen J et al. *Tampere Ageing Male Urological Study. Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS). Eur Urol* 2004; 45 (5): 628–33.
10. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M. *Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. Int J Impot Res* 2003; 15 (4): 253–7.
11. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. *Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология. 2012; 6: 5–9.*
12. Залманов А.С. *Тайная мудрость человеческого организма. М., 1963.*
13. Тюзиков И.А. *Междисциплинарное взаимодействие в рамках ранней диагностики урологических заболеваний у мужчин: клиническая роскошь или насыщенная потребность профилактической и патогенетической медицины XXI века? Медицинский алфавит. Больница. 2013; 2 (13): 42–7.*
14. Mitschke MM, Hoffmann LS, Gnad T et al. *Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. FASEB J* 2013; 27 (4): 1621–30.
15. Zhuang XD, Long M, Li F et al. *PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol* 2014. – pii: S0167-5273(14)00313-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.102. [Epub ahead of print].
16. Seftel A. *Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. J Urol* 2013; 190 (4): 1340.
17. Rousti M, Blaise S, Allanore Y et al. *Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis* 2013; 72 (10): 1696–9.
18. Yang L, Qian S, Liu L et al. *Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Urol Int* 2013; 90 (3): 339–47.
19. Shah PS, Ohlsson A. *Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD005494. doi: 10.1002/14651858.CD005494.pub3.
20. Devan BD, Pistell PJ, Duffy KB et al. *Phosphodiesterase inhibition facilitates cognitive restoration in rodent models of age-related memory decline. NeuroRehabilitation* 2014; 34 (1): 101–11.
21. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. *Преодоление резистентности к ингибиторам ФДЭ 5-го типа у мужчин с метаболическим синдромом. Урология сегодня. 2012; 1: 3–5.*
22. Smith WB, McCaslin IR, Gokce A et al. *PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. Int J Clin Pract* 2013; 67 (8): 768–80.
23. Jiang R. *Long-term administration of low-dose phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: an update. Zhonghua Nan Ke Xue* 2013; 19 (3): 195–8.
24. Yen CH, Tsai TH, Leu S et al. *Sildenafil improves long-term effect of endothelial progenitor cell-based treatment for monocrotaline-induced rat pulmonary arterial hypertension. Cytotherapy* 2013; 15 (2): 209–23.