

# Лечение на еректилната дисфункция с инхибитори на фосфодиестераза 5

Доц. Борислав Георгиев<sup>1</sup>, проф. Здравко Каменов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница, София

<sup>2</sup>Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Александровска“, Медицински университет, София

Еректилната дисфункция (ЕД) се определя като неспособност за постигане и поддържане на ерекция, достатъчна за осъществяването на удовлетворителен сексуален акт<sup>1</sup>, и често е асоциирана с психологични нарушения и понижено самочувствие. Емоционалният стрес от еректилната дисфункция може да повлияе интимните отношения и допълнително да понижи качеството на живот както на пациентите, така и на техните партньори<sup>2-5</sup>. Епидемиологичните проучвания показват, че около 5–20% от мъжете страдат от умерена до тежка ЕД. Данните от проучвания като Massachusetts Male Aging Study, Cologne Male Survey и др., които включват няколко хиляди мъже на възраст между 30 и 80 години, показват общо разпространение на еректилната дисфункция около 20–40% за 40-годишните и 70% за 70-годишните мъже<sup>6,7</sup>. Резултатите от проучването Massachusetts Male Aging Study<sup>6</sup> показваха, че еректилната дисфункция засяга 52% от мъжете в Бостън на възраст между 40 и 70 години. 30 милиона мъже в САЩ и 150 милиона мъже в световен мащаб страдат от ЕД и се прогнозира броят им да се удвои през следващите 20 години<sup>8-10</sup>. Поради застаряването на населението се очаква през 2025 г. около 320 милиона мъже да бъдат засегнати от ЕД и голяма част от тях да желаят медикаментозна терапия за лечение на това състояние<sup>9</sup>.

ЕД може да има органичен или психогенен произход, а най-често е с комбинирана генеза<sup>11,12</sup>. Днес се смята, че развитието на ЕД е признак на сърдечно-съдово заболяване и ранен индикатор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност<sup>13-15</sup>.

Ерекцията на пениса се определя от промените в съдовото налягане в кавернозните синуси и включва поредица от взаимосвързани механизми. Откритието на азотния оксид (NO) и на цикличния гуанозинмонофосфат (цГМФ) като ключови сигнални молекули в процеса на гладкомускулната релаксация на пениса

доведе до разработването на медикаменти, способни да повишат интрацелуларните нива на цГМФ – донори на NO като натриев нитропрусид, нитроглицерин, линсидомин (метаболит на молсидомин). Пътят на азотния оксид/цикличния гуанозинмонофосфат (NO/цГМФ) е с най-голямо значение за кавернозната вазодилатация и еректилната функция<sup>16-18</sup>. При сексуално възбуждане или нощна тумесценция освобождаването на NO води до гладкомускулна релаксация в трабекулите и артериолите на пениса<sup>19-21</sup>. Фосфодиестераза 5 (PDE5) е основният ензим, хидролизиращ цГМФ в кавернозните тела, и е важен регулатор на NO-медираната гладкомускулна релаксация.

В исторически план лечението на еректилната дисфункция е ограничено до интракавернозни инжекции на вазоактивни вещества, като простагландин E1, папаверин или фентоламин. Тези терапевтични подходи обаче често са свързани с болка, непредвидим отговор и недостатъчна ефективност<sup>22</sup> или с употреба на вакуумни констрикторни устройства. С развитието на науката и клиничните проучвания на еректилната физиология през последните 15 години инхибиторите на фосфодиестераза тип 5 (PDE5) се превърнаха в терапия на първа линия за повечето мъже с ЕД<sup>23,24</sup>.

Инхибиторите на PDE5 са нехидролизируеми аналози на цГМФ и предотвратяват разграждането му в съдовите гладкомускулни клетки чрез конкуриране с цГМФ за каталитичния център на PDE5, с което се удължава активиращото действие на цГМФ по пътя на NO/цГМФ, водещо до повишение на кръвотока в пениса<sup>25</sup>. Разкриването на ключовата роля на PDE5 във физиологичния процес на ерекцията, съпроводено с разработването на специфични и мощни инхибитори на PDE5, доведе до създаване на медикаменти за перорално приложение, които днес са широко приети от лекари и пациенти<sup>25,26</sup>. Тези медикаменти се смятат за сигурни и ефективни за терапия на ЕД –

степената на ефективност при прилагането им възлиза на 60–70%<sup>23, 26, 27</sup>. Инхибиторите на PDE5 променяха коренно лечението на еректилната дисфункция, тъй като имат предимства пред другите терапевтични подходи, като лесен прием и ниска цена. Понастоящем инхибиторите на PDE5 за перорален прием са медикаменти на първи избор в терапията на ЕД<sup>28</sup>. Те блокират ензима, който разгражда цикличния гуанозинмонофосфат, което води до релаксация на гладката мускулатура в *corpus cavernosum*, повишаване на кръвотока и ерекция. Фосфодиестеразните инхибитори за перорална употреба са високоефективни и добре поносими<sup>29</sup>, но проучванията, сравняващи ефектите на отделните представители на класа, са оскъдни. Множеството налични PDE5-инхибитори и ограничените сравнителни данни правят труден избора на конкретен медикамент от лекаря и пациента.

През 2013 г. се навършиха 15 години от въвеждането в клиничната практика на първия високоселективен PDE5-инхибитор за терапия на еректилната дисфункция; това е и годината, през която патентът на силденафил изтече<sup>30</sup>. Малко след появата на силденафил, през 2003 г. на пазара се появиха и два други фосфодиестеразни инхибитора – варденафил и тадалафил. И трите медикамента са ефективни за лечение на ЕД с различна етиология и подобряват еректилната функция и качеството на живот. Понастоящем четири фосфодиестеразни инхибитора са одобрени за употреба в Европа – силденафил, варденафил, тадалафил, аванафил<sup>31</sup>.

Ефективността на силденафил, варденафил и тадалафил е оценена в много клинични проучвания при голям брой мъже с ЕД с различна етиология, включително психогенна ЕД, както и при пациенти с диабет, сърдечно-съдова болест, увреждане на гръбначния мозък или хирургична интервенция на тазови органи (радикална цистектомия/простатектомия). Във всички проучвания мъжете, получаващи фосфодиестеразен инхибитор, съобщават за ерекция, достатъчна за провеждане на сексуален акт, по-често в сравнение с плацебо; 60–80% от пациентите се повлияват благоприятно от терапията<sup>32</sup>. Чести нежелани ефекти са главоболие (10–16%), зачервяване (5–12%), диспепсия (4–12%), назална конгестия (1–10%), замаяност (2–3%). Наличието на пациенти, които не постигат удовлетворяващ резултат от терапията поради липса на ефективност или нежелани ефекти, насърчи разработването на нови инхибитори на PDE5 с повишена селективност към ензима, по-бързо начало на действие, подобрена бионаличност и удължено действие на медикаментите. Аванафил (разработен от Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., Япония, под кодовото наименование TA-1790), JNJ-10280205, JNJ-10287069, лоденафил, мироденафил, SLX-2101 и уденафил са ме-

дикаменти за лечение на ЕД, които са по-отскоро на пазара или са в процес на разработка<sup>33–35</sup>.

В исторически план стандарт на лечение е приемът на PDE5-инхибитора да бъде при нужда; ефективността и сигурността на този подход е изследвана в много проучвания, които показват висока степен на ефективност – 60–70%<sup>36</sup>. В отделни подгрупи пациенти обаче – т.нар. трудни за лечение популации, ефективността може да е значително по-ниска. Така например 30% от пациентите не отговарят на приема на фосфодиестеразен инхибитор поради психологични или органични причини, което води до висока честота на прекъсване на терапията. Неуспехът на терапията може да бъде свързан с възрастта, прием на други медикаменти, неправилен прием на фосфодиестеразния инхибитор, хипогонадизъм<sup>37</sup>, като често действа повече от един фактор. Не се повлияват от терапията пациенти с неврологични увреждания, захарен диабет, тежка съдова болест, след радикална простатектомия. Недостатъчната информираност на пациента, неправилен прием на медикамента, недиагностицираният хипогонадизъм и психологични фактори са най-честите причини за неуспех на терапията<sup>38</sup>. Доброволното прекратяване на терапията след 1 година е относително често – около 35–47%; то се наблюдава и при пациенти, които успяват да постигнат пълна ерекция с медикаментите<sup>39, 40</sup>. Следователно въпреки високата ефективност на терапията и добрата ѝ поносимост, лечението с фосфодиестеразни инхибитори, приемани при необходимост, не възстановява „нормалния“ сексуален живот при 40–50% от пациентите с ЕД, което поставя въпроса за реалните нужди на тези мъже и за факторите, определящи тяхното решение да продължат или да прекъснат терапията.

Новите открития, че дългосрочната терапия с фосфодиестеразни инхибитори може да подобри еректилния и ендотелния отговор при мъже, при които приемът на фосфодиестеразен инхибитор при необходимост не е имал желан ефект, както и фактът, че тестостеронът е един от основните модулатори на експресията на PDE5 в пениса, откриват нови перспективи в терапията на ЕД при неефективен отговор<sup>37</sup>. Добавката на тестостерон при мъже с ЕД и хипогонадизъм може да възстанови отговора към PDE5-инхибитора, особено при наличие на съдова болест<sup>41</sup>. Днес е добре известно, че ЕД е често симптом на подлежаща съдова болест, а не самостоятелно заболяване. По тази причина се налага по-тясно взаимодействие между общопрактикуващите лекари, интернистите и гериатрите със специалисти по сексуална медицина<sup>42</sup>. Ерекцията на пениса има съдов механизъм, който изисква интактен ендотел. Дисфункционалният ендотел е ранен маркер за развитие

на атеросклеротични изменения в съдовете и може да доведе до възникване на остри сърдечно-съдови инциденти. Увреждането на артериалната структура и функция, отчасти свързано с понижаване на нивото на стероидите в циркулацията, може да има отношение към неефективността на терапията.

Концепцията за двукратното дневно дозиране или дългосрочното приложение на PDE5-инхибитори за лечение на ЕД<sup>43</sup> бе въведена като потенциална възможност за осигуряване на алтернативна терапия на приема на медикаментите при необходимост и за постигане на „по-естествена“ сексуална функция<sup>44</sup>. През 2007 г. Европейската комисия одобри терапията с тадалафил в ниска доза за еднократно дневно приложение за лечение на ЕД. Все повече доказателства се натрупват в полза на тезата, че хроничният прием на PDE5-инхибитори може да е ефективен в терапията на еректилната дисфункция, колкото приложението на медикаментите при необходимост<sup>45, 46</sup>. Индикациите за ежедневен прием на PDE5-инхибитори може да се разширят отвъд еректилната дисфункция – до общата съдова функция<sup>47</sup>, което има и силен психологичен ефект<sup>48</sup>. Фосфодиестеразните инхибитори в рутинни дози са изследвани като медикаменти за дългосрочна терапия на еректилната дисфункция, свързана с карвернозната инервация или с увреждане на телата на пениса<sup>49</sup>, за терапията на белодробни, неврологични, сърдечно-съдови болести<sup>50</sup> и симптоми от страна на уринарния тракт след простатна хиперплазия, като алтернатива на алфа-блокери<sup>51</sup>.

## Фармакологичен профил и клинично приложение на фосфодиестеразните инхибитори

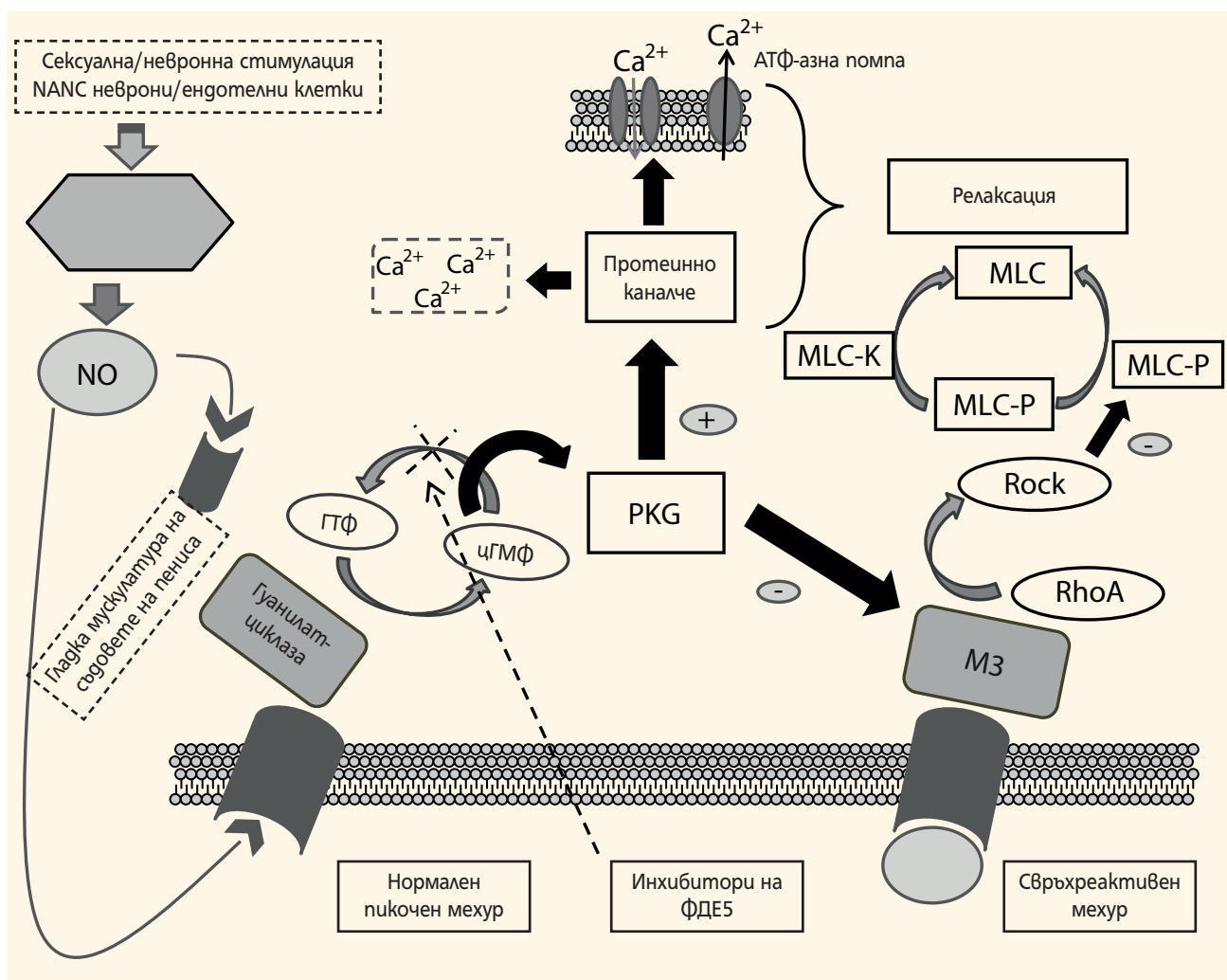
Европейската асоциация по урология препоръчва PDE5-инхибиторите като терапия на първа линия за ЕД<sup>28</sup>. Фосфодиестеразните инхибитори за перорален прием действат чрез системата азотен оксид (NO)/цГМФ, която играе ключова роля в релаксацията на гладката мускулатура на пениса и ерекцията чрез потенциране на действието на интракавернозния NO, водейки до стабилна ерекция (фиг. 1)<sup>52</sup>. Експериментални данни потвърждават, че хроничното приложение на фосфодиестеразни инхибитори може да регулира трансдукционния път и да доведе до активация на ендотелната синтаза на азотен оксид (eNOS), но не оказва ефект върху бионаличността на NO или върху пътя на цГМФ, елиминирайки евентуалните опасения за тахифилаксия<sup>53</sup>. Голям брой рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показваха ефективност на PDE5-инхибиторите за терапия на ЕД при пациенти с диабет<sup>54</sup>, сърдечно-съдова бо-

лест<sup>55</sup>, депресия<sup>56</sup>, системна склероза<sup>57</sup> и мултипленна склероза<sup>58</sup>. Основните клинични разлики между тези медикаменти са свързани с различните им фармакокинетични профили: основно времето до настъпване на ефекта и продължителността на действие (табл. 1). Най-честите странични ефекти на фосфодиестеразните инхибитори са свързани с техния лек вазодилаторен ефект и включват главоболие, зачервяване на лицето, диспепсия и назална конгестия или ринит (табл. 2). Тези ефекти обикновено са обратими и изчезват с прекратяване на лечението. Друг страничен ефект на фосфодиестеразните инхибитори е приапизъм, който се наблюдава много рядко. Тъй като не може да бъде изключена асоциацията между зрителните нарушения и неартериалната предна исхемична оптична невропатия, силденафил е противопоказан при пациенти със загуба на зрението на едното око поради това заболяване, независимо дали има връзка с по-ранен прием на PDE5-инхибитори. Наблюдавано е и фармакодинамично взаимодействие с нитроглицерин при хора, тъй като фосфодиестеразните инхибитори потенцират хипотензивния ефект на нитратите в резултат на инхибицията на PDE5 в съдовата гладка мускулатура. Приложението на фосфодиестеразни инхибитори при пациенти, приемащи нитрати, е абсолютно противопоказано<sup>59</sup>.

Силденафил се метаболизира основно чрез CYP3A4 и допълнително чрез CYP2C9. Медикаментите, инхибиращи или индуциращи тези ензими, могат да доведат до повишение или понижаване на плазмените нива на силденафил. Проучвания *in vitro* показаха, че силденафил е слаб инхибитор на CYP – 1A2, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Тадалафил и варденафил се метаболизират основно чрез CYP3A4; всички инхибитори на CYP3A4 повишават областта под концентрационната крива (AUC) на тадалафил и варденафил. Основните медикаментозни взаимодействия са представени в табл. 3. Някои проучвания показваха, че храната, особено приемът на мастни киселини, повлиява фармакокинетичния профил на силденафил и варденафил, но не и на тадалафил<sup>60</sup>. Дозата на медикамента също е важен фактор за ефективността на терапията.

### Силденафил

Силденафил (силденафил цитрат) е медикамент за перорално приложение с бърза абсорбция след приема си, достигайки пикова плазмена концентрация за 30–60 минути<sup>61</sup>. Въпреки че проучванията показваха абсорбция 92% от приетата доза силденафил, масивният чревен и чернодробен *first-pass* метаболизъм е причина за относително ниска бионаличност – 38–41%. Храните, богати на мазнини, понижават степента на абсорбция на силденафил с около 1 час и 29%.



**Фиг. 1.** Механизъм на действие на инхибиторите на PDE5 върху съдовете и гладката мускулатура на пениса и при нормален и свръхреактивен пикочен мехур (Модифицирано по R. Bruziches, D. Francomano et al. Expert Opin. Pharmacother. Informa Healthcare. May 16, 2013)

ACh – ацетилхолин; цГМФ – цикличен гуанозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; M3 – мускаринови ацетилхолинови рецептори подтип 3; MLC – лека верига на миозина; MLC-K – киназа на легката верига на миозина; MLC-P – фосфатаза на легката верига на миозина; NANC – неадренергични нехолинергични; NO – азотен оксид; PKG – цГМФ-зависима протеинкиназа; ROCK – Rho-асоциирана киназа

	Силденафил	Тадалафил	Варденафил, филм таблетка	Варденафил, ородиспергируема таблетка	Аванафил	Уденафил	Мирогенафил
Дозировка, mg	25, 50, 100	5, 10, 20	5, 10, 20	10	50, 100, 200	100, 200	50
Бионаличност	40	36	15	21	n.d.	n.d.	n.d.
C <sub>max</sub> (%)	29	15	20	14	n.d.	n.d.	38
T <sub>1/2</sub> (часове)	3–4	17.5	4–5	4.2–6	3–5	11–13	2.5
T <sub>max</sub> (часове)	1	2	1	1.25	0.5	1	1.25
Начало на действие (минути)	30–60	15–45	20–30	15–25	15–30	60	30–60
Продължителност на действие (часове)	4	36	4	4	6	24	6
Активни метаболити	га	не	га	га	га	га	га

**Табл. 1.** Фармакокинетични профили на инхибиторите на PDE5

n.d. – не е определена

## ГОНАДИ

	Силденафил	Тадалафил	Варденафил, филм таблетка	Варденафил, ородиспергируема таблетка	Аванафил	Уденафил	Мироденафил
Зачервяване	9	2	10	8	7–15	5.6	9
Диспепсия	5	8	3	3	<2	<2	2
Назална конгестия	2	<2	3	3	1	<2	<2
Зрителни нарушения	3	–	–	–	–	–	–
Болка в гърба	<2	5	<2	<2	–	<2	<2
Миалгия	<2	2	0	<1	<1	<2	<2

Табл. 2. Нежелани ефекти на инхибиторите на PDE5, % (средни стойности, изведени от основни проучвания)

Цитохром	Субстрати	Инхибитори	Индуктори
CYP1A2	<b>Инхибитори на PDE5:</b> силденафил, уденафил <b>Антипсихотични медикаменти:</b> халоперидол, оланзапин, клозапин <b>Антидепресанти:</b> трициклични, флувоксамин, миртазапин <b>Метилксантини:</b> кофеин, теофилин <b>Други:</b> парацетамол, такрин, R-варфарин	Флувоксамин Ципрофлоксацин	Тютюн Барбитурати Фенитоин Рифампицин Карбамазепин
CYP3A4	<b>Инхибитори на PDE5:</b> силденафил, варденафил, тадалафил, аванафил, мироденафил <b>Антипсихотични медикаменти:</b> халоперидол, клозапин, рисперидон, зипрасидон, сертиндол, кветиапин, арипипразол <b>Антидепресанти:</b> трициклични, венлафаксин, циталопрам, миртазапин <b>Бензодиазепини:</b> гуазапам, бромзапам <b>Небензодиазепинови анксиолитици:</b> буспирон <b>Антиконвулсанти:</b> карбамазепин, фелбамат, тиагабин <b>Калциеви антагонисти:</b> нифедипин, дилтиазем, верапамил <b>Други:</b> макролиди (еритромицин, кларитромицин), терфенадин, астемизол, тамоксифен, циклоспорин, амиогарон, хинидин	Кетоконазол, итраконазол, флуконазол Еритромицин, кларитромицин Флувоксамин, флоуксетин, нефазодон Сок от грейпфрут (наг 250 mL) Индинавир, ритонавир Верапамил, дилтиазем Омепразол Лоратидин Тестостерон Хинидин, амиогарон	Барбитурати Фенитоин Рифампицин Карбамазепин Топирамат* Окскарбазепин* Фелбамат*

Табл. 3. Потенциални взаимодействия между инхибиторите на PDE5 и други медикаменти чрез CYP450

\*Слаб ензимен индуктор

Плазменият полуживот на силденафил е около 4 часа, а продължителността на действие е около 12 часа<sup>62</sup>. 15 години след навлизането му в клиничната практика клиничните проучвания показаха, че до 80% от мъжете, приемащи силденафил в доза 25, 50 или 100 mg, съобщават за подобрение на ерекцията в сравнение с 25% при мъжете на плацебо – статистически сигнификантна разлика. Силденафил е ефективен независимо от възрастта на пациента, етиологията на еректилната дисфункция (органична, психогенна, смесена) и тежестта на състоянието. Описани са няколко системни ефекта на хроничната терапия със силденафил<sup>54</sup>. От особен интерес е наблюдението, че хроничната терапия със силденафил подобрява някои аспекти на диабетната кардиомиопатия, което показва, че силденафил притежава кардиопротективни качества<sup>49</sup>.

### Тадалафил

Тадалафил е фосфодиестеразен инхибитор с бърза абсорбция след перорален прием. Абсорбцията и фармакодинамичните му качества не се повлияват от приема на храна или алкохол<sup>63</sup>. Клиничната поява на

ефекта му настъпва около 60–120 минути след приема. Бионаличността му възлиза на поне 36% от приетата доза, а плазменият му полуживот – 17.5 часа<sup>64</sup>. Анализ, включващ данните от 1414 пациенти на терапия с тадалафил от 11 рандомизирани, двойно-слепи, 12-седмични проучвания на ефективността, показва, че фармакокинетичният профил на медикамента предлага предимства на двойките<sup>65</sup>. Страничните ефекти на тадалафил са леки до умерени и честотата им се понижава с напредване на продължителността на терапията<sup>66</sup>. Миалгията и болката в гърба са два основни нежелани ефекта на терапията с тадалафил; смята се, че причина за това е кръстосаната реактивност с PDE11<sup>67</sup>. Минимум 48 часа са необходими между приема на нитрат за лечение на животозастрашаващи състояния и тадалафил, за да бъде предотвратено развитието на тежка хипотония<sup>67</sup>.

Терапията на някои пациенти с ЕД с ежедневен прием на тадалафил в ниска доза изглежда обещаваща в случай на: 1) преминаване на пациенти, при които терапията е неефективна, към прием на медикамента при необходимост; 2) ендотелна и пенилна рехабилитация при усложнени случаи; 3) по-естествена и спонтанна сексуална активност.

### Варденафил

Варденафил е разработен като еректогенен медикамент. Предлага се под формата на филм таблетка, която бързо се абсорбира след перорален прием, с пиково плазмено ниво 1 час след приема. Абсолютната бионаличност на варденафил е около 15%, което се дължи на пресистемен и чернодробен *first-pass* метаболизъм. Въпреки че храните с високо съдържание на мазнини не повлияват площта под кривата концентрация–време (AUC), средната пикова плазмена концентрация е около 18% по-ниска, а средното време до постигане на пикова плазмена концентрация се забавя с 1 час. Полуживотът на варденафил е около 4 часа<sup>68</sup>. Варденафил е добре поносим и има типичен за фосфодиестеразните инхибитори профил на сигурност. Терапията с варденафил 10 или 20 mg води до сигнификантно подобрене на еректилната функция в сравнение с плацебо. Този ефект не зависи от възрастта, изходната тежест на заболяването<sup>69</sup>, етиологията му, наличието на диабет<sup>70</sup> и простатектомия<sup>71</sup>. Предварителни проучвания показаха, че варденафил е ефективен в подобряването на преждевременната еякулация дори при отсъствие на ЕД<sup>72</sup>.

Наскоро бе разработена ородиспергируема таблетна формула на варденафил, която се разтваря в устата и може да бъде приемана и без вода, което е свързано с удобство за пациента. Тази формула има 1.21 до 1.44 пъти по-висока бионаличност в сравнение с филм таблетката и максималната концентрация в плазмата след прием на единична доза ( $C_{max}$ ) е сходна за двете формули; бионаличността и  $C_{max}$  на ородиспергируемата таблетка не се повлиява значимо от прием на храна<sup>73</sup>. Поглъщането на тази таблетка с вода обаче води до понижение на областта под кривата (AUC) с 29%<sup>74</sup>. Проучванията POTENT I<sup>75</sup> и POTENT II<sup>76</sup> потвърдиха ефективността и сигурността на тази формула на варденафил.

### Уденафил

Уденафил е нов перорален фосфодиестеразен инхибитор, разработен за терапия на ЕД. Пикова плазмена концентрация след перорален прием ( $T_{max}$ ) се постига за 1–1.5 часа, с полуживот 11–13 часа, което определя уникалните му клинични свойства – относително бързо начало на действие и голяма продължителност на действие. Изоензимната селективност на уденафил е сходна с тази на силденафил<sup>77</sup>. Метаанализ на данните от пет рандомизирани контролирани проучвания, изследващи ефективността и сигурността на уденафил<sup>78</sup>, показа, че най-честите странични ефекти на медикамента са леки до умерени, без сериозни нежелани лекарствени реакции по време на проследяването. Най-чести странични ефекти са главоболието и зачервяването. Уденафил е ефективен и

добре поносим медикамент за лечение на ЕД. В Южна Корея е одобрен за ежедневно приложение в доза 50 mg.

### Аванафил

Аванафил е нов фосфодиестеразен инхибитор, одобрен за лечение на ЕД в САЩ през 2012 г.<sup>79</sup> Той е проектиран като бързодействащ и високоселективен инхибитор на PDE5. Медикаментът е наличен в дози 50, 100 и 200 mg. Аванафил се отличава с бързото си начало на действие и високата си специфичност към PDE5 в сравнение с другите изоформи на ензима. Медикаментът може да бъде приеман при необходимост, включително с храна и/или алкохол. Пикова плазмена концентрация се постига 0.33–0.52 часа след приема му, а полуживотът му е 5.36–10.66 часа<sup>80</sup>. Претърпява масивна биотрансформация в черния дроб под действието на цитохром P450, основно CYP3A4. Аванафил се метаболизира до поне 11 метаболита. Клиничните проучвания потвърдиха неговата ефективност и поносимост<sup>81</sup>.

### Мироденафил

Мироденафил е наскоро синтезирано пиролопиримидиново производно с мощен, обратим и селективен ефект по отношение на PDE5. Мироденафил постига максимална плазмена концентрация 1.25 часа след приема, действието му продължава 6 часа, а полуживотът му е 2.5 часа<sup>82</sup>. Предклиничните проучвания показаха, че мироденафил има 10 пъти по-висока селективност към PDE5 в сравнение със силденафил, докато инхибиторният му ефект към останалите изоформи на фосфодиестеразата е много по-слаб<sup>83, 84</sup>. Проучване от фаза I показа, че мироденафил е ефективен и добре поносим при прием в дневна доза 200 mg при здрави доброволци. В проучване от фаза II оптималната доза на мироденафил по отношение на ефективност и сигурност е 50 или 100 mg<sup>85</sup>.

### *Сравнителна ефективност и честота на преустановяване на терапията*

Резултатите от сравнителни клинични проучвания на инхибиторите на PDE5 са оскъдни, което затруднява и избора на клиницистите между отделните представители на класа. Предимство на варденафил пред силденафил е по-силният му ефект и липсата на инхибиция на PDE6, което е свързано и с липса на зрителни нарушения като страничен ефект на терапията, който понякога се наблюдава при силденафил. Тадалафил има по-продължително действие ( $T_{1/2}$ ) от силденафил и варденафил. Въпреки тези фармакологични различия, трите медикамента са сходни по

ефективност – честотата на успешните сексуални актове за силденафил, тадалафил и варденафил е съответно 65, 62 и 59%, независимо от рисковите фактори и съпътстващите заболявания<sup>86</sup>. Резултатите от ново проучване показаха, че ежедневният прием на тадалафил е предпочитан от пациентите, тъй като води до по-значимо подобрене на сексуалното самочувствие и спонтанността в сексуалната активност<sup>87</sup>; този терапевтичен режим повишава и съпричастността на пациентите с ЕД към терапията<sup>88</sup>. Според други данни пациентите предпочитат тадалафил пред силденафил и варденафил поради по-високата му ефективност<sup>89–94</sup>.

Въпреки високата ефективност на PDE5-инхибиторите, се отбелязва висока честота на прекратяване на терапията – от 14 до 57%<sup>35, 95–97</sup>. Някои автори съобщават и за по-висока честота на прекратяване на терапията (до 80%)<sup>98</sup>, която може да бъде обяснена с комплексна зависимост между ефективност, удовлетвореност от терапията, странични ефекти, притеснения за безопасността на терапията, цена и различни психологични фактори<sup>99</sup>. Установяването на точните причини за прекратяването на терапията с фосфодиестеразните инхибитори е от ключово значение за оптимизиране на терапията и разработване на стратегии за повишаване на съпричастността на пациентите към терапията. Освен това при избора на медикамент трябва да бъдат отчетени и индивидуални фактори, свързани с пациента, и да бъде разработен индивидуален терапевтичен план<sup>100</sup>.

### *Терапия при Възрастни мъже*

Честотата на еректилната дисфункция нараства с възрастта и е най-висока при възрастните мъже със съпътстващи заболявания<sup>26, 101</sup>. Възрастните мъже често страдат от няколко съпътстващи заболявания, което е свързано с прием на множество медикаменти, някои от които влошават сексуалната функция. Това налага внимателната оценка на медикаментите при тяхното назначаване и оценката на потенциалните междулекарствени взаимодействия. При пациенти над 65-годишна възраст PDE5-инхибиторите обикновено се използват при нужда<sup>102</sup> или под формата на дългосрочна терапия при доказана ефективност.

Известно е, че терапията с PDE5-инхибитори има по-ниска успеваемост при възрастни мъже в сравнение с по-млади мъже, но тя има отличен профил на поносимост и при наличие на съпътстващи заболявания, най-често хипогонадизъм, диабет и атеросклероза. Тези медикаменти понякога са неефективни след първата доза, но успехът от терапията обикновено се повишава с продължителността ѝ (препоръчителен е приемът на поне 8 дози). Приемът на медикамента при необходимост има ефективност около

60–70%<sup>103</sup>. 30–50% от пациентите, при които терапията не е ефективна в началото, могат да постигнат успех чрез консултация на пациента и неговия партньор или чрез смяна на медикамента. Обикновено началната доза при възрастни мъже е 50 mg за силденафил, 10 mg за варденафил и тадалафил; дозите могат да бъдат повишени до 100 mg за силденафил и 20 mg за варденафил и тадалафил. При някои пациенти по-благоприятен ефект има ежедневната терапия с ниски дози фосфодиестеразни инхибитори (напр. тадалафил 5 mg)<sup>45</sup>. От друга страна, ежедневният прием на фосфодиестеразен инхибитор в по-висока доза може да подобри еректилния отговор при възрастни мъже, при които приемът при необходимост не е бил ефективен<sup>44</sup>, както и при мъже след радикална простатектомия със запазване на инервацията. Няколко проучвания показаха, че фосфодиестеразните инхибитори могат да подобрят ендотелната функция и да понижат артериалната ригидност. Те се смятат за медикаменти, полезни в терапията на ЕД, асоциирана с пенилна фиброза при възрастни мъже<sup>104</sup>.

Всички налични фосфодиестеразни инхибитори имат отлична поносимост при възрастни мъже. Не е наблюдавано повишение на честотата на миокардните инфаркти при възрастни пациенти на терапия в сравнение с честотата на инцидентите в общата популация. Разбира се, и при възрастни мъже приложението на фосфодиестеразни инхибитори е противопоказано при нестабилна стенокардия, пресен миокарден инфаркт, някои аритмии и неконтролирана хипертония; следователно пациентите, които приемат нитрати, не трябва да приемат фосфодиестеразни инхибитори и алфа-блокери с цел да бъде избегната постурална хипотония<sup>105</sup>. Тъй като полимедикацията е честа при възрастните хора, които приемат фосфодиестеразни инхибитори, лекарите трябва да познават потенциалните лекарствени взаимодействия чрез цитохромите<sup>106</sup>. Съвместният прием на силденафил и варфарин може да доведе до повишен риск от кръвоизливи. Медикаментите, удължаващи QTc-интервала, не трябва да се приемат едновременно с варденафил поради потенциален риск от допълнително увеличение на QTc на ЕКГ<sup>107</sup>.

### **Обобщение**

Одобрението на силденафил през 1998 г. като първия инхибитор на PDE5, наличен за лечение на еректилната дисфункция, и последващото одобрение на варденафил и тадалафил през 2003 г. превърнаха инхибиторите на PDE5 в медикаменти на първа линия в лечението на еректилната дисфункция. Инхибиторите на PDE5 са лесни за приложение, имат бързо начало на действие, осигуряват продължителна ерекция, имат висок успех при прием на една доза,

сигурен ефект и добра поносимост и добър профил на страничните ефекти. Въпреки оскъдните сравнителни проучвания, изглежда, че всички фосфодиестеразни инхибитори имат сходна ефективност, с малки различия по отношение на страничните ефекти. При повечето мъже прекъсването на терапията води до връщане и на еректилната дисфункция до няколко дни или седмици, което превръща лечението в необходимост. Възможността за терапия на пациентите от всички възрасти с фосфодиестеразни инхибитори трябва да бъде цел на общественото здраве, тъй като би довела до подобряване на психологическия статус на пациентите вследствие на удовлетворителния сексуален живот<sup>48</sup>. PDE5-инхибиторите оказват благоприятни ефекти и върху множество заболявания и състояния като тромبوцитна агрегация, ендотелна функция, белодробна хипертония, синдром на Рейно и поради това имат особени показания при мъже, страдащи от тези заболявания. За останалите пациенти приемът на фосфодиестеразен инхибитор при

необходимост е сигурен и безопасен, независимо от възрастта на пациента. Според новите препоръки<sup>105</sup> изследването на плазмените нива на тестостерона е задължително при всички пациенти, особено при възрастните и при тези със сърдечно-съдови заболявания, като възрастовото понижаване на нивото на тестостерона може да понижи ефективността на фосфодиестеразните инхибитори.

При много пациенти еректилната дисфункция е само компонент на по-комплексна системна болест – диабет или сърдечно-съдова болест. Инхибиторите на PDE5 са противопоказани при пациенти, които приемат нитрати поради потенциалния риск за силно понижаване на артериалното налягане.

Еректилната дисфункция е често усложнение на други заболявания, като честотата ѝ сред пациентите с диабет варира от 35 до 90%. Диабетната ЕД има мултифакторна етиология и е по-тежка и по-резистентна на лечение в сравнение с недиабетната ЕД.

### Литература

1. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2004;1:6-23.
2. Guest JF, Das Gupta R. Health-related quality of life in a UK-based population of men with erectile dysfunction. *Pharmacoeconomics.* 2002;20:109-17.
3. Mirone V, Fusco F, Rossi A, et al. Tadalafil and vardenafil vs sildenafil: a review of patient-preference studies *BJU Int* 2009;103:1212-17.
4. Costa P, Grivel T, Giuliano F, et al. Erectile dysfunction: a sentinel symptom? *Prog Urol.* 2005;15:203-7.
5. Wagner G, Fugl-Meyer KS, Fugl-Meyer AR. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res.* 2000;12(Suppl 4):144-6.
6. Feldman, H., Goldstein, I., Hatzichristou, D., Krane, R. and McKinlay, J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151:54-61.
7. Braun, M., Wassmer, G., Klotz, T., Reifenrath, B., Mathers, M., Engelmann, U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res (IJIR).* 2000;12:305-311.
8. Haczynski J, Lew-Starowicz Z, Darewicz B, et al. The prevalence of erectile dysfunction in men visiting outpatient clinics. *Int J Impot Res.* 2006;18:359-63.
9. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int.* 1999;84:50-6.
10. McKinlay JB. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2000;12(Suppl 4):S6-11.
11. Pohnholzer A, Temml C, Mock K, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol.* 2005;47:80-5.
12. Rosen RC, Wing R, Schneider S, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am.* 2005;32:403-17.
13. Kapur V, Chien CV, Fuess JE, et al. The relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. Part II: the role of PDE-5 inhibition in sexual dysfunction and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2008;9:187-95.
14. Miner MM. Erectile dysfunction and the "window of curability": a harbinger of cardiovascular events. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:102-4.
15. Shabsigh R, Shah M, Sand M. Erectile dysfunction and men's health: developing a comorbidity risk calculator. *J Sex Med.* 2008;5:1237-43.
16. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;170:843-50.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.