

ИМПАЗА В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

НИИ урологии (дир. — акад. РАМН Н. А. Лопаткин) МЗ и СР РФ, Москва

Введение. В последние годы в арсенале средств для лечения эректильной дисфункции (ЭД) появилось много лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и позволяющих в большинстве случаев избежать оперативного вмешательства. Одни из них — селективные конкурентные ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), это новая группа препаратов, включающая силденафил, варденафил и тадалафил.

Результаты проведенных исследований подтвердили эффективность всех трех ингибиторов ФДЭ-5 [3—5]. Оказывая влияние на систему оксид азота (NO) — цГМФ, эти препараты потенцируют вазодилатирующий эффект и антикоагулянтное действие нитратов и донаторов NO [6, 7]. Например, варденафил оказывает слабое гипотензивное действие и снижает артериальное давление максимум на 5—10 мм рт. ст., а также увеличивает частоту сердечных сокращений при применении в дозе 40 мг [8]. Поэтому прием любых доз ингибиторов ФДЭ-5 на фоне терапии нитропрепаратами и/или донаторами NO считается недопустимым. По этой же причине их не следует назначать при выраженной артериальной (в том числе ортостатической) гипотонии. Препараты также необходимо применять с осторожностью у больных с аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией обструктивного типа. Лечение пожилых пациентов ингибиторами ФДЭ-5 следует начинать с малых доз вследствие повышения у этих больных максимальных концентраций препарата в плазме и увеличения длительности периода полувыведения [9]. Кроме этого, применение ингибиторов ФДЭ-5 ограничивается высокой стоимостью этих препаратов.

Поэтому продолжается поиск более безопасных лекарственных средств для лечения ЭД. Одним из них является новый отечественный препарат импаза ("Материя Медика", Россия), внедренный в клиническую практику в 2002 г. [10]. Импаза — препарат сверхмалых доз аффинно очищенных потенцированных антител к человеческой эндотелиальной NO-синтазе [11]. Потенцирование — сложный процесс, заключающийся в последовательном разведении исходного раствора и внешнем физическом воздействии (встряхивании, обработке звуковыми волнами и др.) [12]. В результате сверхразбавленный раствор приобретает биологическую активность [13]. Импаза регулирует синтез NO в пещеристых телах, усиливает расслабляющее действие NO на их гладкую мускулатуру и увеличивает кровоток в половом члене при сексуальной стимуляции [14].

Препарат показал высокую эффективность и безопасность в ранее проводимых клинических исследованиях [15], в том числе сравнительных и плацебо-контролируемых [16, 17]. Вместе с тем некоторые аспекты применения импазы при различных формах ЭД с использованием различных схем приема оставались неосвещенными. Для того чтобы ответить на эти вопросы, в 2004 г. было проведено открытое несравнительное исследование в НИИ урологии МЗ и СР РФ.

Целью исследования явилась разработка схем приема препарата при лечении ЭД различной этиологии, оценка клинической эффективности и безопасности импазы у пациентов с наиболее распространенными формами ЭД при использовании различных схем приема.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, с наличием проявлений ЭД от легкой до средней степени тяжести (оценка эректильной функции по шкале Международного индекса эректильной функции (МИЭФ) от 11 до 25 баллов). Критериями исключения пациентов из исследования были заболевания и патологические состояния, являющиеся показаниями к оперативному лечению ЭД, в том числе патологический венозный сброс и кавернозный фиброз. Также из исследования исключались пациенты: регулярно принимающие лекарственные средства, влияющие на эрек-тильную функцию; неспособные адекватно общаться с врачом и заполнять анкеты; с эндокринными причинами ЭД и ЭД тяжелой степени; имеющие сопутствующие заболевания, способные нарушить биотрансформацию импазы в организме или вызвать развитие нежелательных эффектов на фоне приема препарата; с гиперчувствительностью к любому из компонентов исследуемого препарата.

Возраст пациентов колебался от 24 до 64 лет (средний возраст 37,3 года). Все пациенты были разделены на 2 группы (А и Б, по 15 человек каждая) в зависимости от дозы принимаемого препарата (1 и 2 таблетки в день соответственно). Лечение импазой проводилось в виде монотерапии в течение 12 нед. Критерием терапевтической эффективности препарата являлась динамика качества эрекции. При ее оценке использовались показатели шкалы МИЭФ, фармакодоплерографии сосудов полового члена, биохимического анализа крови и гормонального статуса.

У 3,3% пациентов обеих групп были сопутствующие заболевания различной степени тяжести: артериальная гипертензия ($n = 3$), сердечная аритмия ($n = 2$), ИБС ($n = 1$), тревожно-депрессивный синдром ($n = 1$) и др.

Результаты. Результаты применения препарата в группе А приведены в табл. 1, 2, в группе Б — в табл. 3, 4.

Проведенный статистический анализ выявил достоверную однородность обследуемых групп пациентов.

Суммарный балл МИЭФ достоверно повышается в обеих группах ($p < 0,327$). При этом разность средних величин этого показателя между 1-м и 3-м визитами в группе А составила 10,53 балла, в группе Б — 11,73 балла. Данный факт свидетельствует о статистически достоверном положительном лечебном эффекте препарата. Поскольку разница между полученными величинами в двух группах не большая

Результаты (в баллах) анкетирования по шкале МИЭФ пациентов группы А

| Визиты | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------|------------|-----------------------|------------------------|
| Суммарный балл МИЭФ | 52,87±6,03 | 60,67±6,90 p=0,003 | 63,4±7,34 p=0,307 |
| Оценка эректильной функции | 21,67±2,80 | 25,53±3,81 p=0,004 | 26,33±2,92 p=0,552* |
| Оценка удовлетворённости | 9,73±1,98 | 11,60±1,99 p=0,015 | 12,67±1,54 p=0,099 |
| Оценка оргазма | 9,20±1,93 | 10,13±1,68 p=0,195 | 10,33±1,35 p=0,720* |
| Оценка либидо | 7,07±2,63 | 7,00±1,41 p=1,000* | 7,27±1,28 p=0,540* |
| Оценка общей удовлетворённости | 5,20±1,42 | 6,13±1,68 p=0,125 | 6,80±1,70 p=0,269 |

Примечание, p — показатель достоверности различий при сравнении с 1-м визитом, p, — при сравнении со 2-м визитом. Здесь и в табл. 2—4: * — критерий достоверности превышает допустимые значения.

(менее 2 баллов), прирост суммарного балла МИЭФ у пациентов обеих групп клинически незначителен и не позволяет говорить о дозозависимом эффекте импазы.

Эректильная функция в группе А достоверно улучшилась через 1 мес проведения терапии на 3,86 балла, однако к 3-му визиту (3 мес терапии) дальнейшее повышение показателя на 0,8 балла является недостоверным. В группе Б, напротив, наблюдается достоверно определяемое увеличение показателя, характеризующего эректильную функцию, на 1,73 балла при 2-м визите и на 2,47 балла при 3-м визите. Это свидетельствует о статистически достоверном клиническом эффекте препарата. Разница в изменениях количественной оценки эректильной функции по шкале МИЭФ в двух группах также незначительна, и это указывает на то, что эффект препарата не зависит от принимаемой суточной дозы.

Таблица 2

Данные фармакодоплерографии пациентов группы А

| Визиты | 1 | 3 |
|--------------------------------|------------|-----------------------|
| Степень эрекции через 10 минут | 2,80±0,68 | 2,93±0,70 p=0,699* |
| Степень эрекции через 30 минут | 2,87±0,92 | 3,87±0,64 p=0,001 |
| Степень эрекции через 60 минут | 1,40±1,30 | 2,80±0,77 p=0,001 |
| V _{max} (cm/s) | 14,51±6,51 | 16,26±7,05 p=0,475 |
| V _{end} (cm/s) | 3,79±3,23 | 2,85±1,15 p=0,262 |
| RI | 0,75±0,12 | 0,81±0,07 p=1,000* |

Примечание. Здесь и в табл. 4: V_{max} — максимальная систолическая скорость кровотока, V_{end} — конечная диастолическая скорость кровотока, RI — индекс резистентности.

Оценка общей удовлетворенности в группе А последовательно достоверно повышалась от 1-го визита ко 2-му на 0,93 балла, от 2-го к 3-му на 0,67 балла (суммарно на 1,64 балла), в группе Б — на 0,6 и 1,6 балла соответственно (суммарно на 2,2 балла), что свидетельствует не только об эффективности проводимой терапии и непосредственном влиянии препарата на общую удовлетворенность сексуальной жизнью, но и об усилении этого влияния при увеличении суточной дозы препарата, т. е. о дозо-зависимом эффекте импазы.

Колебания биохимических показателей общего белка, мочевины, креатинина, холестерина, билирубина в данном исследовании не выходили за границы физиологической нормы.

Результаты (в баллах) анкетирования по шкале МИЭФ пациентов группы Б

| Визиты | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| Суммарный балл МИЭФ | 52,67±9,10 | 56,4±1,09 p=0,327 | 64,4±5,62 p=0,019 |
| Оценка эректильной функции | 22,07±3,67 | 23,8±4,25 p=0,249 | 26,27±2,52 p=0,057 |
| Оценка удовлетворённости | 10,73±2,34 | 11,8±2,51 p=0,220 | 13,4±1,30 p=0,036 |
| Оценка оргазма | 8,67±2,38 | 8,93±2,40 p=0,821* | 10,4±1,59 p=0,054 |
| Оценка либидо | 5,8±1,78 | 6,13±1,46 p=0,624* | 7,2±1,08 p=0,030 |
| Оценка общей удовлетворённости | 4,93±1,53 | 5,53±1,10 p=0,361 | 7,13±1,60 p=0,022 |

Примечание, p и p, — то же, что в табл. 1

Проведенное обследование пациентов не выявило достоверного увеличения степени фармакологически индуцированной эрекции по шкале Junemann через 10 мин после введения вазоактивного препарата при 1-м и 3-м визитах.

Вместе с тем через 30 и 60 мин в обеих группах отмечено достоверное повышение степени фармакологически индуцированной эрекции: через 30 мин — в группе А на 1,0 Ег, в группе Б на 0,33 Ег, через 60 мин — соответственно на 1,4 и 0,46 Ег. Закономерности улучшения динамики степени эрекции при увеличении дозы используемого препарата не выявлено.

Таблица 4

Данные фармакодуплерографии пациентов группы Б

| Визиты | 1 | 3 |
|--------------------------------|------------|-----------------------|
| Степень эрекции через 10 минут | 3,47±1,06 | 3,27±1,03 p=0,606* |
| Степень эрекции через 30 минут | 3,4±1,06 | 3,73±0,96 p=0,441 |
| Степень эрекции через 60 минут | 2,07±1,75 | 2,53±1,13 p=0,469 |
| V _{max} (cm/s) | 13,67±5,71 | 16,87±7,08 p=0,184 |
| V _{end} (cm/s) | 3,27±2,15 | 3,73±2,05 p=0,510* |
| RI | 0,73±0,16 | 0,77±0,09 p=0,094 |

В обеих группах отмечено достоверное повышение максимальной систолической скорости кровотока по дорсальным пенильным артериям — в группе А на 1,75 см/с, в группе Б на 3,2 см/с, что свидетельствует о повышении эффективности препарата при увеличении суточной дозы.

Индекс резистентности при выполнении фармакодуплерографии сосудов полового члена достоверно повысился на 0,04 у пациентов группы Б, в группе А данной достоверной закономерности не выявлено.

У большинства пациентов обеих групп (73,3%, n = 22) положительный эффект отмечен не ранее чем через 1 мес после начала приема препарата (в среднем через 31,2 дня).

Все пациенты обеих групп на фоне проводимой терапии отметили той или иной степени улучшение качества адекватных эрекции. Прирост суммарного балла МИЭФ в общей группе пациентов составил 1—5 у 5 человек, 6—10 у 11, 11—15 у 7, более 15 баллов у 7 человек. Пациентов обеих групп, положительно ответивших на лечение импазой и достигших по шкале МИЭФ оценки эректильной функции более 25 баллов (нормальный показатель) при 1-м визите не было, при 2-м визите их было 14 (46,7%), при 3-м - 19 (63,3%).

В группе А отмечено достоверное повышение концентрации общего тестостерона плазмы крови к 3-му визиту на 3,25 нмоль/л. В группе Б подобной достоверной закономерности не установлено.

В группе Б выявлено достоверное поступательное снижение концентрации эстрадиола в плазме крови от 1-го визита ко 2-му на 53,13 пмоль/л, от 2-го к 3-му на 8,07 пмоль/л. В группе А подобной зависимости выявить не удалось.

У пациентов группы А ко 2-му визиту наблюдалось достоверное снижение концентрации пролактинина в плазме крови на 0,54 нг/мл. В группе Б достоверное снижение концентрации пролактина выявлено к 3-му визиту на 0,9 нг/мл по сравнению с исходными данными.

Также были проанализированы уровни общего тестостерона в плазме сыворотки крови у пациентов с различной эффективностью проводимого лечения, оцененного на основании прироста суммарного балла

по шкале МИЭФ. При этом достоверные изменения концентрации тестостерона выявлены ко 2-му визиту. У всех пациентов с приростом суммарного балла на 6 и более зафиксировано снижение уровня тестостерона по сравнению с исходным. Повышение уровня тестостерона выявлено только у пациентов с незначительным клиническим эффектом проводимой терапии.

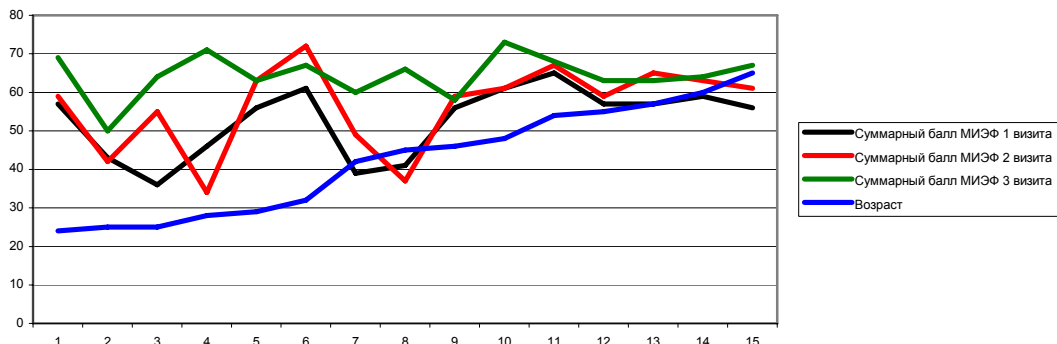


Рис. 1. Зависимость динамики суммарного балла по шкале МИЭФ от возраста пациентов группы Б.

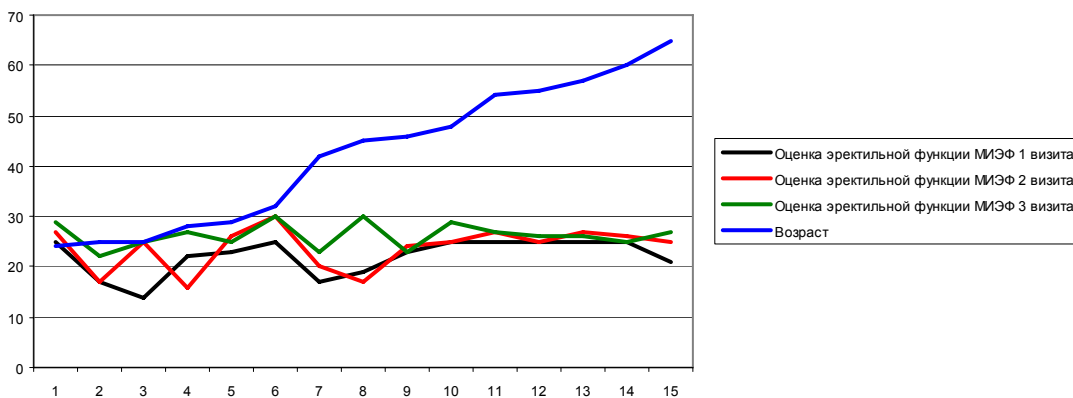


Рис. 2. Зависимость динамики оценки эректильной функции по шкале МИЭФ от возраста пациентов группы Б.

Нами также были проанализированы изменения основных субъективных и объективных показателей эректильной функции (общий балл, оценка эректильной функции по шкале МИЭФ и максимальная систолическая скорость кровотока в дорсальных пенильных артериях) в зависимости от возраста пациентов и давности проявлений ЭД. При этом выявлена зависимость динамики суммарного балла по шкале МИЭФ от возраста пациентов группы Б: чем больше возраст пациента, тем меньше прирост суммарного балла (рис. 1). Подобная тенденция обнаружена и при анализе роста показателя оценки эректильной функции (рис. 2). По результатам исследования обнаружена также зависимость динамики максимальной систолической скорости кровотока от давности проявлений ЭД. У пациентов группы Б, принимавших по 2 таблетки препарата в день, выявлена зависимость максимальной систолической скорости кровотока в дорсальных артериях полового члена от давности заболевания.

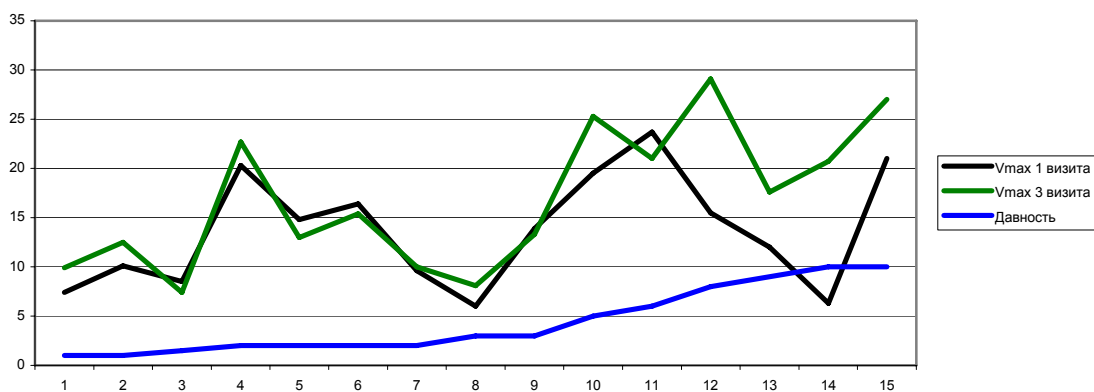


Рис. 3. Зависимость динамики максимальной систолической скорости (V_{max}) кровотока от давности заболевания пациентов группы Б.

С увеличением возраста пациентов, а следовательно, и давности заболевания положительная динамика этого показателя нарастала (рис. 3). Это можно объяснить патогенетическим действием препарата, активизирующим функцию эндотелиальной NO-синтазы, в частности и эндотелия в целом, и устраняющим эндотелиальную дисфункцию, которая развивается, как правило, с возрастом.

Обобщая результаты исследования, можно констатировать:

— прием препарата импазы приводит к статистически достоверному улучшению большинства субъективных и объективных показателей эрекции у всех пациентов;

— у большинства пациентов обеих групп (63,3%) выявлено увеличение показателя оценки эректильной функции по шкале МИЭФ до нормального (25 баллов) и более;

— исследование выявило тенденцию повышения общей удовлетворенности половым актом и максимальной систолической скорости кровотока в пенильных артериях при повышении суточной дозы;

— величина суточной дозы не влияет на степень улучшения одного из основных показателей МИЭФ — оценку эректильной функции;

— у большинства пациентов обеих групп ($n = 22, 73,3\%$) положительный эффект отмечен через 1 мес после начала приема препарата (в среднем 31,2 дня). Положительная динамика субъективных и объективных показателей эрекции сохранялась далее в течение всего исследования;

— в обеих группах препарат оказывал наиболее

выраженное действие у пациентов в возрасте от 24 до 47 лет (средний возраст 33,1 года);

— достоверных изменений биохимических показателей у пациентов обеих групп за время проведения исследования не выявлено;

— отсутствует однозначная зависимость концентрации общего тестостерона в сыворотке крови от приема препарата, однако имеется тенденция к снижению содержания эстрадиола и пролактина;

— ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных эффектов, связанных с приемом препарата, независимо от суточной дозы и наличия сопутствующих заболеваний.

Заключение. Импаза эффективна у всех пациентов с ЭД независимо от ее этиологии и давности, в том числе у лиц с сопутствующими заболеваниями различной степени тяжести. Препарат характеризуется высокой безопасностью и хорошей переносимостью независимо от суточной дозы, в том числе у пациентов с тяжелыми интеркуррентными заболеваниями, не оказывает выраженного влияния на гомеостаз. Импаза может быть использована как в качестве средства первой линии монотерапии ЭД, так и в сочетании с другими методами и лекарственными средствами. Для достижения устойчивого клинического эффекта импазу необходимо применять в течение 30 дней и более. Суточную дозу препарата целесообразно подбирать индивидуально для каждого пациента в зависимости от клинических проявлений ЭД. Начальной дозой является 1 таблетка через день. После достижения положительного результата и контрольного обследования необходимо продолжение терапии в течение 3 мес и более без изменения суточной дозы с последующими повторными курсами. При недостаточной эффективности терапии ЭД (в том числе у пациентов с выраженной эндотелиальной дисфункцией) можно рекомендовать, помимо официально утвержденного приема 1 таблетки через день, повышение суточной дозы до 2 таблеток в день. При достижении клинического эффекта суточная доза может быть снижена до 1 таблетки в день либо сделан перерыв в приеме, во время которого препарат можно применять непосредственно перед половыми актами (2 таблетки однократно за несколько часов до коитуса).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Montorsi E, Satonia A., Zanoni M. et al.* Current status of local penile therapy. *Int. J. Impotence Res.* 2002;14(suppl. 1): S70—S81.
2. *Moncada Iribarren I., Saenz fife Tejada I.* Pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Curr. Opin. Urol.* 1999; 9(6):547-551.
3. *Porst H., Rosen R., Padma-Nathan H. et al.* The efficacy and tolerability of Vardenafil, a new oral, selective PDE 5-1, in patients with ED: the first at home clinical trial. *Int. J. Impotence Res.* 2001; 13: 192—199.
4. *Brock G., Iglesias J., Toulouse K. et al.* Efficacy and tolerability of Vardenafil in Males with ED following radical prostatectomy. Poster, presented at ESSIR, Rome; 2001.
5. *Brock G., Taylor T., Seger M. and the Vardenafil PROSPECT Group.* Efficacy and tolerability of vardenafil in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 2002; suppl. 1: 152.
6. *Angulo J., Cuevas P., Fernandez A. et al.* Characterization of Vardenafil, a new PDE5 inhibitor for erectile dysfunction, and comparison of activity with Sildenafil. Poster, presented at ESSIR, Rome; 2001.
7. *Bischoff E., Niewoehner U., Honing H. et al.* The oral efficacy of Vardenafil for inducing penile erection in a conscious rabbit model. *J. Urol. (Baltimore)* 2001; 165: 1316—1318.
8. *Sachse R., Rohde G.* Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple dose treatment with the new PDE5-inhibitor BAY 38-9456. Poster, presented at EAU, Brussels; 2000.
9. *Rohde G., Jordaаn P. J.* Influence of vardenafil on blood pressure and pharmacokinetics in hypertensive patients on nifedipine therapy. *Pharmacotherapy* 2002; 22(3): 418—422.
10. *Эпитейн О. И.* Пат. РФ № 2191601, приоритет от 18.04.2001.
11. *Векельян А. С., Боровская Т. Г., Агафонов В. И. и др.* Сверхмалые дозы антител к эндотелиальной NO-синтазе эффективны при лечении эректильной дисфункции. В кн.: Тезисы докладов III Международного симпозиума "Механизмы действия сверхмалых доз". М.; 2002. 252.