

БЕЗПЕЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ СИЛДЕНАФІЛУ ЦИТРАТУ

Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA™) in the treatment of
erectile dysfunction

A. Morales, C. Gingell, M. Collins et al.

International Journal of Impotence Research 1998; 10: 69—74

Силденафіл — ефективний препарат для пероральної терапії еректильної дисфункції, який уможливує ерекцію у відповідь на сексуальну стимуляцію*. Його дія зумовлена посиленням релаксуючого впливу окису азоту (NO) на печеристі тіла. У нормі процес ерекції включає вивільнення NO з неадренергічних, нехолінергічних (нітросидергічних) закінчень кавернозних нервів та з ендотелію печеристих тіл. Окис азоту активує гуанілатциклазу, що зумовлює посилення синтезу циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який викликає розслаблення гладкої мускулатури артерій та кавернозних тіл, збільшення кровоплину в статевому члені та інтракавернозного тиску. Відповідно, настає набухання печеристих тіл та ерекція. Силденафіл є потужним інгібітором п'ятого типу цГМФ-специфічної фосфодіестерази (ФДЕ-5), яка міститься у кавернозних тілах і викликає розпад цГМФ до неактивних форм. Тому, не впливаючи на синтез цГМФ, силденафіл збільшує його концентрацію в печеристих тілах, посилює і пролонгує ерекцію у відповідь на сексуальну стимуляцію.

Слід підкреслити важливий факт, що ФДЕ-5 у сотні і тисячі разів чутливіша до дії силденафілу, ніж інші типи фосфодіестераз, особливо ФДЕ-3, що міститься в гладкій мускулатурі, тромбоцитах і тканині серця і відповідає за скоротливість міокарда, а також ФДЕ-2, яка міститься у корі наднирників чи ФДЕ-4 (мозок і лімфоцити легенів). Інгібітори ФДЕ-3 (мілринон та ін.), які раніше застосовували при серцевій недостатності, характеризувалися низкою серйозних побічних ефектів, насамперед аритміями. Це зумовлює вибірккову дію терапевтичних доз препарату. Відносно чутливий до силденафілу шостий тип ФДЕ, який регулює передачу сигналу у фоторецепторах.

Для більшості пацієнтів рекомендують прийом разової дози 50 мг силденафілу за 1 годину до статевого акту (хоч можна це робити в межах 0,5 — 4 год.). Силденафіл швидко всмоктується після орального прийому з абсолютною біодоступністю близько 40%. Пік концентрації в плазмі досягається між 30 і 120 хвилинами. Силденафіл метаболізується в печінці, період півиснування препарату та його активних метаболітів у плазмі близько 3 — 5 годин. Метаболіти виводяться переважно з калом, менше — з сечею. Рівень силденафілу в плазмі вищий у чоловіків віком понад 65 років, при печінковій та нирковій недостатності. При необхідності дозу збільшують до 100 мг або зменшують до 25 мг. Не рекомендується приймати більше однієї дози на добу.

Силденафіл ефективний при лікуванні еректильної дисфункції різного генезу: судинній (при цукровому діабеті), нейрорефлексогенній (ушкодження спинного мозку), психогенній (неорганічній), що засвідчило 21 подвійне сліпе плацебо-контрольоване мультицентричне дослідження. Вивчалися також безпечність і переносимість препарату. Зведені дані 18 подвійних сліпих плацебо-контрольованих та 10 відкритих досліджень охоплюють 2722 пацієнтів, які приймали силденафіл і 1552 — які отримували плацебо, всього 1631 людино-рік. Пацієнти мали еректильну дисфункцію різного генезу, часто — супутню патологію (діабет, артеріальна гіпертензія

*Сексуальна стимуляція включає любовні ігри з партнером, перегляд еротичних фільмів і т. п.

тощо). У дослідження не включали чоловіків з деформацією члена та тих, які отримували нітрати¹ або антикоагулянти.

Серед несприятливих ефектів найчастіше траплялися біль голови (16% проти 4% у групі плацебо), приливи (10% проти 1% у групі плацебо) та диспепсія (7% проти 2% у групі плацебо). Спостерігали також набряк слизової носа (його “закладеність”), порушення зору (порушення кольорового зору у синьо-зеленому діапазоні, пелена перед очима, підвищена чутливість до світла), діарею, запаморочення та висипку на шкірі. Несприятливі явища здебільшого були транзиторними, у 2/3 випадків — помірно вираженими.

Загальна частота випадків припинення лікування внаслідок небажаних явищ була подібною в групі пацієнтів, які отримували силденафіл (2,5%) та плацебо (2,3%). Переважними їх причинами були біль голови, приливи, нудота.

Частота зумовлених лікуванням небажаних ефектів (біль голови, диспепсія, приливи тощо) суттєво збільшувалася, якщо доза препарату перевищувала 100 мг. Частота випадків припинення лікування внаслідок побічних явищ при дозі силденафілу 25 мг не перевищувала 0,4%, а при дозі понад 100 мг — сягала 1,2%, тоді як у групі, що отримувала плацебо, вона становила 1%. У жодному випадку не спостерігали пріапізму.

Оскільки ФДЕ-5 міститься не лише в печеристих тілах, а й в інших судинах, особливий інтерес становлять серцево-судинні ефекти лікування силденафілом. Частина згаданих вище явищ (біль голови, приливи, набряк слизової носа) зумовлена вазодилатацією. Частота і важкість небажаних серцево-судинних явищ була подібною при вживанні силденафілу і плацебо, у переважній більшості випадків вони були помірно виражені. Серед 2722 пацієнтів, які отримували силденафіл, 33% приймали антигіпертензивні препарати, що не мало суттєвого впливу на переносимість силденафілу.

Частота виникнення (на 100 чоловіко-років) серйозних серцево-судинних ускладнень у групі, яка приймала силденафіл — у середньому 4,1, була подібною до тієї, що спостерігалася в групі, яка отримувала плацебо — 5,7, це стосується також інфаркту міокарда (відповідно 1,7 та 1,4). Не відзначали також відмінностей між групами за рівнем систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, змінами на ЕКГ та лабораторними показниками.

Експериментальні дослідження на собаках засвідчили, що ФДЕ-5 відіграє певну роль у функціонуванні стравохідно-шлункового з'єднання. Оскільки серед диспептичних явищ при лікуванні силденафілом найчастіше трапляється печія (яку може зумовлювати шлунково-стравохідний рефлюкс), то ці експериментальні дослідження можуть пояснювати механізм її виникнення. Порушення зору зумовлені порівняно високою чутливістю до силденафілу шостого типу фосфодіестерази, яка міститься в сітківці.

Таким чином, силденафіл відзначається доброю переносимістю, високою безпечністю лікування, малою кількістю суттєвих побічних ефектів; його оральний прийом зручний для хворого. Це робить його важливим засобом лікування еректильної дисфункції.

Короткий виклад *Ігоря Тумака*

¹ Оскільки дія нітратів також зумовлена утворенням NO і цГМФ, то силденафіл потенціює їх гіпотензивний ефект.