

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и интракавернозные инъекции вазоактивных препаратов в терапии преждевременной эякуляции

Г. С. Кочарян

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обсуждаются возможности использования и механизмы лечебного влияния ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии преждевременной эякуляции. Представленные данные базируются на результатах научных исследований, которые нередко противоречат друг другу, что диктует необходимость проведения мультицентровых исследований с учетом требований доказательной медицины. Также представлены возможные терапевтические механизмы интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов при данной сексуальной дисфункции.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, лечение, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, вазоактивные препараты, интракавернозные инъекции.

В специальной литературе содержатся сведения о возможности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) и интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов в терапии преждевременной эякуляции (ПЭ) [1]. Juza Chen, П.А. Щеплев, Б.Р. Гвасалия и соавторы [2] сообщают, что предпринимались попытки использования ингибиторов ФДЭ-5, которые применяют для устранения расстройств эрекции (РЭ), для лечения лиц с ПЭ как самостоятельно, так и в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина. Ингибиторы ФДЭ-5 применяли в лечении ПЭ у пациентов без эректильной дисфункции. В нескольких исследованиях доказывалась эффективность в увеличении продолжительности полового акта инъекций вазоактивного препарата альпростадил, используемого в терапии РЭ [3, 4].

Основой для применения ФДЭ-5, используемых для устранения РЭ, у больных с ПЭ послужили следующие факты [2]:

1. Центральным эффектом силденафила через NO уменьшает симпатический тонус.
2. Уменьшение тонуса и расслабление гладкомышечных тканей семявыносящих протоков и семенных пузырьков.
3. Интравагинальное латентное время эякуляции зависит от качества эрекции.
4. «Гиперэрекция» уменьшает чувствительность головки и ингибирует эякуляцию.

Обследование 80 мужчин с ПЭ без сопутствующих нарушений эрекции выявило, что назначение комбинации силденафила и пароксетина ситуационно (по мере необходимости) было более эффективным по сравнению с монотерапией пароксетином, хотя это сопровождалось повышением частоты побочных эффектов: головной боли и приливов [5].

Было проведено исследование, цель которого состояла в сравнении эффективности флуоксетина и его сочетанного использования с силденафилом у пациентов, жалующихся на ПЭ [6]. В данном исследовании участвовал 91 женатый мужчина без РЭ в возрасте от 21 года до 43 лет с ПЭ, в генезе которой не усматривалась никакая-либо органическая причина. Исследование включало изучение анамнеза, объективное обследование и само-

стоятельное заполнение опросника «Международный индекс эректильной функции» (the International Index of Erectile Function Questionnaire). Пациенты были случайным образом распределены в две группы: группу А (n=48), где мужчины получали 20 мг флуоксетина ежедневно в течение 4 нед, а затем по 20 мг при необходимости за 2–3 ч до сексуальной активности в течение 4 мес, и группу В (n=43), в которой больные получали то же, что и в группе А (дозировка, режим приема) плюс 50 мг силденафила за 1 ч до полового акта в течение 4 мес. В результате было выявлено, что интравагинальное латентное время эякуляции (ИЛВЭ), которое представляет собой промежуток времени от начала фрикций после введения члена во влагалище до семяизвержения, и сексуальная удовлетворенность половым актом существенно лучше в группе В по сравнению с группой А (p<0,05). Было сделано заключение, что флуоксетин в сочетании с силденафилом значительно больше увеличивает интравагинальное латентное время эякуляции и удовлетворенность половым актом по сравнению с флуоксетином у пациентов с ПЭ.

Целью другого исследования было оценить, может ли совместный прием тадалафила (сиалиса) и флуоксетина увеличить ИЛВЭ у мужчин с существующей с начала половой жизни ПЭ. Шестьдесят пациентов с данной формой ПЭ без эректильной дисфункции с ИЛВЭ меньшим чем 90 с, были рандомизированы на 4 группы, где использовали следующие комбинации ингредиентов: 20 мг тадалафила плюс 90 мг флуоксетина (1-я группа), 90 мг флуоксетина плюс плацебо (2-я группа), 20 мг тадалафила плюс плацебо (3-я группа), две различные капсулы плацебо (4-я группа – контроль). Перед началом лечения и во время него каждый мужчина определял у себя ИЛВЭ с помощью секундомера. Исследование проводили в течение 12 нед. Его результаты свидетельствуют, что прием флуоксетина в сочетании с тадалафилом значительно больше увеличивал ИЛВЭ у мужчин с ПЭ по сравнению с теми, кто принимал только плацебо, тадалафил или флуоксетин [7].

Также проводили исследования, где определяли эффективность ингибиторов ФДЭ-5 при их самостоятельном применении в лечении ПЭ у пациентов без эректильной дисфункции. Изучали безопасность и эффективность варденафила (левитры) и сертралина для лечения ПЭ. Семьдесят два мужчины градуировали свою первичную ПЭ в диапазоне 0–8 (0 – почти никогда, 8 – почти всегда). Определяли ИЛВЭ. В исследование включали пациентов, которые оценивали свою ПЭ как соответствующую 4 или больше, а их ИЛВЭ было меньше чем 1,30 мин. После 6 нед поведенческой психосексуальной терапии 49 пациентов все еще имели ПЭ – 4 или больше и ИЛВЭ меньше чем 1,30 мин, а 23 мужчины были удовлетворены данным лечением. 49 пациентов, у которых лечение не было эффективным, в течение 6 нед получали варденафил (10 мг) или сертралин (50 мг). Было сделано заключение, что варденафил и сертралин – полезные агенты в фармакологическом лечении ПЭ [8].

В исследовании китайских ученых были получены парадоксальные результаты [9]. Отмечается, что недавно была показана эффективность силденафила в лечении ПЭ. Однако эти исследования игнорировали влияние «женского фактора» и не могли исключить вероятность взаимодействия данного препарата с пароксетином. Поэтому цель этого исследования состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность силденафила при самостоятельном его применении у мужчин с первичной ПЭ, учитывая влияние «женского фактора». Сто восемьдесят потенциальных мужчин с первичной ПЭ были случайным образом распределены на три группы и наблюдались в течение 6 мес. Группа А принимала 50 мг силденафила «по требованию», группа В – 20 мг пароксетина ежедневно, а группа С ежедневно использовала технику сжатия. ИЛВЭ, степень ПЭ, выраженность удовлетворенности половым актом и частота половых актов были зарегистрированы перед лечением, а также спустя 3 и 6 мес после его начала. Устанавливали частоту побочных эффектов. Авторы пришли к заключению, что силденафил очень эффективен и безопасен для лечения ПЭ и имеет намного более высокую эффективность, чем техника сжатия и применение пароксетина.

Однако другое проведенное исследование, напротив, свидетельствует о том, что силденафил по влиянию на ПЭ даже не превосходит плацебо [10]. Его цель состояла в том, чтобы сравнить эффективность силденафила (виагры), принимаемого самостоятельно, и силденафила в сочетании с местным анестезирующим кремом EMLA, а также этого крема при применении его совместно с плацебо в лечении ПЭ. В проекте участвовало 84 пациента. Продолжительность существования преждевременной эякуляции у пациентов составляла от 9 до 60 мес (средняя – $32,5 \pm 14,6$). Пациенты были рандомизированы на четыре группы. Группа 1 состояла из 20 пациентов, которые принимали плацебо в течение 2 мес. Группы 2 и 3 состояли из 20 и 22 пациентов соответственно, которые получали 50 мг силденафила за 45 мин до полового акта в течение 2 мес. Кроме того, пациенты 3-й группы наносили местно анестезирующий крем EMLA на головку полового члена за 15 мин до соития. 22 пациента 4-й группы использовали только крем EMLA. Результаты были оценены пациентами субъективно после восьми сексуальных попыток. Эффективным считалось такое лечение, после которого наступало улучшение или излечение. В группе 1 эффективность составила 40%, в группе 2 – 55%, в группе 3 и 4 – 86,4% и 77,3% соответственно. Никаких существенных различий между группами 1 и 2 выявлено не было ($P=0,26$). Эффективность была больше в группах 3 и 4. Различия между группами 3 и 4 было несущественным (Pearson χ^2 -квadrat – 0,42). Результаты данного исследования свидетельствуют, что когда силденафил использовали самостоятельно, то по эффективности он не превосходил плацебо или комбинированное лечение. Применение только крема EMLA по эффективности было равно использованию силденафила в сочетании с EMLA. Авторы также пришли к выводу, что использование только крема EMLA эффективно в лечении преждевременного семяизвержения.

В одном исследовании было установлено, что хотя ИЛВЭ и вибротактильное стимуляционное эякуляторное латентное время значительно не увеличились после приема силденафила, однако он повысил уверенность, усилил ощущение эякуляторного контроля и в целом сексуального удовлетворения, а также уменьшил рефрактерный период, что позволяло быстрее достигнуть второй эрекции после семяизвержения [11].

Chris G. McMahon [12], характеризуя эффективность ингибиторов ФДЭ-5 в лечении больных с преждевременной эякуляцией, в 2007 г. отмечал, что небольшое количество публикаций и недостаток данных делают невозможным любой мета-анализ полученных результатов. Помимо этого, экспертиза методологии этих ис-

следований на строгое соблюдение ее соответствия современному консенсусу идеального клинического исследовательского проекта не в состоянии обеспечить «какое-либо здоровое эмпирическое доказательство» эффективности этих препаратов в лечении ПЭ, за исключением случаев, когда ПЭ сочетается с эректильной дисфункцией. Из 14 рассмотренных исследований только одно соответствовало критериям такого консенсуса, и результаты этого исследования не подтвердили какого-либо существенного эффекта ингибиторов ФДЭ-5 в плане их влияния на ИЛВЭ [11].

Chris G. McMahon [12] называет преимущества назначения данной группы препаратов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина в лечении приобретенной ПЭ у мужчин с коморбидной эректионной дисфункцией. Эти преимущества включают: 1) способность поддерживать эрекцию после эякуляции; 2) сокращение рефрактерного периода эрекции [11, 13, 14] и уверенность в том, что вторая эякуляция и последующие семяизвержения смогут контролироваться; 3) редукцию страха выполнения из-за лучших эрекции или понижающей регуляции (downregulation) эректионного порога, что требует повышенных уровней возбуждения для достижения порога эякуляции.

Chris G. McMahon [12] также сообщает о 14 исследованиях, касающихся роли ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ПЭ [15]. Эти исследования в сумме включали 1102 пациента, страдающих от ПЭ, которые принимали силденафил ([3, 10, 11, 16, 17], A.F. Lozano, 2003), тадалафил [18] или варденафил (F. Sommer, T. Klotz, M.J. Mathers, 2005) в качестве монотерапии или в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ([3, 5, 18, 19, 20, 21], J. Erenpreiss, J. Zalkalns, 2002), кломипрамином [3] или местными анестетиками ([10], J. Erenpreiss, J. Zalkalns, 2002).

Большинство этих исследований поддерживают положительную роль ингибиторов ФДЭ-5 в лечении ПЭ, а их авторы размышляют о механизмах, определяющих их эффективность, часть из которых была упомянута нами ранее. Называются следующие механизмы: 1) центральный эффект, включающий увеличение NO и уменьшение симпатического тонуса; 2) расслабление гладкомышечных волокон семявыносящего протока и семенных пузырьков; 3) уменьшение проявлений тревоги.

Отмечается, что расслабление гладкомышечных волокон семявыносящего протока и семенных пузырьков может препятствовать симпатической вазоконстрикции и задерживать эякуляцию. Понижающая регуляция эректионного порога ведет к необходимости повышения уровня возбуждения, чтобы достичь порога эякуляции, что в конечном счете приводит к уменьшению тревоги/страха выполнения.

Для оценки пригодности ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в лечении ПЭ и описания возможных механизмов, объясняющих их эффекты при данной дисфункции, группа авторов оценили результаты исследований, изложенных в ряде статей, помещенных в MedLine [22]. В трех исследованиях силденафил использовали в качестве монотерапии, а в двух – в комбинации с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI). Три исследования выявили эффективность силденафила в лечении ПЭ по результатам измерения ИЛВЭ и различных анкетных опросов, оценивающих субъективное чувство контроля пациентов над эякуляцией, сексуальное удовлетворение и тревогу. В одном исследовании установлено превосходство силденафила по сравнению с другими методами терапии. Два исследования свидетельствовали о том, что терапия комбинацией пароксетина и силденафила оказалась более действенной, чем самостоятельное применение пароксетина. В одном исследовании не был продемонстрирован положительный эффект силденафила в плане увеличения ИЛВЭ, но было выявлено, что он улуч-

шил восприятие пациентами контроля над эякуляцией. В другом исследовании было установлено, что местные анестезирующие средства эффективнее силденафила в лечении ПЭ, но при его проведении не определялось ИЛВЭ или не использовался валидизированный анкетный опросник для выявления эффективности лечения. Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 для лечения ПЭ могли объяснить следующие возможные механизмы: центральный (через воздействие на the nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate) и периферический (посредством расслабления гладкомышечных волокон семявыносящего протока, семенных пузырьков, предстательной железы, мочеиспускательного канала и ингибиции [торможения] адренергической трансмиссии [передачи], а также индукции периферического обезболивания). Другой возможностью могло бы быть «увеличение продолжительности эрекции».

В литературе обсуждается вопрос о механизмах терапевтического действия при ПЭ интракавернозных инъекций vasoактивных препаратов [23]. Помимо снижения чувствительности нервных структур полового члена за счет их сдавливания приобретающими адекватную ригидность кавернозными телами, также называют уверенность мужчины в успешном осуществлении коитуса после интракавернозной инъекции [4, 24, 25, 26]. Однако решающим считают то обстоятельство, что при фармакологической эрекции последняя сохраняется и после эякуляции, а это позволяет пациенту продлить половой акт [27, 28].

Нетрудно заметить, что представленные выше данные о возможном терапевтическом влиянии ФДЭ-5 у больных с ПЭ базируются на результатах научных исследований, которые нередко противоречат друг другу, что диктует необходимость проведения мультицентровых исследований с учетом требований доказательной медицины.

Інгібітори фосфодієстерази 5-го типу та інтракавернозні ін'єкції vasoактивних препаратів у терапії передчасної еякуляції

Г.С. Кочарян

Обговорюються можливості використання і механізми лікувального впливу інгібіторів фосфодієстерази 5-го типу в терапії передчасної еякуляції. Наведені дані базуються на суперечливих результатах наукових досліджень, що диктує необхідність проведення мультицентрових досліджень з урахуванням вимог доказової медицини. Також представлені можливі терапевтичні механізми інтракавернозних ін'єкцій vasoактивних препаратів при даній сексуальній дисфункції.

Ключові слова: передчасна еякуляція, лікування, інгібітори фосфодієстерази 5-го типу, vasoактивні препарати, інтракавернозні ін'єкції.

Phosphodiesterase type-5 inhibitors and intracavernosal injections of vasoactive agents in therapy of premature ejaculation

G.S. Kocharyan

Opportunities of use and mechanisms of therapeutic influence of phosphodiesterase type-5 inhibitors in therapy of premature ejaculation are discussed. The submitted data are based on results of scientific researches which not rarely contradict each other. It dictates necessity of carrying out multicentre researches in view of requirements of evidence-based medicine. Also possible therapeutic mechanisms of intracavernosal injections of vasoactive agents are submitted in patients with this sexual dysfunction.

Key words: premature ejaculation, treatment, phosphodiesterase type-5 inhibitors, vasoactive agents, intracavernosal injections.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кочарян Г.С. Расстройства эякуляции и их лечение. – Харьков: Вид-во Віровець А.П. «Апостроф», 2012. – 328 с.
2. Chen Juza, Щеплев П.А., Гвасалия Б.Р., Гарин Н.Н., Захарченко А.В. Консервативная терапия ускоренной эякуляции // Анд-

рология и генитальная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 6–12.
3. Abdel-Hamid I.A., El Naggar E.A., El Gilany A.H. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation // Int J Impot Res. – 2001. – 13 (1). – P. 41–45.
4. Fein R.L. Intracavernosus medication for treatment of premature ejaculation // Urology. – 1990. – 35 (4). – P. 301–303.
5. Salonia A., Maga T., Colombo R., Scattoni V., Briganti A., Cestari A., Guazzoni G., Rigatti P., Montorsi F.A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation // J Urol. – 2002. – 168 (6). – P. 2486–2489.
6. Hosseini M.M., Yarmohammadi H. Effect of fluoxetine alone and in combination with sildenafil in patients with premature ejaculation // Urol Int. – 2007. – 79 (1). – P. 28–32.
7. Mattos R.M., Marmo Lucon A., Srougi M. Tadalafil and fluoxetine in premature ejaculation: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study // Urol Int. – 2008 – 80 (2). – P. 162–165.
8. Mathers M.J., Klotz T., Roth S., Lymmen G., Sommer F. Safety and efficacy of vardenafil versus sertraline in the treatment of premature ejaculation: a randomised, prospective and crossover study // Andrologia. – 2009. – 41 (3). – P. 169–175.
9. Wang W.F., Wang Y., Minhas S., Ralph D.J. Can sildenafil treat primary premature ejaculation? A prospective clinical study // Int J Urol. – 2007. – 14 (4). – P. 331–335.
10. Atan A., Basar M.M., Tuncel A., Ferhat M., Agras K., Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation // Urology. – 2006. – 67 (2). – P. 388–391.
11. McMahon C.G., Stuckey B.G., Andersen M., Purvis K., Koppiker N., Haughe S., Boolell M. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation // J Sex Med. – 2005. – 2 (3). – P. 368–375.
12. McMahon Chris G. Premature ejaculation // Indian Journal of Urology. – 2007. – 23 (2). – P. 97–108.
13. Aversa A., Mazzilli F., Rossi T., Delfino M., Isidori A.M., Fabbri A. Effects of sildenafil (Viagra) administration on seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males // Hum Reprod. – 2000. – 15. – P. 131–134.
14. Mondaini N., Ponchiotti R., Muir G.H., Montorsi F., Di Loro F., Lombardi G, et al. Sildenafil does not improve sexual function in men without erectile dysfunction but does reduce the postorgasmic refractory time // Int J Impot Res. – 2003. – 15. – P. 225–228.
15. McMahon C.G., McMahon C.N., Leow L.J., Winestock C.G. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: A systematic review // BJU Int. – 2006. – 98 (2). – P. 259–272.
16. Li X., Zhang S.X., Cheng H.M., Zhang W.D. [Clinical study of sildenafil in the treatment of premature ejaculation complicated by erectile dysfunction] [Article in Chinese] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2003. – 9 (4). – P. 266–269.
17. Tang W., Ma L., Zhao L., Liu Y., Chen Z. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation] [Article in Chinese] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2004. – 10 (5). – P. 366–367, 70.
18. Mattos R.M., Lucon A.M. Tadalafil and slow-release fluoxetine in premature ejaculation – a prospective study // J Urol. – 2005. – 173 (4). – P. 239.
19. Chia S. Management of premature ejaculation – a comparison of treatment outcome in patients with and without erectile dysfunction // Int J Androl. – 2002. – 25 (5). – P. 301–305.
20. Colpi G., Weidner W., Jungwirth A., Pomerol J., Papp G., Hargreave T., Dohle G. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction // Eur Urol. – 2004. – 46 (5). – P. 555–558.
21. Zhang X.S., Wang Y.X., Huang X.Y., Leng J., Li Z., Han Y.F. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation] [Article in Chinese] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2005. – 11 (7). – P. 520–522, 525.
22. Chen J., Keren-Paz G., Bar-Yosef Y., Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data // Eur Urol. – 2007. – 52 (5). – P. 1331–1339.
23. Синдром ранней эякуляции. Микрохирургическая денервация полового члена. Уровень техники // <http://www.androclub.ru/publications/patents/denervation.shtml>
24. Горюловский Л.М. Интракавернозное введение «Эдкса» (простагландин Е1) в лечении эректильной импотенции у лиц старшей возрастной группы // Урол. и нефрол., 1996. – № 6. – С. 31–32.
25. Ковалев В.А., Королева С.В. Опыт применения простагландин Е1 для диагностики и лечения эректильной дисфункции // Урол. и нефрол. – 1997. – № 2. – С. 41–44.
26. Ковалев В.А., Королева С.В., Камалов А.А. Фармакотерапия эректильной дисфункции // Урология, 2000. – № 1. – С. 33–38.
27. Лоран О.Б., Сегал А.С., Щеплев П.А. Простагландин Е1 в динамике и терапии нарушенной эрекции // Урол. и нефрол. – 1995. – № 4. – С. 35–37.
28. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г. Лечебно-диагностические возможности интракавернозного применения альпростадил (эдкса) у больных с эректильной дисфункцией // Терап. арх. – 1995. – № 10. – С. 45–48.