

Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез

Профессор С.И. Гамидов¹⁻³, к.м.н. Р.И. Овчинников¹, к.м.н. А.Ю. Попова^{1, 2}

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Для цитирования. С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Мужское бесплодие и эректильная дисфункция: влияние ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа на сперматогенез // PMЖ. 2015. № 11. С. 626–629.

Актуальность

Распространенность бесплодия в мире, по данным ВОЗ, составляет около 15% [1, 2]. В России около 4,5 млн супружеских пар страдают от бесплодия [3]. При этом считается, что в примерно 50% случаев причина – женское бесплодие, в 30–40% – мужское и в 20–30% – сочетание мужского и женского факторов [4]. Таким образом, примерно у половины пар с бесплодием играет негативную роль мужской фактор.

Современная концепция ведения пары с бесплодием предполагает оптимизацию диагностического и лечебного процессов, обеспечивающих наступление беременности в кратчайшие сроки. Это достигается за счет диагностики с помощью алгоритма в течение 2–3 мес. от первого обращения супружеской пары. В дальнейшем необходимо перспективное определение этапов восстановления репродуктивной функции. Проведение диагностики и лечения на всех этапах, включая программы вспомогательных репродуктивных технологий, желательнее осуществлять в специализированном лечебно-диагностическом центре.

В целом период лечения не должен превышать 12 мес. Если причиной бесплодия является изолированный мужской фактор, то за 6–8 мес. можно использовать все лечебно-диагностические возможности современной медицины, включая программы вспомогательных репродуктивных технологий (на завершающем этапе). За это время, при соблюдении всех современных рекомендаций по лечению бесплодия, можно либо достичь положительного результата, либо окончательно определить бесперспективность какого-либо дальнейшего лечения при сегодняшнем уровне развития медицины.

Диагностика мужского бесплодия

Что нам дает диагностика? Во-первых, выявляем фактор бесплодия: мужской, женский или смешанный. Во-вторых, определяем, какие именно нарушения (воспаление, генетический фактор, гормональные нарушения, иммунологический фактор и т. д.) имеют место. В-третьих, выясняем, какова перспектива лечения (выраженность нарушений сперматогенеза, эффективность планируемой терапии, этапность, стоимость и т. д.). В-четвертых, повышаем доверие пациента к проводимой терапии и лечащему врачу.

Каковы особенности диагностики мужского бесплодия? При диагностике необходимо придерживаться принятых стандартов и алгоритмов; диагностика не должна затягиваться (2 визита к врачу, не более 2-х нед. в самых

тяжелых случаях); оборудование и специалисты должны соответствовать современным требованиям; диагностику лучше начинать с доступных и менее инвазивных методов.

Кроме оценки жалоб больного, сбора анамнеза заболевания и жизни, а также физикального исследования применяются методы лабораторной и инструментальной диагностики: спермограмма, определение антиспермальных антител, исследование функционального состояния сперматозоидов (оценка капациации, акросомальной реакции, оксидативного стресса, уровня активных форм кислорода, степени фрагментации ДНК и др.), исследования на воспаление в мочеполовой системе, УЗИ и доплерография половых органов, определение уровней гормонов крови (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, тестостерон, эстрадиол, пролактин, прогестерон, кортизол, тиреотропный гормон). При необходимости выполняются генетические анализы (кариотип, AZF-фактор, CFTR-ген муковисцидоза), определение уровня ингибина В, проводится медико-генетическое консультирование. При азооспермии выполняются различные виды биопсии яичек, придатков и/или симультанные реконструктивные операции на семявыносящих путях.

Роль неблагоприятных факторов образа жизни в консервативном лечении мужского бесплодия

В зависимости от выявленной причины мужского бесплодия назначаются различные виды его терапии.

В практике S.C. Esteves et al. из 2383 пациентов у 48,4% были потенциально корректируемые (медикаментозно или с помощью хирургии) причины бесплодия, но только 19% имели шансы на успешность изолированной консервативной терапии [5].

В то же время любое лечение следует начинать с коррекции неблагоприятных факторов образа жизни (ожирение, гиподинамия, курение, алкоголь, перегревание, баня (сауна), мобильные телефоны, Wi-Fi, ноутбуки и др.) [6].

В исследовании N. Zampieri et al. рассматривалось влияние коррекции неблагоприятных факторов образа жизни на качество эякулята у больных с бесплодием. Оценивалась спермограмма 52 курящих и употребляющих спиртное и кофе пациентов с бесплодием. У 76% мужчин, которые бросили курить или уменьшили количество сигарет, исключили кофе и спиртные напитки, употребляли фрукты и овощи ежедневно, наладили регулярную половую жизнь, отмечено улучшение показателей спермограммы [7].

Необходимо исключение профессиональных вредностей (работа на горячих производствах и в кулинарных цехах, контакт с тяжелыми металлами, пестицидами, пестицидами, пылью, радиационное и электромагнитное излучение и др.) [8].

Отмена лекарственных препаратов, потенциально ухудшающих показатели спермограммы (циметидин, блокаторы Ca^{2+} , спиронолактон, статины, некоторые антибиотики (нитрофурантоины, эритромицин, сульфаниламиды), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, литий, химиотерапевтические препараты, ингибиторы 5 α -редуктазы, α -блокаторы и др.), также может привести к улучшению фертильности [9].

Часть больных мужским бесплодием имеют эректильную дисфункцию (ЭД) и получают лечение по этому поводу. Терапия этого состояния не должна угнетать сперматогенез.

Сперматогенез и ингибиторы фосфодиэстеразы

С 1998 г. для лечения ЭД эффективно применяются ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа, наиболее часто встречающейся в кавернозных телах полового члена.

Прежде чем перейти к изложению данных о влиянии наиболее важного на сегодняшний день класса медикаментозных препаратов для лечения ЭД на сперматогенез, считаем необходимым более подробно описать биохимические аспекты эректильной функции и ее нарушений.

Роль циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в регуляции функциональной активности гладкомышечных клеток различных органов изучена достаточно подробно. Единым для всех органов механизмом действия цГМФ является активация цГМФ-зависимых протеинкиназ. В ткани кавернозных тел оксид азота (NO), выделяемый из нервных окончаний или эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, инициирует этот биохимический каскад: NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и соединяется с ферментом гуанилатциклазой (ГЦ), в результате чего активность данного фермента значительно возрастает [10]. Это приводит к повышению продукции цГМФ, который в свою очередь активирует протеинкиназу, фосфорилирующую несколько различных белков, что ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в результате выхода ионов из клетки и их накопления в саркоплазматическом ретикулуме. Итогом описанного процесса является расслабление гладкомышечных клеток сосудов полового члена, ведущее к увеличению артериального притока с последующей активацией веноокклюзивного механизма [10].

Концентрация цГМФ во всех клетках определяется соотношением между уровнем его продукции ГЦ и скоростью его распада, происходящего в результате воздействия ферментов группы ФДЭ. Нарушение баланса между этими 2-мя процессами приводит к снижению внутриклеточной концентрации цГМФ, которое в ткани кавернозных тел наиболее часто встречается при нарушении выделения NO эндотелиальными клетками (эндотелиальной дисфункции). В этой связи воздействие на активность ФДЭ-5, являющейся доминирующей формой данного фермента в кавернозной ткани, можно считать логически обоснованным методом коррекции такого рода нарушений, которые проявляются в форме ЭД [10, 11].

Следует отметить, что в условиях ингибирования ФДЭ даже незначительное усиление активности ГЦ может приводить к резкому повышению внутриклеточной концентрации цГМФ и, соответственно, снижению тонуса гладкомышечных клеток. Это обстоятельство является причиной того, что применение нитратов является строгим противопоказанием для назначения ингибиторов

ФДЭ-5 ввиду возможности развития выраженной гипотензии.

Несколько препаратов из данной группы, существующих на рынке в настоящее время, – силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил и аванафил являются конкурентными и обратимыми ингибиторами гидролиза цГМФ каталитическим центром молекулы ФДЭ-5. Силденафил и варденафил имеют в своей молекулярной структуре пуриновое кольцо, аналогичное цГМФ. Наличие дополнительных элементов в молекулах этих препаратов обеспечивает их более высокое сродство к ФДЭ-5 по сравнению с цГМФ и высокую селективность именно к этой форме фермента [12].

ФДЭ-5 является комплексным белком, имеющим 2 основные функциональные области примерно одинакового размера. Выделяют каталитическую и регулируемую области. Каталитическая область является местом воздействия ингибиторов ФДЭ. Регулирующая область ФДЭ-5 регулирует степень активации фермента [12].

Каталитическая область содержит 1 каталитический центр, с которым связывается цГМФ, в результате чего происходит его гидролиз до неактивного 5-гидроксиметилфурфура, который быстро отделяется от молекулы ФДЭ-5. Поскольку ингибиторы ФДЭ-5 структурно схожи с цГМФ, они блокируют каталитический центр и препятствуют связи с ним цГМФ. Молекулы этих препаратов формируют дополнительные связи с молекулой ФДЭ-5, что обеспечивает им в несколько тысяч раз более высокое сродство к каталитической области ФДЭ-5 по сравнению с цГМФ. Другим важным преимуществом этих препаратов является то, что они не подвергаются гидролитическому действию. В результате этого распад цГМФ нарушается, и отмечается его накопление в гладкомышечных клетках [12, 13].

Семейство ФДЭ в последние годы привлекает к себе значительное внимание исследователей. Появление селективных ингибиторов ФДЭ-5 стало стимулом для проведения большого количества исследований, позволивших изучить функции и распределение в тканях разных типов ФДЭ, а также клиническое значение фармакологического воздействия на эти ферменты [12].

Наиболее полно изучены функции разных типов ФДЭ в сердечно-сосудистой системе. Первый селективный ингибитор ФДЭ-5 силденафил изначально изучали как антиангинальный препарат [14].

Фермент ФДЭ-5, как уже говорилось ранее, является основной формой ФДЭ в гладкомышечной ткани кавернозных тел полового члена [13]. Угнетение данного фермента блокирует гидролиз цГМФ, что приводит к резкому росту его концентрации [12]. Следует отметить, что ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию, а лишь облегчают ее развитие в результате действия эндогенного NO, выделяющегося из нервных окончаний и эндотелиальных клеток и усиливающего синтез цГМФ ферментом ГЦ. Расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артерий и синусов кавернозных тел, что обеспечивает достижение необходимого для эрекции уровня интракавернозного давления крови [10].

Ингибиторы ФДЭ-5 являются наиболее высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств первой линии [11, 15–18]. Количество больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД.

Важнейшей фармакодинамической характеристикой разных ингибиторов ФДЭ-5 является селективность их действия на данный тип фермента. Последняя может быть оценена при сравнении концентраций препарата, угнетающих активность разных типов ФДЭ на 50% (IC50).

Силденафил и варденафил имеют схожую селективность в отношении ФДЭ-5, а при физиологических концентрациях они способны также оказывать слабое угнетающее действие на ФДЭ-1 и -6. Именно действием на ФДЭ-6 объясняют возможность развития нарушений цветоощущения при приеме этих препаратов [19].

Тадалафил при физиологических концентрациях также может угнетать ФДЭ-6, кроме того, данный препарат воздействует и на ФДЭ-11. Последнее может сопровождаться действием на сердечно-сосудистую систему, однако изучение этих эффектов тадалафила затруднено тем, что до настоящего времени функции ФДЭ-11 окончательно не ясны [19].

Различные исследователи находили ФДЭ-11 в герминогенном эпителии, семявыносящих канальцах, клетках Лейдига и сперматозоидах [20, 21].

По данным R.W. Vaxendale et al., ФДЭ-11 является наиболее широко представленной изоформой в яичках [22]. В то же время в человеческом сперматозоиде четко выявлены ФДЭ-1 и -4. При этом, по данным J.D. Fisch и S.E. Lewis, ингибирование именно этих изоформ улучшало подвижность сперматозоидов и акросомальную реакцию у экспериментальных животных [23, 24]. В эксперименте показано, что подавление активности ФДЭ-11 уменьшает концентрацию сперматозоидов, количество активно-подвижных форм и процент жизнеспособных сперматозоидов у лабораторных мышей [23].

Имеются доказательства, что ФДЭ-11 участвует в капацитации сперматозоидов [25].

Силденафил не влиял на подвижность, жизнеспособность, целостность мембран сперматозоидов или их проникающую способность как среди доноров спермы, так и среди бесплодных пациентов [26]. Добавление различных концентраций силденафила в 85 образцов спермы в пробирке продемонстрировало увеличение подвижности сперматозоидов в различные периоды времени после эякуляции [27].

В другом исследовании силденафил стимулировал подвижность и капацитацию сперматозоидов, но не влиял на акросомальную реакцию за счет угнетения ФДЭ и повышения уровня циклического аденозинмонофосфата [28].

Малые дозы силденафила при коротком периоде экспозиции улучшают подвижность сперматозоидов и предотвращают преждевременную акросомную реакцию, которая вызывает неудачи при оплодотворении [29].

По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований силденафил на показатели спермограммы у здоровых мужчин достоверно не влияет [30, 31].

В некоторых контролируемых исследованиях было выявлено статистически значимое увеличение процентного соотношения быстро движущихся сперматозоидов после приема силденафила [32, 33].

Улучшение подвижности сперматозоидов на фоне приема силденафила связывают с повышенной сексуальной стимуляцией и увеличением секреторной функции предстательной железы, что в свою очередь ведет к увеличению подвижности сперматозоидов [34].

Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 не влияют на объем эякулята, концентрацию и целостность мембраны сперматозоидов, способность проникновения сперматозоидов в яйцеклетку. Силденафил увеличивает подвижность и жизнеспособность сперматозоидов как в естественных условиях, так и в пробирке. Однако эти показатели увеличиваются при приеме низких доз и уменьшаются при высоких концентрациях ингибиторов ФДЭ-5 [35].

Новые формы силденафила

Кроме первого препарата силденафила на рынке появились дженерики. Одним из таких лекарств является препарат **Торнетис**.

На предпочтения пациентов при выборе препаратов влияют многие факторы, включая эффективность, качество эрекции, стойкость улучшения, скорость начала и длительность действия препарата, спектр побочных эффектов, а также стоимость лечения [36]. По данным I. Eardley et al., эффективность является наиболее важным фактором, определяющим предпочтения больных. Меньшее значение придается (в порядке убывания) переносимости, безопасности, возможности сочетания с другими препаратами, стоимости, скорости начала действия и его длительности [37].

Клиническая эффективность препарата Торнетис сопоставима с таковой у оригинала и не имеет существенных различий. Препараты являются биоэквивалентными (BE-study no.2006-23-FTA-2 of Sildenafil Tbl., Russia). В то же время стоимость дженерика существенно ниже.

Основное преимущество новой формы силденафила – возможность деления таблетки на 4 части, а значит, возможность подбирать дозировку индивидуально, в зависимости от реальной клинической ситуации, сопутствующей патологии и изменений в терапии. По неопубликованным данным, но доступным на сайте FDA, при проведении клинических исследований примерно 15% пациентов было достаточно дозировки 75 мг [38]. Отсутствие в линейке такой дозы существенно ухудшает потребительские свойства силденафила. Это особенно важно для пациентов с сопутствующей патологией, т. к. риск развития побочных явлений увеличивается с дозировкой, с одной стороны, и пропорционален числу принимаемых препаратов, с другой. Таким образом, возможность остановиться на 75 мг также поможет снизить риск развития нежелательных явлений, связанных с силденафилом.

Отличительной особенностью препарата Торнетис является таблетка, делимая на 4 части одним нажатием. Основным концептуальным подходом при назначении препаратов ингибиторов ФДЭ-5 является использование минимально эффективных доз. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки [39].

Уникальная система дозирования создана специально для легкого подбора дозы. Торнетис дает мужчинам возможность легкого индивидуального дозирования в соответствии с их потребностями и без вреда для сперматогенеза.

Заключение

Таким образом, при обследовании и лечении мужчин с бесплодием необходимо диагностическое обследование. При этом необходимо придерживаться принятых стандартов и алгоритмов; диагностика не должна затягиваться; оборудование и специалисты должны соответствовать современным требованиям; диагностику лучше начинать с доступных и менее инвазивных методов. В зависимости от выявленной причины назначаются различные виды терапии мужского бесплодия. При этом необходимо учитывать, что часть больных имеют ЭД. Терапия этого состояния не должна угнетать сперматогенез. Наиболее безопасным и изученным в этом отношении является силденафил. Возможность назначения низких, индивидуально подобранных доз силденафила может привести не только к восстановлению эрекции, но и к улучшению фертильности мужчин.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>