

Применение тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию

А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкар

Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Контакты: Александр Викторович Говоров alexgovorov@newmail.ru

Несмотря на постоянное усовершенствование техники радикальной простатэктомии (РПЭ), эректильная дисфункция остается нередким осложнением операции. Термином «пенильная реабилитация» обычно обозначают различные виды терапии, направленные на восстановление эректильной функции после РПЭ. Большинство программ реабилитации включает назначение селективных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5). В настоящее время тадалафил имеет преимущество перед другими иФДЭ-5 вследствие длительного периода полувыведения, а также наличия формы препарата для ежедневного приема, позволяющей исключить взаимосвязь сексуальной активности с приемом лекарства и благодаря уменьшенной дозировке теоретически меньшую вероятность побочных эффектов лечения. В данном обзоре литературы проанализированы клинические и фундаментальные исследования роли тадалафила в терапии эректильной дисфункции после РПЭ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, эректильная дисфункция, пенильная реабилитация, тадалафил

Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following radical prostatectomy: a review

A.V. Govorov, D. Yu. Pushkar

Department of Urology of Moscow State University of Medicine and Dentistry

Erectile dysfunction is a frequent complication of radical prostatectomy despite numerous modifications in surgical technique. The term «penile rehabilitation» refers usually to treatments intended to restore functional penile erection after radical prostatectomy. Selective phosphodiesterase type 5 inhibitors are the mainstay of this rehabilitation at present. Tadalafil seems a logical choice for recovering of erectile function after radical prostatectomy given its prolonged duration of action. The once-daily dose of tadalafil has the theoretical benefit in terms of safety and separation of medication from sexual activity. In this paper we review the published clinical and basic science research studies on the role of tadalafil in patients with postprostatectomy erectile dysfunction.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, erectile dysfunction, penile rehabilitation, tadalafil

Радикальная простатэктомия (РПЭ) широко используется для хирургического лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) при ожидаемой продолжительности жизни пациентов не менее 10 лет. Детальное описание Walsh и соавт. хирургической анатомии простаты способствовало внедрению в клиническую практику методики операции с сохранением сосудисто-нервных пучков [1]. Несмотря на постоянное совершенствование техники нервосберегающей РПЭ (в том числе использование с этой целью роботической хирургической системы Da Vinci), частота эректильной дисфункции (ЭД) после операции составляет, по данным разных авторов, от 16 до 86 % [2, 3]. Согласно Hatzimouratidis и соавт. при отсутствии нарушений эрекции до операции среди мужчин 50–60 лет эректильная функция после операции сохраняется у 70–90 %, а после 70 лет — менее чем у 50 % пациентов [4].

К вероятным причинам развития ЭД после РПЭ относят прямое механическое воздействие

на сосудисто-нервные пучки в ходе операции (нейропраксию), термическое повреждение нервов вследствие электрокоагуляции, ишемию из-за нарушения микроциркуляции и развитие местного воспаления, обусловленного хирургической травмой. Нейропраксия приводит к потере дневных и ночных эрекции и, соответственно, хронической гипоксии кавернозных тел. Согласно данным ряда экспериментальных исследований *in vitro*, а также у животных *in vivo* пенильная гипоксия приводит к аккумуляции коллагена, усиленному апоптозу гладкомышечных клеток и фиброзу на фоне повышенной выработки фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Одновременно понижается синтез простагландина E1 и циклического аденозинмонофосфата (супрессоров TGF- $\beta 1$), усиливается выработка эндотелина 1 (констриктора гладкой мускулатуры пениса) [5–7]. Прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5) приводит к увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что, в свою очередь,

препятствует прогрессии кавернозного фиброза. Долгосрочное регулярное применение иФДЭ-5 может способствовать нормализации выработки оксида азота (NO) и профилактике фиброза пещеристых тел пениса, ассоциированного с гипоксией.

Для профилактики и лечения ЭД после нервосберегающей РПЭ в качестве терапии 1-й линии применяются иФДЭ-5, наиболее часто — тадалафил, силденафил и варденафил [8].

Все указанные препараты высокоэффективны при лечении ЭД различной этиологии, хотя их фармакокинетика и профиль безопасности различаются [9]. Так, например, в отличие от других иФДЭ-5, употребление жирной пищи и алкоголя не влияет на абсорбцию тадалафила [10]. Максимальная его концентрация в плазме крови достигается через 2 ч после приема (а не через 1 ч, как в случае с силденафилом и варденафилом) [11]. Отличительной особенностью тадалафила является также длительный период полувыведения — 17,5–18 ч [12]. Теоретическим преимуществом продолжительного действия тадалафила является отсутствие зависимости между приемом препарата и сексуальной активностью (так называемая сексуальная спонтанность) [13]. Кроме того, тадалафил в дозировке 5 мг/сут зарегистрирован для применения в РФ в самом начале 2011 г. и является единственным иФДЭ-5 с возможностью ежедневного приема.

Данные 3 экспериментальных работ, в которых оценивалась роль иФДЭ-5 при повреждении кавернозных нервов у крыс, показали, что при применении тадалафила 1) нормализуется соотношение гладкомышечных клеток и коллагена, 2) увеличивается регенерация гладких мышц, 3) уменьшается индекс апоптоза, 4) нормализуется экспрессия эндотелина В, 5) усиливается фосфорилирование некоторых киназ (см. таблицу) [14–16].

Следует отметить, что все указанные исследования основаны на резекции или повреждении ка-

вернозных нервов у животных (крыс) без удаления предстательной железы (ПЖ), и неизвестно, каковы были бы результаты при удалении ПЖ с семенными пузырьками [17]. Возможность экстраполировать полученные данные на пациентов, перенесших РПЭ, также остается неясной, поскольку работы, оценивающие состояние кавернозной ткани до и после операции при приеме иФДЭ-5 по сравнению с плацебо, до настоящего времени не проводились.

Клиническое изучение эффективности и безопасности тадалафила у больных после РПЭ проведено в рамках мультицентрового, проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования в 38 клиниках США, Канады и Европы у 303 мужчин [18]. Все пациенты, перенесшие РПЭ с двусторонним сохранением сосудисто-нервных пучков за 12–48 мес до начала исследования, принимали тадалафил в дозе 20 мг/сут по требованию ($n=201$, средний возраст 59,8 года) или плацебо ($n=102$, средний возраст 59,6 года) в течение 12 нед. Среднее значение домена эректильной функции по шкале IIEF (International Index of Erectile Function) после лечения оказалось достоверно выше при приеме тадалафила по сравнению с плацебо (17,7 и 13,3 балла соответственно, $p<0,001$). Частота положительного ответа на вопросы Sexual Encounter Profile 2 (успешная пенетрация) и 3 (успешный половой акт) в группах тадалафила и плацебо составила 53,9 и 32,4 %, а также 40,5 и 19,4 % соответственно (в обоих случаях $p<0,001$). «Нормальная» эректильная функция (IIEF-EF ≥ 26) зарегистрирована у 24 % пациентов при лечении тадалафилом и у 4 % — при приеме плацебо ($p<0,001$). Уровень удовлетворенности пациентов лечением по шкале EDITS (Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction) также был выше в группе тадалафила — 58 % по сравнению с 34 % в группе плацебо. Таким образом, авторы сделали вывод

Результаты применения тадалафила при экспериментальном повреждении кавернозных нервов у животных

Авторы	Доза тадалафила	Функциональный результат	Структурно-морфологические изменения
Vignozzi и соавт. [14]	2 мг/кг/сут, 3 мес	Не оценивался	Нормализация экспрессии эндотелина В, соотношения гладких мышц и коллагена, отсутствие маркеров гипоксии гладких мышц и др.
Lysiak и соавт. [15]	1,3 г/сут, 20 дней	Не оценивался	Уменьшение числа клеток апоптоза, увеличение уровня киназ Akt и экстрацеллюлярной сигнальной киназы 1/2
Kovanecz и соавт. [16]	5 мг/кг/сут, 45 дней	Нормализация показателей динамической инфузионной кавернозометрии	Нормализация соотношения гладких мышц и коллагена, репликации гладкомышечных клеток, снижение индекса апоптоза

о высокой эффективности и хорошей переносимости лечения тадалафилем в дозе 20 мг по требованию у больных с ЭД после нервосберегающей РПЭ.

Необходимо отметить, что в данном протоколе не оценивалась эффективность тадалафила в дозировке 10 мг, успешно применяемого для терапии ЭД, а также не изучалось действие препарата при сохранении сосудисто-нервных пучков с одной стороны или в ситуации, когда нервы не сохранялись. Кроме того, в исследование включались некоторые пациенты, ранее принимавшие силденафил, но результат лечения тадалафилем в зависимости от предшествующей эффективности или неэффективности силденафила в данном аспекте не рассматривался [19, 20].

Е.И. Велиев и О.Б. Лоран назначали пациентам тадалафил 20 мг через 3 мес после унилатеральной ($n = 12$) или билатеральной нервосохраняющей РПЭ ($n = 18$) [21]. Спустя 1 год после операции «частичная эрекция, отличная от дооперационной» (оценивавшаяся по шкале IIEF), имела место в 42 и 61 % случаев соответственно. При оценке результатов данной публикации следует принимать во внимание отсутствие контрольной группы, небольшое число пациентов, а также начало приема тадалафила через 3 мес после РПЭ.

В исследовании Aydogdu и соавт. отмечено, что у больных после двусторонней нервосберегающей РПЭ при лечении тадалафилем 20 мг/сут 3 раза в неделю ($n = 32$) через 1 год наблюдения не отмечалось статистически достоверного уменьшения длины полового члена (в состоянии покоя и эрекции) по сравнению с контрольной группой ($n = 33$) [22].

Комплексное лечение, направленное на восстановление эректильной функции после РПЭ и включающее регулярный прием различных иФДЭ-5, называют пенильной реабилитацией. До настоящего времени среди специалистов не существует единого мнения об эффективности таких программ [23]. Так, по данным одного из протоколов, включавшего наибольшее число пациентов ($n = 628$), не было отмечено преимуществ варденафила при приеме по требованию или ежедневно (на ночь) по сравнению с плацебо через 8 нед после окончания лечения [24], в то время как ряд других исследований свидетельствовал о положительной роли регулярного приема иФДЭ-5 у больных, перенесших РПЭ [25, 26].

Лее и соавт. в рамках программы пенильной реабилитации пациентам после робот-ассистированной РПЭ назначали тадалафил в дозе 20 мг 3 раза в неделю ($n = 42$) или силденафил 100 мг 3 раза в неделю ($n = 35$) [27]. При медиане наблюдения 8 мес было отмечено, что 32 % мужчин прекратили прием иФДЭ-5 в срок < 2 мес после РПЭ, 72 % — в течение 6 мес. Факторами хорошего прогноза восстановления эрекции являлись ненарушенная дооперационная эректильная

функция и длительный прием иФДЭ-5. Основной причиной низкой комплаентности пациентов авторы посчитали высокую стоимость лечения.

В целом, помимо стоимости терапии, факторами риска неэффективности лечения ЭД после РПЭ являются недостаточная информированность пациентов о правильном приеме иФДЭ-5 и нередкое отсутствие адекватного контроля со стороны врачей. Так, Salonia и соавт. при назначении 100 мужчинам после РПЭ с двусторонним сохранением сосудисто-нервных пучков тадалафила 10 мг, варденафила 10 мг или силденафила 50 мг отметили, что 49 % пациентов приняли решение не принимать иФДЭ-5, 36 % выбрали вариант приема препарата по требованию и 15 % — для ежедневного приема [28]. Через 18 мес наблюдения 72,6 % мужчин, начавших лечение после операции, прекратили его.

Относительно роли тадалафила в программе пенильной реабилитации (но без удаления ПЖ) представляет интерес публикация Aversa и соавт. [29]. В рамках открытого перекрестного исследования 20 пациентов с ЭД были рандомизированы на группы приема тадалафила 20 мг через день (1-я группа) или по требованию, но не более 8 таблеток в месяц (2-я группа). Через 4 нед наблюдения в 1-й группе выявлено достоверное (+8,3 %) увеличение степени расширения кавернозных артерий и усиление средней скорости систолического пенильного кровотока в отсутствие эрекции. При регулярном приеме тадалафила зарегистрировано также снижение ассоциированных с вазоконстрикцией числа молекул сосудисто-клеточной адгезии, С-реактивного белка и эндотелина-1. У пациентов 2-й группы указанных эффектов не отмечалось, что позволило авторам сделать вывод о теоретически более выраженном благоприятном влиянии регулярного приема тадалафила на ткани полового члена (условная модель клинической ситуации после радикальной операции на органах малого таза).

Несмотря на то что клиническая эффективность приема иФДЭ-5 в программах пенильной реабилитации остается спорной, фундаментальные исследования демонстрируют хорошие результаты лечения животных в эксперименте [30, 31].

В работе Vignozzi и соавт. изучалось действие тадалафила у крыс в дозе 2 мг/кг/сут в течение 3 мес после пересечения кавернозных нервов (модель радикальной операции на органах малого таза) [14]. У животных, получавших лечение, при электростимуляции кавернозных нервов с одновременной регистрацией интракавернозного давления гемодинамические показатели превосходили таковые у крыс из группы сравнения (где лечение тадалафилем не проводилось). Было показано также, что при лечении тадалафилем улучшилось соотношение гладких мышц и коллагена в пещеристых телах и вследствие лучшего кровоснабжения усилилась оксигенация тканей. Авторы сделали

закключение о том, что положительный эффект лечения при постоянном приеме тадалафила обусловлен восстановлением и поддержанием регулярной кавернозной оксигенации.

По данным тех же исследователей, после двусторонней кавернозной нейротомии тестостеронзаместительная терапия в сочетании с приемом тадалафила также оказывает благоприятное действие на целый ряд морфологических, биохимических и физиологических параметров [32].

В ходе исследования Kovacs и соавт. экспериментальные животные получали тадалафил в дозе 5 мг/кг/сут ретроингвально [16]. При терапии тадалафилом через 45 дней отмечались более выраженный ответ на прием папаверина, а также нормальные веноокклюзивные показатели при пенильной кавернозометрии по сравнению с плацебо. Кроме того, у пролеченных крыс в пещеристых телах оказалось выше соотношение гладкая мускулатура/коллаген и ниже индекс апоптоза, что, по мнению авторов, свидетельствовало о лучшем функциональном состоянии кавернозной ткани.

Восстановление эректильной функции после нервосберегающей РПЭ является длительным и может продолжаться до 24 мес [33]. В связи с этим для пенильной реабилитации теоретически предпочтительнее выбирать препарат более длительного действия, как, например, у тадалафила. Если иФДЭ-5 при регулярном приеме действительно оказывают положительное влияние на кавернозную ткань полового члена, то продолжительность действия препарата имеет важнейшее значение [34].

В урологической клинике МГМСУ разработан принципиально новый метод лечения и профилактики ЭД — модулируемая эректильная оксигенация кавернозной ткани полового члена (МЭОКТ; патент Российской Федерации на изобретение № 2228754) [35]. Указанный подход используется в том числе при пенильной реабилитации у больных после РПЭ. Как показывает наш опыт, МЭОКТ значительно улучшает

качество эрекции, активизирует кавернозную гемодинамику и обеспечивает профилактику развития пенильного фиброза, не вызывая побочных эффектов. Изучение эффективности тадалафила 5 мг 1 раз в сутки при проведении МЭОКТ у пациентов, перенесших РПЭ, в клинике урологии МГМСУ продолжается в настоящее время.

Заключение

В настоящее время не существует консенсуса об оптимальном способе реабилитации сексуальной функции после РПЭ: не вызывает сомнения лишь тот факт, что любая программа реабилитации более эффективна, чем простое наблюдение [3].

Результаты фундаментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что прием иФДЭ-5 улучшает эректильную функцию пациентов, перенесших РПЭ. Данных опубликованных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием значительного числа больных после радикальной операции (с использованием робототехники), получавших долгосрочную терапию иФДЭ-5, немного.

С учетом необходимости длительного лечения, сопровождающегося минимумом побочных эффектов и начатого в максимально ранние сроки после РПЭ (сразу после удаления уретрального катетера или в течение первого месяца после операции) тадалафил в дозе 5 мг/сут для ежедневного приема представляется в настоящее время оптимальным препаратом для регулярного применения у мужчин, заинтересованных в реабилитации эректильной функции. Другим вероятным положительным эффектом тадалафила у некоторых оперированных пациентов может быть уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей (СНМП), отмечающихся в 15–25 % случаев после РПЭ. Патофизиологический механизм влияния иФДЭ-5 (и в частности, тадалафила) на СНМП остается до конца неясным и является в настоящее время предметом пристального изучения многих исследователей [36].

ЛИТЕРАТУРА

- Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492–7.
- Montorsi F., Briganti A., Salonia A. et al. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;45:123–33.
- Mulhall J., Gline S. Radical pelvic surgery-associated sexual dysfunction. In: Porst H., Buvat J., editors. *Standard practice in sexual medicine*. Boston: Blackwell, 2006; p.210–24.
- Hatzimouratidis K., Burnett A.L., Hatzichristou D. et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009;55:334–47.
- Leungwattanakij S., Bivalacqua T.J., Usta M.F. et al. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J Androl* 2003;24:239–45.
- User H.M., Hairston J.H., Zelner D.J. et al. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003;169:1175–9.
- Mullerad M., Donohue J.F., Li P.S. et al. Functional sequelae of cavernous nerve injury in the rat: is there model dependency? *J Sex Med* 2006;3:77–83.
- Shindel A.W. 2009 Update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 1: recent studies on routine dosing for penile rehabilitation, lower urinary tract symptoms, and other indications. *J Sex Med* 2009;6:1794–808.

9. Carson C.C. PDE5 inhibitors: are there differences? Can J Urol 2006;13(Suppl 1): 34–9.
10. Coward R.M., Carson C.C. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. Ther Clin Risk Manag 2008;4:1315–30.
11. Forgue S.T., Patterson B.E., Bedding A.W. et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2006;61:280–8.
12. Eardley I., Cartledge J. Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction. Int J Clin Pract 2002;56:300–4.
13. Porst H., Padma-Nathan H., Giuliano F. et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. Urology 2003;62:121–5.
14. Vignozzi L., Filippi S., Morelli A. et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. J Sex Med 2006;3:419–31.
15. Lysiak J.J., Yang S.K., Klausner A.P. et al. Tadalafil increases Akt and extracellular signal-regulated kinase $\frac{1}{2}$ activation and prevents apoptotic cell death in the penis following denervation. J Urol 2008;179:779–85.
16. Kovanecz I., Rambhatla A., Ferrini M.G. et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. BJU Int 2008;101:203–10.
17. Wang R. Penile rehabilitation after radical prostatectomy: where do we stand and where are we going? J Sex Med 2007;4:1085–97.
18. Montorsi F., Nathan H.P., McCullogh A. et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind placebo controlled trial. J Urol 2004;172:1036–41.
19. Miles C.L., Candy B., Jones L. et al. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD005540.
20. Brock G.B., McMahon C.G., Chen K.K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002;168:1332–6.
21. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Лечение эректильной дисфункции после нервосохраняющей радикальной позадилонной простатэктомии. Урология 2006;1:28–33.
22. Aydogdu O., Gokce M.I., Burgu B. et al. Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. Int Braz J Urol 2011;37:336–46.
23. Garcia F.J., Brock G. Current state of penile rehabilitation after radical prostatectomy. Curr Opin Urol 2010;20:234–40.
24. Montorsi F., Brock G., Lee J. et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 2008;54:924–31.
25. Bannowsky A., Schulze H., Van der Horst C. et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. BJU Int 2008;101:1279–83.
26. Padma-Nathan H., McCullogh A.R., Levine L.A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Int J Impot Res 2008;20:479–86.
27. Lee D.J., Cheetham P., Badani K.K. Penile rehabilitation protocol after robot – assisted radical prostatectomy: assessment of compliance with phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy and effect on early potency. BJU Int 2009;105:382–8.
28. Salonia A., Gallina A., Zanni G. et al. Acceptance of and discontinuation rate from erectile dysfunction oral treatment in patients following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. Eur Urol 2008;53:564–70.
29. Aversa A., Greco E., Bruzziches R. et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. Int J Impot Res 2007;19:200–7.
30. Albersen M., Joniau S., Claes H. et al. Preclinical evidence for the benefits of penile rehabilitation therapy following nerve-sparing radical prostatectomy. Adv Urol 2008; article ID 594868.
31. Mulhall J.P. Penile rehabilitation following radical prostatectomy. Curr Opin Urol 2008;18:613–20.
32. Vignozzi L., Filippi S., Morelli A. et al. Cavernous neurotomy in the rat is associated with the onset of an overt condition of hypogonadism. J Sex Med 2009;6:1270–83.
33. Meuleman E.J., Mulders P.F. Erectile function after radical prostatectomy: a review. Eur Urol 2003;43:95.
34. Washington S.L., Shindel A.W. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. Drug design, development and therapy 2010;4:159–71.
35. Сегал А.С., Пушкарь Д.Ю. Новый патогенетический подход, а также способ лечения и профилактики эректильной дисфункции – модулируемая эректильная оксигенация кавернозной ткани полового члена. Урология 2004;5:48–51.
36. Andersson K.-E., De Groat W.C., McVary K.T. et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. Neurourology and Urodynamics 2011;30:292–301.

Тадалафил (Сиалис®) и другие ингибиторы ФДЭ-5 зарегистрированы в России для лечения нарушений эрекции и должны применяться согласно инструкции по медицинскому применению препарата.