№1 вибір року в Україні*

Pfizer ВІАГРА®
оригінальний силденафіл

ТВЕРДИЙ ВИБІР УСПІШНИХ ЧОЛОВІКІВ

ВІАГРА БУЛА ПРИЗНАЧЕНА 587 МІЛЬЙОНІВ РАЗІВ, БІЛЬШ НІЖ МІЛЬЙОНОМ ЛІКАРІВ**

ВІАГРА® (силденафіл),таблетки вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг - 1 або 4 таблетки в упаковці; 100 мг-1, 2, 4, 8 таблеток в упаковці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ВІАГРА®. Показання. Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії препарату ВІАГРА® необхідне сексуальне збудження. Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують перорально. Рекомендована доза препарату Віагра® становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за годину до статевого акту. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими, як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане. Силденафіл протипоказаний чоловікам, яким не рекомендована статева активність. Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні. Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів. Побічні реакції. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору. Особливості застосування. Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму. Взаємодія з іншими лікарськими засобами. При дослідженні in vitro силденафіл слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450. Дослідження in vivo: силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане. Категорія відпуску. За рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватись з лікарем. Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/0313/01/02, № UA/0313/01/03 від 15.04.2013, Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 537 від 20.08.2015
За додатковою інформацією звертайтесь до:
Представництва «Файзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

Література:
*-Звіт незалежного аудитора щодо дотримання Оргкомітетом вимог
"Положення про Міжнародний фестиваль - конкурс
"Вибір-року" в Україні" під час формування рейтингу в 2015 році
**- Data on file

WUKVGR0215032

Pfizer

А. Салех, Х. Аббуди, М.Б. Газаль-Асфад, Э.К. Майер, Дж.В. Вейл, г. Лондон, Великобритания

Ведение эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

Радикальная простатэктомия (РПЭ) остается наиболее часто выполняемым вмешательством при локализованном раке предстательной железы (РПЖ) у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. В Великобритании по этому показанию ежегодно осуществляется более 4 тыс. РПЭ. Одним из распространенных осложнений РПЭ является эректильная дисфункция (ЭД), оказывающая выраженное негативное влияние на качество жизни мужчин. По данным разных авторов, ЭД развивается у 14-90% пациентов, перенесших РПЭ. Такая значительная вариабельность объясняется различиями в популяциях пациентов, сборе и интерпретации данных. Кроме того, до сих пор не разработано объективное и универсальное определение эректильной функции (ЭФ) до и после операции. В частности, отсутствует четкое понятие «нормальной» ЭФ, что затрудняет обсуждение проблемы с пациентом. Процент больных, у которых после РПЭ развивается ЭД, зависит от ряда факторов, включая возраст, предоперационный статус потенции (исходная ЭФ), сопутствующие заболевания, обширность нервосберегающей РПЭ (односторонняя vs двусторонняя), тип операции (инта- vs интер- vs экстрафасциальная), хирургическую технику (открытая vs лапароскопическая vs робот-ассистированная РПЭ) и хирургический опыт.

Патофизиология ЭД после нервосберегающей РПЭ

Во время сексуальной стимуляции из кавернозных нервов высвобождается оксид азота (NO), что увеличивает приток оксигенированной крови к пенису. Стабильное высвобождение NO обеспечивает синтетаза (eNOS), продуцируемая эндотелиоцитами (табл. 1). Этот механизм является ключевым как для возникновения эрекции перед половым актом, так и для долгосрочного поддержания мужского здоровья в целом. Уменьшение оксигенации тканей приводит к снижению продукции NO, что, в свою очередь, подавляет высвобождение простагландинов и способствует накоплению в гладкомышечных клетках профибротических субстанций, в частности коллагена I и III. В результате при персистирующей гипоксии эластичные трабекулярные гладкие мышцы замещаются соединительной тканью. По мере нарастания этих фибротических изменений достижение эрекции становится все более затруднительным. РПЭ усугубляет данные изменения или (у более молодых пациентов) может их инициировать. Во время операции, даже если ее проводит опытный хирург, происходит в той или иной степени повреждение кавернозных нервов, преимущественно вследствие нейропраксии. Точная этиология последней обсуждается; возможными механизмами могут быть непосредственная травматизация во время хирургического вмешательства, термальное повреждение при электрокоагуляции, ишемия кавернозных нервов вследствие повреждения сосудов (в частности добавочных половых артерий) и локальные воспалительные эффекты, ассоциированные с процедурой.

В целом ЭФ после РПЭ зависит от нервной функции, облегчающей оксигенацию кавернозных тел. Со временем развивается фиброз, маркером которого (как и хронического воспаления) является трансформирующий фактор роста β (TGFβ). Одновременно снижается продукция антифибротических медиаторов – простагландина E1 (PGE1) и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что не сопровождается ингибированием $TGF\beta_1$-индуцированного синтеза коллагена. Кроме того, $TGF\beta_1$ и длительная гипоксия повышают синтез эндотелина-1 (ET-1) – мощного констриктора гладких мышц пениса. В отличие от нейропраксии, которая может разрешаться, итог фиброза – апоптоз кавернозных гладких мышц – является необратимым, что подчеркивает значимость своевременного начала лечения ЭД после РПЭ.

Отложение коллагена предположительно является следствием апоптоза гладкомышечных клеток (а не эндотелиоцитов), особенно в субтуникальной области, что приводит к дисфункции веноокклюзивного механизма кавернозных тел и массивной венозной утечке. Клинически это проявляется хронической ЭД. Замедлить фибротические процессы позволяет ранняя оксигенация тканей, на которую направлено большинство терапевтических опций.

Ожидания пациента и цели лечения

Международный консенсус по сексуальной медицине (ICSM) рекомендует использовать психометрические инструменты для лучшего понимания ЭФ пациента до и после операции. Двумя основными такими инструментами являются Международный индекс эректильной функции (IIEF, МИЭФ) и Опросник сексуального здоровья для мужчин (SHIM), имеющие пороговые значения нормальной ЭФ 26 и 21 балл соответственно. Все пациенты перед РПЭ для оценки ЭФ должны пройти обследование, включающее, помимо оценок IIEF и/или SHIM, детальный сексуальный анамнез.

Перед обсуждением различных методов ведения и исходов необходимо выяснить ожидания пациента. Последние, как правило, являются высокими, притом что через 1 год после операции исходная ЭФ (по данным IIEF) восстанавливается только у 50-60% пациентов. По реалистичным оценкам, в ближайшие месяцы после РПЭ пациент не сможет сохранить способность к достижению спонтанных и ночных эрекций независимо от интенсивности терапии. Следовательно, пациенту необходимо разъяснить, что на восстановление ЭФ уйдет определенное время. По мнению экспертов, этот период может составлять 6-12 мес, однако в большинстве случаев функция восстанавливается через 12-24 мес.

Восстановление ЭФ может быть достигнуто только в процессе продолжительной реабилитации, направленной на предотвращение фиброза и повреждения целевого органа, восстановление его иннервации и кровоснабжения. Это необходимо разъяснять пациентам, поскольку многие больные надеются на быстрый прогресс.

В консультационный и терапевтический процесс очень важно подключать сексуального партнера пациента. Об этом свидетельствуют недавно полученные данные, согласно которым расхождение в ожиданиях между партнером и пациентом могут нивелировать эффективность лечения. У пациентов, не способных удовлетворить потребности партнера, высокие ожидания могут вызывать сексуальную тревогу; это можно предотвратить, если на консультации будет присутствовать партнер. Кроме того, кооперация между партнерами способствует сохранению сексуального желания.

Еще одним моментом, который следует обсудить с пациентом, являются прогностические индикаторы. На благоприятный прогноз, в частности, указывает способность к достижению спонтанной и фармакологически облегченной функциональной эрекции в пределах 3 мес после РПЭ.

Послеоперационное лечение

Существует несколько различных стратегий лечения, направленных на улучшение ЭФ после РПЭ. Консенсус относительно того, какая стратегия является оптимальной, не достигнут, однако любое лечение однозначно лучше его отсутствия. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что частота веноокклюзивной дисфункции после РПЭ со временем увеличивается. Комитет ICSM приводит следующие методы, которые могут применяться в монотерапии или в комбинации: регулярный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5), вакуумные эрекционные устройства (ВЭУ), интрауретральные суппозитории алпростадила (MUSE), интракавернозные инъекции (ИКИ) и нейромодулирующие препараты. Имплантация протеза является методом резерва в специфической когорте пациентов, для которых менее инвазивные стратегии оказались неэффективными. По мнению экспертов и согласно накопленным доказательствам, чем раньше начато лечение, тем лучше отдаленные исходы; любую форму реабилитации или терапии следует инициировать как можно раньше после РПЭ.

Ингибиторы ФДЭ-5

Как уже указывалось, после повреждения кавернозных нервов в гладкомышечной ткани пениса инициируются апоптотические процессы. Прекращение продукции ключевых факторов роста кавернозными нервами приводит к фиброзу и атрофии лейомиоцитов. Вместо факторов поврежденные нервы начинают продуцировать проапоптотические цитокины и активные формы кислорода. Кавернозная ткань противодействует этим механизмам эндогенной продукцией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и ее вторичного мессенджера – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Ингибиторы ФДЭ-5 ингибируют деградацию цГМФ с последующим повышением притока окигенированной крови к кавернозным телам, что предотвращает формирование соединительной ткани. Однако при назначении этих препаратов следует учитывать потенциальные побочные эффекты, связанные с сосудорасширяющим эффектом (табл. 2). Совместное назначение ингибиторов ФДЭ-5 и органических нитратов противопоказано, поскольку одновременное повышение продукции и ингибирование распада цГМФ может приводить к выраженной вазодилатации и артериальной гипотензии. Тяжелая гипотензия также может наблюдаться при совместном назначении варденафила или тадалафила с α-блокаторами (табл. 3).

На экспериментальных моделях у грызунов было продемонстрировано, что ингибиторы ФДЭ-5, помимо улучшения ЭФ, способствуют сохранению целостности кавернозных гладких мышц после повреждения кавернозных нервов, а при длительном применении предотвращают апоптоз путем улучшения соотношения мышечной ткани и коллагена.

Работы, в которых изучалась кавернозная ткань человека до и после лечения ингибиторами ФДЭ-5, немногочисленны. В исследовании Schwartz и соавт. (2004) силденафил сохранял гладкомышечную ткань кавернозных тел после радикальной позадилонной простатэктомии. Пациенты с нормальной ЭФ до операции (n=21) получали 50 или 100 мг силденафила на ночь через день на протяжении 6 мес начиная с дня удаления катетера. Биопсии

Продолжение на стр. 4.

Таблица 1. **Подтипы синтазы оксида азота**

Тип	Локализация	Функция
Эндотелиальная (eNOS)	Эндотелиальные клетки сосудов	Вазодилатация Вазопротекция Предотвращение атеросклероза
Индуцибельная (iNOS)	Макрофаги	Неспецифическая иммунная защита Медиация воспаления Септический шок
Нейрональная (nNOS)	Нервная ткань	Синаптическая пластичность Регуляция артериального давления Атипическая нейротрансмиссия

Таблица 2. **Основные (>1%) побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5**

Побочные эффекты	Силденафил	Варденафил	Тадалафил
Головная боль	•	•	•
Диспепсия	•	•	•
Головокружение	•	•	•
Покраснение лица	•	•	•
Заложенность носа	•	•	•
Ринит		•	
Изменение зрения	•		
Боль в спине, миалгия			•

Таблица 3. **Противопоказания к назначению ингибиторов ФДЭ-5**

Силденафил	Варденафил	Тадалафил
Органические нитраты (постоянный или интермиттирующий прием)	Нитраты и донаторы NO (постоянный или интермиттирующий прием), α-блокаторы	Нитраты и донаторы NO (постоянный или интермиттирующий прием), α-блокаторы (кроме тамсулозина 0,4 мг)

А. Салех, Х. Аббуди, М.Б. Газаль-Асфад, Э.К. Майер, Дж.В. Вейл, г. Лондон, Великобритания

Ведение эректильной дисфункции после радикальной простатэктомии

Таблица 4. **Частота и причины прекращения лечения ЭД**

Лечение	Частота прекращения лечения	Причины прекращения лечения
Ингибиторы ФДЭ-5	Общая частота 72,6% после 18 мес у пациентов, применяющих ФДЭ-5 ежедневно или по требованию	Эффект ниже ожидаемого Утрата интереса к сексу у пациента или партнера Высокая стоимость Побочные эффекты
Вакуумные эрекционные устройства	20% после 1 года 38% после 5 лет	Утрата интереса к сексу Недержание мочи Утрата либидо Побочные эффекты со стороны кардиоваскулярной системы и ЦНС
Интрауретральные суппозитории (MUSE)	32% после 9 мес	Низкая эффективность Сниженный интерес к сексу Побочные эффекты препарата (жжение, боль в уретре)
Интракавернозные инъекции	52% после 14,5 мес	Недостаточные эрекции Предпочтение оральной терапии Страх инъекций Неприятная процедура Приапизм Восстановление естественной эрекции

Продолжение. Начало на стр. 3.

кавернозных тел осуществляли под местной анестезией до РПЭ и через 6 мес. В группе силденафила 100 мг наблюдалось значительное увеличение гладкомышечной ткани после операции (42,8 vs 56,9%; p<0,05), тогда как в группе 50 мг изменения отсутствовали (51,5 vs 52,7%).

В целом ингибиторы ФДЭ-5, прежде всего силденафил, часто являются первой линией терапии у пациентов, перенесших РПЭ. Общий ответ на лечение составляет около 35% (95% доверительный интервал – ДИ – 24-84%). Эти данные получены с включением пациентов с различными степенями сохранения нервов после операции. Был сделан вывод, что сохранение нервов является важнейшим фактором, определяющим ответ на ингибиторы ФДЭ-5 (35-75% при нервосберегающей РПЭ vs 0-15% при РПЭ без сохранения нервов).

В проспективном двойном слепом рандомизированном контролированном исследовании (РКИ) оценивали эффективность силденафила у 76 мужчин, перенесших двустороннюю нервосберегающую РПЭ. Пациенты получали силденафил 50 мг, силденафил 100 мг или плацебо на ночь на протяжении 36 нед, после чего следовал 8-недельный период вымывания без эректогенной терапии. Первую дозу назначали через 4 нед после операции. Основной целью было сравнить нормализацию спонтанной ЭФ путем расчета разницы оценок IIEF между тремя группами. Нормализация наблюдалась только у 4% больных группы плацебо (1/25) по сравнению с 27% (14/51) суммарно в двух группах силденафила (p=0,0156). Таким образом, реабилитация с включением силденафила значительно улучшала ЭФ у пациентов, перенесших РПЭ. Субанализ данных этого исследования показал дозозависимый положительный эффект силденафила на улучшение ночных эрекций и ригидности (оценивались с помощью прибора Rigiscan) (Padma-Nathan et al., 2008).

В исследовании Montorsi и соавт. (2008) 628 пациентов с исходно нормальной ЭФ и ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ разделили на три группы для приема варденафила по требованию, варденафила на ночь или плацебо. После 8-недельного периода вымывания не зафиксировано статистически значимых различий между группами активной терапии и группой плацебо по улучшению ЭФ и частоте завершения полового акта. В открытой фазе исследования разница между группами также отсутствовала.

В исследовании Bannowsky и соавт. (2008) 23 пациента с сохраненными ночными эрекциями и 18 больных без ночных эрекций в течение 52 нед получали силденафил 25 мг на ночь ежедневно плюс силденафил 50-100 мг по требованию. Достигали эрекции и поддерживали достаточную для вагинального полового акта эрекцию 47% пациентов с ночными эрекциями по сравнению с 28% больных контрольной группы, потенция была восстановлена до исходного уровня у 86 и 66% мужчин соответственно. Авторы пришли к заключению, что у пациентов, перенесших РПЭ, сохранение ночных эрекций является предиктором хорошего ответа на лечение силденафилом.

Вакуумные эрекционные устройства

ВЭУ функционируют путем привлечения крови к кавернозным телам посредством мануально создаваемого отрицательного градиента давления с последующим наложением констрикционного кольца на основание пениса, которое предотвращает венозный отток и поддерживает эрекцию. Основная проблема с использованием ВЭУ состоит в том, что не достигаемая эрекция может быть достаточной для полового акта, но она может обеспечивать насыщение кавернозной ткани кислородом, необходимое для предотвращения фиброза. В небольшом пилотном исследовании было продемонстрировано, что ранняя (через 1 мес после операции) ВЭУ-терапия после нервосберегающей РПЭ улучшает ЭФ и предотвращает уменьшение длины пениса по сравнению с более поздним началом лечения (через 6 мес после операции). Тем не менее после 9,5 мес наблюдения статистически значимые различия между группами по этим двум показателям отсутствовали.

В целом у пациентов, перенесших РПЭ, ВЭУ-терапия рассматривается как вспомогательный метод лечения в дополнение к ингибиторам ФДЭ-5.

Интрауретральные суппозитории – алпростадил

Алпростадил – аналог PGE1, назначаемый в форме интрауретрального суппозитория (MUSE), который повышает оксиганацию кавернозных тел за счет улучшения кровотока. Кроме того, после РПЭ в пенильной ткани снижается концентрация PGE1, что также может обосновывать применение препарата. У пациентов, перенесших РПЭ, алпростадил повышал частоту успешных половых актов и оценку IIEF. С другой стороны, многие пациенты при использовании этого метода жалуются на дискомфорт и боли, что негативно влияет на комплайенс.

В проспективном рандомизированном исследовании McCullough сравнивали эффективность пенильной реабилитации с применением интрауретрального алпростадила или силденафила цитрата 50 мг у пациентов, подвергшихся нервосберегающей РПЭ. Статистически значимые различия между группами по домену ЭФ и частоте успешных половых актов отсутствовали.

Интракавернозные инъекции

Интракавернозные инъекции могут эффективно восстанавливать ЭФ у пациентов, не отвечающих на ингибиторы ФДЭ-5. Изначально с этой целью применялся алпростадил, впоследствии стали чаще использовать трехкомпонентный микс (папаверин, фентоламин и PGE1). Тем не менее из-за психосексуальных проблем, связанных с самостоятельными инъекциями в половой член, а также высокой частотой такого побочного эффекта, как боль, метод подходит не всем пациентам.

Протезирование полового члена

Имплантация пенильных протезов – инвазивный метод, применяющийся в качестве третьей линии терапии. Результаты крупного эпидемиологического исследования показали, что у пациентов, перенесших лечение по поводу рака предстательной железы, протезирование применяется относительно редко, несмотря на высокую эффективность метода.

Психологическое и сексуальное консультирование

Согласно рекомендациям ICSM клиницист должен разъяснить пациенту и его партнеру патофизиологию ЭД после РПЭ и значимость пенильной реабилитации. В проспективном исследовании Titta и соавт. пациентам через 1 мес после РПЭ показали, как использовать ИКИ, после чего рандомизировали на две группы (только инъекции или инъекции в сочетании с сексуальным консультированием). Через 18 мес в группе консультирования наблюдались значительно более высокие показатели по всем доменам IIEF, более высокая приверженность к лечению и лучшая удовлетворенность пары по сравнению с мужчинами, не получавшими консультирования.

Практические подходы к лечению

Все вышеприведенные методы терапии ассоциируются со значительной частотой прекращения лечения, что обусловлено различными факторами (табл. 4).

Практически ориентированный алгоритм лечения, представленный на рисунке, основан на ежедневном приеме ингибитора ФДЭ-5 (силденафила) в низкой дозе. Эффективность данного подхода была доказана в ряде клинических исследований.

Во время каждого визита пациента в клинику необходимо уделять внимание следующим моментам:

- обсудить значимость комплайенса;
- установить побочные эффекты;
- выяснить наличие ночных эрекций;
- мотивировать продолжение пенильной реабилитации.

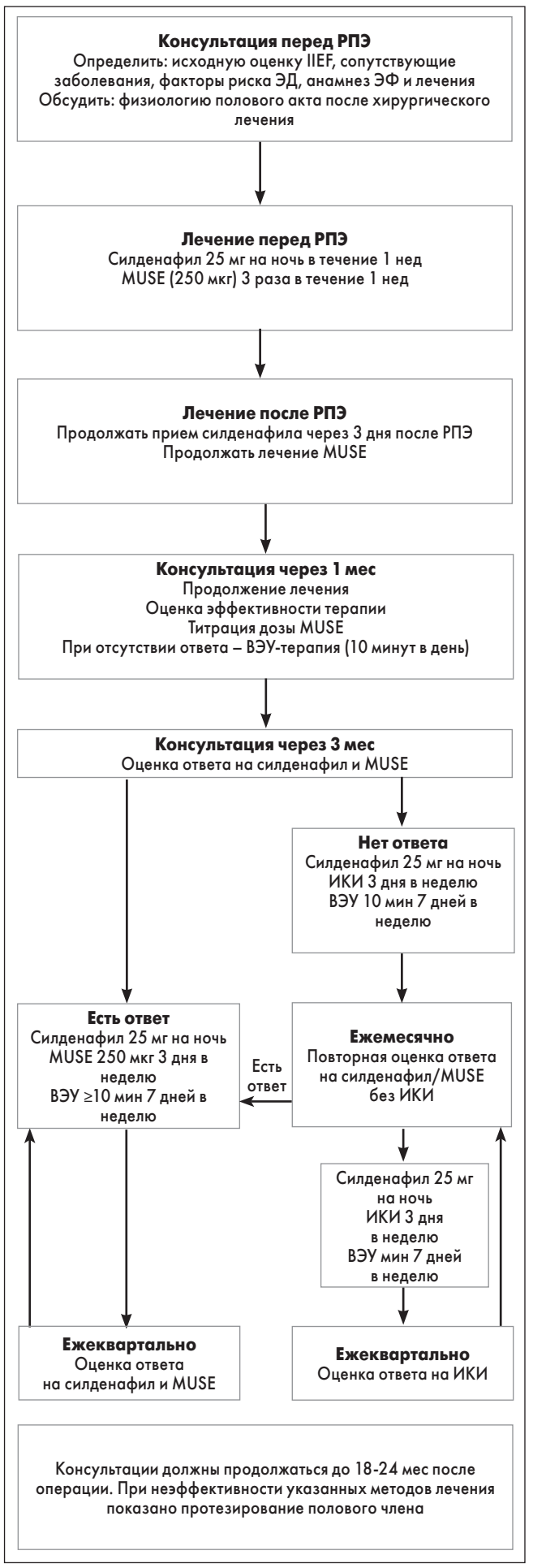

Рис. Алгоритм ведения ЭД после РПЭ

Заключение

Эректильная дисфункция – реальность для многих мужчин, перенесших РПЭ. Лечение и восстановление ЭФ возможны, однако процесс реабилитации должен начинаться как можно раньше после операции. Получены убедительные доказательства, что раннее начало терапии ингибиторами ФДЭ-5 (силденафил) значительно повышает шансы на восстановление ЭФ. Важным аспектом ведения ЭД после РПЭ является психологическое и сексуальное консультирование, направленное на поддержание комплайенса и предотвращение нереалистичных ожиданий пациента и его партнера.

Список литературы находится в редакции.

Saleh et al. Management of erectile dysfunction post-radical prostatectomy. Research and Reports in Urology 2015; 7: 19-33.

Перевел с англ. ***Алексей Терещенко***