

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

Д.М. Ниткин

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра урологии и нефрологии

Д.М. Ниткин

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.69-008.222(075.9)

ББК 56.9я73

Н 69

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
протокол № 6 от 20.06.2022

Автор:

Ниткин Д.М., профессор кафедры урологии и нефрологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

Симченко Н.И., заведующий кафедрой урологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, доцент

Кафедра урологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Ниткин Д. М.

Н 69 Лечение эректильной дисфункции : учеб.-метод. пособие / Д. М. Ниткин. – Мн. : БелМАПО, 2022. – 34 с.

ISBN 978-985-584-737-4

В учебно-методическом пособии рассматриваются актуальные вопросы консервативного и хирургического лечения эректильной дисфункции. Подробно и доступно изложен алгоритм лечения с применением немедикаментозных, медикаментозных методов лечения, а также современных малоинвазивных методов хирургической коррекции, которые широко используются в мировой практике. Отдельное внимание уделяется показаниям, клинической эффективности, противопоказаниям и возможным осложнениям различных методов лечения. В пособии большое количество иллюстраций, позволяющих наглядно представить немедикаментозные и хирургические методы лечения. Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Урология» (дисциплина «Общая и детская урология»), слушателей повышения квалификации из числа врачей-урологов, врачей-хирургов, врачей общей практики, а также подготовки в клинической ординаторе и аспирантуре.

УДК 616.69-008.222(075.9)

ББК 56.9я73

ISBN 978-985-584-737-4

© Ниткин Д.М., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Алгоритм лечения эректильной дисфункции (EAU 2022)	7
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа	8
Внутриуретральное введение алпростадилла	14
Интракавернозные инъекции	15
Вакуумная терапия	18
Ударно-волновая терапия ЭД	18
Дополнительная терапия ЭД	20
Психосексуальное консультирование и лечение ЭД	24
Хирургическое лечение ЭД	25
Список литературы	33

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной андрологии является диагностика, лечение и профилактика сексуальных дисфункций у мужчин. При этом к основным половым расстройствам относят: нарушения либидо (гипоактивное сексуальное желание, гиперактивное сексуальное желание, сексуальное отвращение), эректильную дисфункцию, эректильную диспареунию, расстройства эякуляции (преждевременная эякуляция, задержка эякуляции, эякуляторная недостаточность, ретроградная эякуляция, эякуляторная диспареуния), нарушения оргазма (слабость, невыраженность, болезненность, отсутствие оргазма) [4, 5].

Наиболее распространенным сексуальным нарушением у мужчин является эректильная дисфункция (ЭД), проявлением которой является неспособность достигать или поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для проведения полового акта, проявляющаяся стойко в течение трех месяцев [4].

Первые описания ЭД относятся ко 2 тысячелетию до н.э. и обнаружены в египетских папирусах. Позднее случаи нарушений эрекции описал Гиппократ, чаще обнаруживая это заболевание у богатых людей, и связывая его природу с длительными поездками верхом на лошадях. Среди различных видов половых расстройств у мужчин ЭД считается одним из наиболее распространенных. Эпидемиологические данные о распространенности ЭД в Беларуси отсутствуют. Однако, по данным популяционных исследований, выполненных в странах Северной и Южной Америки, Азии и Европы, частота ЭД у взрослых мужчин варьирует от 15 до 50 %. Только на страницах Гайдлайна Европейской Ассоциации урологов (2021) представлены результаты 38 эпидемиологических исследований по распространенности ЭД, проведенных в разные годы (1993–2020 годы). В ходе Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) было установлено, что 52% мужчин в возрасте от 40 до 70 лет в той или иной степени страдают ЭД. При этом полное отсутствие эрекции выявлено у 10% мужчин, умеренная ЭД – у 25%, минимальная степень отмечена в 17% мужской популяции. Среди мужчин в возрасте от 50 до 60 лет нарушение эрекции встречается практически у половины обследованных (48–57%), а в старшей возрастной группе этим расстройством страдают более 70% мужчин. В настоящее время в мире количество мужчин с ЭД достигает 152 миллиона и прогнозируется его увеличение до 322 миллионов к 2025 году. Достаточно тревожным является факт, что примерно 70% мужчин, страдающих ЭД, не ищут и не получают никакого лечения. Только 22% опрошенных мужчин с ЭД обращаются к врачу, и только 36,9% из них получают лечение. Это связано с излишней стеснительностью мужчин в деле признания своей сексуальной

неполноценности перед другими, в том числе и перед врачом, а также отсутствие надлежащей грамотности и, соответственно, уверенности, в том, что данное состояние подлежит лечению и не является безнадежным [4, 5].

Эрекция представляет собой сложный феномен скоординированного действия сосудистых, нейрональных, эндокринных, и тканевых компонентов, следствием которых является артериальная дилатация, усиление артериального притока, релаксация гладкомышечных элементов трабекул и активация вено-окклюзионного механизма кавернозных тел полового члена. Причин возникновения ЭД очень много, и они включают в себя артериальные, нейрогенные, гормональные, кавернозные, ятрогенные, лекарственные и психогенные. При этом органических причин в развитии ЭД до 80%, а сосудистые (артериальные) признаны наиболее значимыми в патофизиологии ЭД. ЭД имеет общие модифицируемые и не модифицируемые факторы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями: висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, гиподинамия и курение. Более того ЭД может быть ранним проявлением эндотелиальной дисфункции и являться предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, болезней периферических сосудов) [1, 4, 5].

Эрекции предшествует психогенное или рефлексогенное возбуждение. Оно передается из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к нервным окончаниям пещеристых нервов, находящихся в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах пещеристых тел полового члена. Часть волокон пещеристых нервов не являются ни адренергическими, ни холинергическими (NANC-система). Медиатором в них служит оксид азота (NO). Выделившийся из эндотелиальных клеток сосудов в качестве нейромедиатора NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию из гуанозинтрифосфата циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ), являющегося мощным релаксантом гладкомышечных клеток. В итоге вызванного таким образом каскада биохимических преобразований изменяется проницаемость кальциевых и калиевых каналов. Внутри гладкомышечных клеток возрастает концентрация калия и снижается концентрация кальция. Гладкомышечные клетки расслабляются. Релаксация гладкой мускулатуры стенок пещеристых артерий означает расширение их внутреннего просвета, что способствует увеличению притока крови. Расслабление же гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел приводит к возрастанию их объема, а также к компрессии ими подболобочечных дренирующих вен, т. е. к затруднению оттока крови из самих пещеристых тел. Таким образом, половой член заполняется кровью и увеличивается в объеме. Это означает начало эрекции [4, 5].

Нарастание и поддержание эрекции связано с включением дополнительного резерва. Увеличение кровотока в половом члене сопровождается раскрытием исходно спавшихся артерий. Растяжение потоком крови их эндотелиоцитов, а также эндотелиальных клеток, выстилающих трабекулы пещеристых тел (напряжение сдвига), приводит к усилению активности NO-синтазы и выделению из этих клеток NO. В этом случае NO выступает в качестве локального гормона. Его паракринным эффектом, возникающим посредством описанных молекулярных механизмов (с участием ц-ГМФ), является дополнительная релаксация гладкой мускулатуры трабекул пещеристых тел, а также самих артерий. Этим обеспечивается достижение максимальной эрекции. На активность NO-синтазы влияет целый ряд факторов, но в первую очередь состояние андрогенного фона. Ключевую роль в продукции NO играют NO-синтазы - группа ферментов, катализирующих образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH под влиянием неадренергических и нехолинергических нервов (NANC-система). При этом активность NO-синтазы, NANC системы и фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) в мочевых путях зависит от уровня тестостерона (андрогенного статуса). Установлен также молекулярный механизм подавления эрекции. Он связан с энзиматическим расщеплением ц-ГМФ фосфодиэстеразой. Этот фермент имеет множество специфичных для разных тканей и органов разновидностей. В ткани пещеристых тел представлен, главным образом, пятый тип фосфодиэстеразы. Таким образом, назначение препаратов, ингибирующих активность ФДЭ-5 будет приводить к поддержанию концентрации ц-ГМФ в клетке и поддержанию эрекции. Вот почему препараты этой группы относятся к первой линии эффективной терапии эректильной дисфункции [2, 4, 5, 6, 7].

Учитывая многообразие методов консервативного и хирургического лечения эректильной дисфункции, особую актуальность приобретает правильное первичное консультирование. Беседа в понятной для пациента форме часто является первым подходом при нарушениях сексуальной функции и включает информирование о психологических и физиологических процессах, которые лежат в основе физиологической эрекции. Отмечено, что подобное обучение позволяет повысить сексуальную удовлетворенность у мужчин с ЭД. Консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как его самого, так и партнерши. Необходимо предоставить краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами методов диагностики и предложить оптимальные варианты лечения. В настоящее время информирование пациента и его партнерши является важным компонентом лечения. Это позволяет избежать неправильной трактовки и недопонимания истинной ситуации, и предупредить развитие дисфункциональных психологических процессов, поддерживающих эректильную дисфункцию.

Алгоритм лечения эректильной дисфункции (EAU 2022)

На основании данных литературы и консенсуса рабочей группы (А. Salonia (председатель), С. Bettocchi, J. Carvalho, G. Corona, Т.Н. Jones, А. Kadioglu, J.I. Martinez-Salamanca, S. Minhas, E.C. Serefoglu, P. Verze) подготовлен новый алгоритм лечения ЭД с учетом инвазивности и эффективности каждого метода (рис. 1) [4].

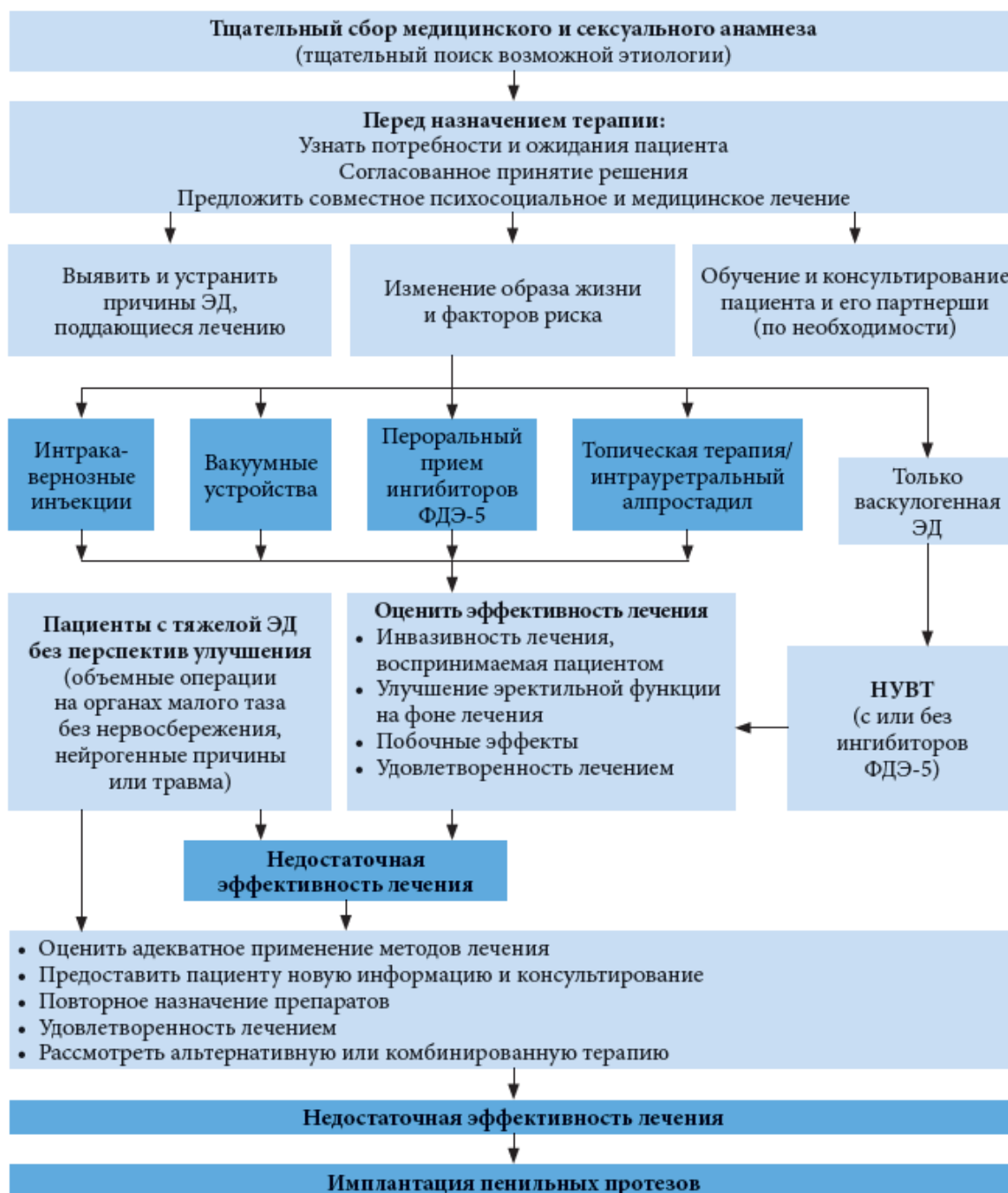


Рис. 1. Алгоритм лечения эректильной дисфункции (EAU 2022)

Данный алгоритм лечения предложен в качестве альтернативы применяемой ранее трехуровневой концепции, когда методы лечения

подразделялись на линии (уровни) терапии. Новый алгоритм позволяет максимально персонафицировать лечение с учетом инвазивности, переносимости, эффективности различных методов и ожиданий пациента. В этом контексте необходимо тщательно консультировать больных по всем доступным методам лечения. ЭД может быть связана с модифицируемыми или обратимыми факторами риска, в том числе связанными с образом жизни или приемом сопутствующих препаратов. Эти факторы можно изменить как до, так на фоне проведения специфического лечения. Кроме того, ЭД может быть вызвана сопутствующими или фоновыми состояниями (включая эндокринные расстройства и метаболические нарушения, например сахарный диабет).

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Наиболее востребованной группой лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Ранее эта категория лекарственных средств относилась к первой линии терапии ЭД. Одним из первых ингибиторов ФДЭ-5 для терапии ЭД был предложен силденафил. Изначально препарат был синтезирован с целью улучшения кровотока в миокарде и лечения стенокардии и ишемической болезни сердца, однако в 1992 году в ходе клинических испытаний было выявлено, что влияние его на сердечный кровоток минимально, но при этом он обладает выраженным влиянием на кровоток в системе легочной артерии (снижает давление и используется при лечении легочной гипертензии) и в области органов малого таза (в том числе в половом члене). Дальнейшие исследования подтвердили эффективность данной группы препаратов и, конкретно, силденафила в лечении ЭД, что позволило включить его в протоколы лечения данного заболевания [2].

Четыре мощных селективных ингибитора ФДЭ-5 были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения ЭД: силденафил, тадалафил, варденафил и аванафил [2, 4, 7].

Силденафил был выпущен в 1998 году и стал первым ингибитором ФДЭ-5, доступным на рынке в дозах 25, 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг и должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Силденафил эффективен через 30–60 минут после приема. Его эффективность снижается после тяжелой, жирной пищи из-за задержки всасывания. Эффективность может поддерживаться в течение 12 часов. Побочные явления носят умеренный и ограниченный характер. В проведенных контролируемых исследованиях продемонстрировано улучшение эрекции у 56%, 77% и 84% в общей популяции с ЭД, принимавшей 25, 50 и 100 мг силденафила соответственно, по сравнению с 25% мужчин,

принимавших плацебо в течение 24 недель. Эффективность силденафила отмечена во всех группах пациентов с ЭД независимо от возраста. Силденафил значительно улучшает суммарный балл по международной шкале эректильной функции [2, 4, 7].

Тадалафил был лицензирован для лечения ЭД в 2003 году и эффективен через 30 минут после приема, с максимальной эффективностью примерно через 2 часа. Эффективность сохраняется в течение 36 часов и не зависит от приема пищи. Обычно тадалафил вводят в дозах по требованию 10 и 20 мг или в суточной дозе 5 мг. Рекомендуемая начальная доза по требованию составляет 10 мг и должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Побочные эффекты носят умеренный характер. В предмаркетинговых исследованиях, после 12 недель лечения улучшение эрекции наблюдалось у 67% и 81% мужчин с ЭД, принимавших 10 и 20 мг тадалафила соответственно, по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо. Эффективность тадалафила была подтверждена также в постмаркетинговых исследованиях, включая группы пациентов, которые трудно поддаются лечению (например, пациенты с сахарным диабетом). Также было показано, что тадалафил демонстрирует клиническое преимущество в краткосрочной перспективе в отношении эякуляторных и оргазмических функций у пациентов с ЭД. Ежедневный прием тадалафила в дозе 5 мг был лицензирован для лечения симптомов нижних мочевых путей, обусловленных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (СНМП/ДГПЖ). 40% пациентов в возрасте старше 45 лет с ЭД в сочетании с СНМП/ДГПЖ отметили улучшение мочеиспускания через 12 недель при лечении тадалафилом в суточной дозе 5 мг [2, 4, 7].

Варденафил одобрен для лечения ЭД в 2003 году в дозах 5, 10 и 20 мг по требованию. Эффект развивается через 15–30 минут после приема. Его действие снижается при обильной, жирной пище. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг и должна быть адаптирована в соответствии с реакцией пациента и побочными эффектами. Побочные явления носят умеренный характер. Через 12 недель применения улучшение эрекции отметили 66%, 76% и 80% мужчин с ЭД, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% мужчин, принимавших плацебо [2, 4, 7].

Аванафил является высокоселективным ингибитором ФДЭ-5, который стал коммерчески доступным в 2013 году. Аванафил обладает высоким коэффициентом ингибирования ФДЭ-5 по сравнению с другими подтипами ФДЭ, что в идеале позволяет использовать препарат для лечения ЭД при минимизации побочных эффектов. Эффект аванафила в отношении ингибирования фермента ФДЭ-5 является более мощным, чем в отношении других типов фосфодиэстеразы (в >100 раз в сравнении с ФДЭ-6; в >1000 раз

в сравнении с ФДЭ-4, ФДЭ-8 и ФДЭ-10; в >5000 раз в сравнении с ФДЭ-2, ФДЭ-7; в >10 000 в сравнении с ФДЭ-1, ФДЭ-3, ФДЭ-9 и ФДЭ-11). Дозы 50, 100 и 200 мг были одобрены для лечения ЭД по требованию. Рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг, принимаемая по мере необходимости за 15–30 минут до половой активности, и может быть адаптирована в соответствии с эффективностью и переносимостью. В общей популяции с ЭД средний процент успешных половых актов, составил приблизительно 47%, 58% и 59% в группах пациентов, принимавших 50, 100 и 200 мг аванафила соответственно по сравнению с 28% для плацебо, при этом в 64%, 67% и 71% случаев успешная попытка полового акта отмечена в течение 15 минут после приема. Коррекция дозы в зависимости от функции почек, функции печени, возраста не требуется. Побочные эффекты, как правило, носят умеренный характер. Прием с пищей может отсрочить наступление эффекта по сравнению с приемом натощак, но аванафил можно принимать с пищей или без нее [2, 3, 4, 7].

Фармакокинетический профиль ингибиторов ФДЭ-5 отражает скорость наступления эффекта и биодоступность (таблица 1).

Таблица 1. – Фармакокинетический профиль ингибиторов ФДЭ-5

Параметр	Силденафил, 100 mg	Тадалафил, 20 mg	Варденафил, 20 mg	Аванафил, 200 mg
C _{max} (часы)	0.8-1	2	0.9	0.5-0.75
T _{max} (median) (часы)	2.6-3.7	17.5	3.9	6-17
T _{1/2} (мкг.ч/л)	1,685	8,066	56.8	11.6
AUC	96%	94%	94%	99%
Связь с белками	41%	-	15%	8-10%
Биодоступность	41%	-	15%	8-10%

Наличие четырех доступных формул ставит вопрос выбора или предпочтения среди различных ингибиторов ФДЭ-5. На сегодняшний день отсутствуют данные двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, сравнивающих эффективность и/или предпочтения пациентов в отношении наиболее широкодоступных ингибиторов ФДЭ-5. Выбор препарата зависит от частоты половых актов (эпизодическое применение или постоянная терапия) и личного опыта пациента. Пациентам необходимо знать, является ли препарат короткого или длительного действия, как его применять, его возможные недостатки и побочные эффекты [2, 4, 7].

В настоящее время, несмотря на наличие эффективных ингибиторов ФДЭ-5, до 60–70% пациентов прекращают лечение после 2–3 лет наблюдений. При этом пациенты прекращают прием препаратов по причинам, отличным от неэффективности лечения. Приверженность терапии является основным фактором, определяющим успех лечения.

Побочные эффекты, связанные с ингибированием фосфодиэстераз других типов, являются дополнительными причинами для прекращения лечения. Фермент ФДЭ-5 является лишь одним из типов широкого семейства фосфодиэстераз, включающего по меньшей мере 11 типов. Следовательно, селективность является еще одним ключевым моментом для уменьшения побочных эффектов. Такие нежелательные явления как головная боль, приливы крови к лицу, боль в спине, заложенность носа и тахикардия могут наблюдаться относительно часто. Хотя эти побочные явления не представляют угрозы для жизни, они могут быть чрезвычайно неприятными и способствовать прекращению приема ингибиторов ФДЭ-5. Основные побочные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 представлены в таблице 2 [4].

Таблица 2. – Сравнительная характеристика побочных эффектов и-ФДЭ-5

Побочный эффект	Силденафил, 100 mg	Тадалафил, 20 mg	Варденафил, 20 mg	Аванафил, 200 mg
Головная боль	12.8%	14.5%	16%	9.3%
Прилив крови	10.4%	4.1%	12%	3.7%
Диспепсия	4.6%	12.3%	4%	нетипично
Заложенность носа	1.1%	4.3%	10%	1.9%
Головокружение	1.2%	2.3%	2%	0.6%
Нарушение зрения	1.9%	-	< 2%	0%
Боль в спине	-	6.5%	-	< 2%
Миалгия	-	5.7%	-	< 2%

Фермент ФДЭ-5 имеет наибольшее сходство с ФДЭ-6 по аминокислотной последовательности. Преходящие, легкие нарушения зрения, наблюдающиеся при приеме силденафила, связаны с ингибированием фоторецептора ФДЭ-6, который экспрессируется исключительно в сетчатке глаза. При назначении аванафила подобного нежелательного явления не наблюдается. Кроме того, селективность аванафила к ферменту ФДЭ-5 превышает в 20 000 раз его эффект в отношении ФДЭ-3, экспрессия которого преимущественно представлена в

сердце и кровеносных сосудах и важна в контроле сократительной функции миокарда, что определяет его относительную безопасность с позиции нежелательных эффектов на сердечно-сосудистую систему.

Влияние ингибиторов ФДЭ-5 на сердечно-сосудистую систему является вопросом безопасности их эпизодического или постоянного применения. Результаты клинических испытаний и постмаркетинговых данных не продемонстрировали увеличения частоты инфаркта миокарда у пациентов, получающих ингибиторы ФДЭ-5 по сравнению с ожидаемыми показателями в сопоставимых по возрасту мужских популяциях. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает неблагоприятного влияния на общее время физической нагрузки или время до ишемии во время тестирования на физическую нагрузку у мужчин со стабильной стенокардией. Абсолютным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5 является сопутствующая медикаментация органическими нитратами так как они приводят к накоплению цГМФ с последующей непредсказуемой и неконтролируемой гипотензией. Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с антигипертензивными средствами может привести к небольшому дополнительному снижению артериального давления, которое обычно незначительно. Однако в целом, профиль побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне приема антигипертензивных препаратов, даже когда пациент принимает несколько антигипертензивных средств [4].

При опросе пациентов основное влияние на выбор того или иного ингибитора ФДЭ-5 оказывают: скорость наступления эффекта, эффективность и безопасность (частота и характер развития побочных эффектов). Последний метаанализ (Corona, G., et al., 2016) показал, что аванафил обладает сопоставимой эффективностью с силденафилом, варденафилом и тадалафилом, при этом демонстрирует высокую скорость наступления эффекта и низкий удельный вес развития побочных эффектов, что на данном этапе делает особенно привлекательным для лечения пациентов с эректильной дисфункцией. Данные обстоятельства приобретает особую актуальность при необходимости применения ингибиторов ФДЭ-5 на фоне антигипертензивной терапии или сопутствующей медикаментации альфа-адреноблокаторами [3].

Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5. Безопасность для сердечно-сосудистой системы. Согласно результатам исследований с открытым приемом и постмаркетинговым данным силденафил, тадалафил и варденафил не вызывают повышения частоты инфаркта миокарда по сравнению с прогнозируемыми показателями у мужчин сопоставимого возраста. Ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывает нежелательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или продолжительность периода до ишемии у пациентов со стабильной

стенокардией. Длительная терапия или прием «по требованию» хорошо переносятся и имеют сопоставимый профиль безопасности.

Нитраты. Следует иметь в виду, что совместное применение нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 строго противопоказано. Прием органических нитратов (например, нитроглицерина, изосорбида моонитрата, изосорбида динитрата) и доноров NO (другие препараты нитратов, используемые для лечения стенокардии), а также амилнитрита или амилнитрата является абсолютным противопоказанием к применению ингибиторов ФДЭ-5. Эти препараты приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически значимой гипотензии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от конкретных препаратов. В случае появления загрудинных болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 следует воздержаться от использования нитроглицерина в течение не менее 24 часов.

Антигипертензивные средства. Совместный прием ингибиторов ФДЭ-5 с антигипертензивными препаратами (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов, β -блокаторы и диуретики) может привести к небольшому дополнительному снижению артериального давления. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне антигипертензивных средств, даже если пациент применяет несколько препаратов.

Взаимодействие с никорандилом. Никорандил может усиливать вазодилатацию, путем повышения уровня ГМФ. Это может быть связано с возможностью никорандила выступать в роли донатора NO. По этой причине противопоказано одновременно назначать никорандил и ингибиторы ФДЭ-5.

Взаимодействие с α -блокаторами. Все ингибиторы ФДЭ-5 в той или иной степени взаимодействуют с α -блокаторами, что при определенных условиях может вызвать ортостатическую гипотензию. В метаанализе показано, что одновременная терапия α 1-блокаторами и ингибиторами ФДЭ-5 приводит к изменению гемодинамических параметров, но не повышает частоту нежелательных явлений, связанных с артериальной гипотензией. В повседневной клинической практике у пациента с ЭД должно быть стабильное артериальное давление при приеме α 1-адреноблокатора перед назначением ингибиторов ФДЭ-5, поэтому в качестве комбинированной терапии настоятельно рекомендуется использовать уроселективные α -адреноблокаторы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Препараты – ингибиторы СYP34A тормозят метаболическое разрушение ингибиторов ФДЭ-5. К ним относятся кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир и телитромицин.

В таких случаях необходимо понижать дозу ингибиторов ФДЭ-5. Другие препараты, например рифампин, фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могут индуцировать СYP3A4 и увеличивать разрушение ингибиторов ФДЭ-5, поэтому требуются более высокие дозы последних. При тяжелых нарушениях функции почек и печени требуется коррекция дозы или соответствующее предупреждение.

Внутриуретральное введение алпростадил

Алпростадил представляет собой простагландин E₁, механизм действия которого заключается в блокаде α_1 -адренорецепторов в тканях полового члена, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры кавернозных тел, увеличению кровотока и улучшению микроциркуляции. Расширение кавернозных артерий и сосудов трабекул гладкой мускулатуры пещеристых тел приводит к быстрому увеличению притока крови и дилатации лакунарных пространств в пещеристых телах.

Алпростадил можно вводить в уретру двумя способами. Первый заключается в топическом применении через меатус в виде крема в дозе 200 и 300 мкг, в состав которого входит усилитель проницаемости для улучшения всасывания алпростадил (рис. 2).



Рис. 2. Внутриуретральное введение алпростадил

Вторым способом введения алпростадил для лечения ЭД является специфическая лекарственная форма (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSE). Эрекция, достаточная для совершения полового акта, развивается у 30–65,9% пациентов. Для повышения эффективности можно установить на основание полового члена сдавливающее кольцо.

Наиболее частые нежелательные явления включают локальную боль (29–41%) и головокружение с возможной гипотензией (1,9–14%). В очень редких случаях (менее чем в 1%) развиваются фиброз полового члена и приапизм. Со способом введения препарата связаны такие нежелательные явления, как кровотечение из уретры (5%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%).

Эффективность данного метода значительно ниже, чем у интракавернозных инъекций, и всего около 30% пациентов продолжают его длительное применение. Внутриуретральное введение препаратов является альтернативой интракавернозным инъекциям в тех случаях, когда пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

Интракавернозные инъекции

Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД (рис. 3). С учетом инвазивности, переносимости, высокой эффективности (до 85%) и ожиданий пациентов интракавернозные инъекции представляют собой целесообразный метод лечения. В 1982 году R.Virag впервые для интракавернозного введения предложил неселективный ингибитор фосфодиэстеразы – папаверин.



Рис. 3. Интракавернозное введение вазоактивного препарата

Алпростадил (синтетический аналог простагландина E_1) – первый и единственный препарат, одобренный для интракавернозного лечения ЭД. В качестве монотерапии для интракавернозного введения препарат наиболее эффективен в дозе 5–40 мкг, хотя доза 40 мкг зарегистрирована не во всех странах Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 минут, и длится в зависимости от введенной дозы, но со значительной неоднородностью среди пациентов (от 20–30 минут до 1–4 часов). Пациенту требуется программа обучения, чтобы научиться правильно вводить препарат. При отсутствии необходимых навыков у пациента можно обучить его партнершу. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и избавляет от страха проколоть половой член. Эффективность интракавернозного введения алпростадилла в общей популяции пациентов с ЭД,

а также в подгруппах (например, при сахарном диабете или ССЗ) составляет 70%. Показатель удовлетворенности достигает 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнерш.

Осложнения при интракавернозных инъекциях алпростадилла включают боль в половом члене (50% пациентов отмечают боль, но только после 11% инъекций), продолжительную эрекцию (5%), приапизм (1%) и фиброз (2%). При длительном применении боль обычно проходит спонтанно. Ее можно купировать с помощью бикарбоната натрия или местного анестетика. При кавернозном фиброзе (связанном с небольшими гематомами) необходимо прекратить применение препарата на несколько месяцев. Фиброз белочной оболочки свидетельствует о раннем начале болезни Пейрони и может потребовать отказа от терапии. Системные побочные эффекты встречаются редко. Чаще всего возникает небольшая гипотензия, особенно при введении высоких доз. Применение препарата противопоказано при повышенной чувствительности к алпростадилу в анамнезе, риске возникновения приапизма и нарушении свертываемости. Несмотря на хорошую эффективность, показатели отказа от лечения составляют 41–68%. Большинство пациентов прекращают его применять в первые два-три месяца. В сравнительном исследовании получены самые низкие показатели отказа от применения для монотерапии алпростадиллом (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями (37,6%), причем после первых месяцев от терапии отказываются около 10% пациентов в год. Причины отказа включают желание пациента получить постоянный эффект (29%), отсутствие подходящего партнера (26%), низкую эффективность (23%) (особенно среди пациентов, рано отказавшихся от применения), страх перед иглой (23%), страх осложнений (22%) и недостаток спонтанности (21%). Важную роль в приверженности интракавернозным инъекциям играет подробное консультирование пациентов на этапе амбулаторного обучения, а также тщательное наблюдение.

Для интракавернозной терапии кроме алпростадилла может быть использована комбинация других доступных препаратов и субстанций. Комбинированная интракавернозная терапия позволяет воспользоваться преимуществами разных механизмов действия препаратов, а также уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы каждого из них.

Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время применяется только в рамках комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных эффектов при монотерапии. Папаверин не зарегистрирован для лечения ЭД. Фентоламин используется в комбинированной терапии для повышения эффективности. При монотерапии обладает низкой эффективностью в лечении ЭД. В этой связи и широко применяются и имеют высокую эффективность папаверин (7,5–45 мг) в

сочетании с фентоламином (0,25–1,5 мг) и папаверин (8–16 мг) в сочетании с фентоламином (0,2–0,4 мг) и алпростадиллом (10–20 мкг), хотя они не зарегистрированы для лечения ЭД. Тройная комбинация папаверина, фентоламина и алпростадила имеет самую высокую эффективность, достигающую 92%. Эта комбинация вызывает те же побочные эффекты, что и монотерапия алпростадиллом, но благодаря низкой дозе последнего частота болей в половом члене ниже. При этом фиброз развивается чаще, чем при введении папаверина (5–10%) (в зависимости от общей дозы).

Вазоактивный интестинальный пептид (25 мкг) и фентоламина мезилат (1–2 мг) (Invicorp) представляют собой комбинацию двух активных компонентов с взаимодополняющим механизмом действия. Данный препарат эффективен для интракавернозных инъекций более чем у 80% мужчин с ЭД, включая пациентов, которым не помогают другие препараты. В отличие от других вариантов интракавернозной терапии данная комбинация очень редко вызывает боли в половом члене и практически не приводит к приапизму.

Несмотря на высокую эффективность, у 5–10% пациентов комбинации интракавернозных инъекций неэффективны. Добавление силденафила при неэффективности интракавернозного введения тройной комбинации позволяет получить эрекцию дополнительно как минимум у 31% пациентов. Следует отметить, что комбинированная терапия вызывает побочные эффекты в 33% случаев, в том числе головокружение в 20%. Эту стратегию следует применять у тщательно отобранных пациентов, прежде чем переходить к имплантации пенильных протезов.

В настоящее время предложен ряд потенциально новых субстанций для интракавернозного лечения: от инновационных вазоактивных препаратов и трофических факторов до терапии стволовыми клетками и генной терапии. Большинство этих подходов требуют дальнейшего изучения в плацебо-контролируемых исследованиях, чтобы можно было дать рекомендации высокой степени на основании научно-обоснованных данных.

Вакуумная терапия

Механизм действия указанного метода лечения ЭД основан на принципе локальной органной декомпрессии, достигаемой с помощью специальной вакуумной помпы. Вакуумные эрекционные устройства обеспечивают пассивное заполнение кавернозных тел, а одновременная установка сдавливающего кольца на основание полового члена позволяет сохранить кровь в кавернозных телах (рис. 4).

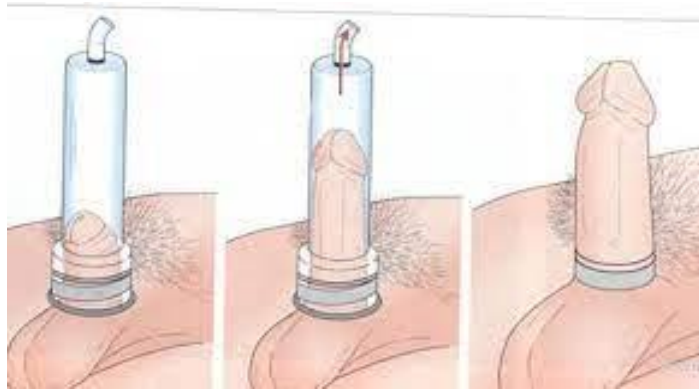


Рис. 4. Вакуумная терапия

По данным литературы, у 90% пациентов наступает эрекция, достаточная для совершения полового акта, независимо от причины ЭД, а показатели удовлетворенности составляют 27–94%. Большинство мужчин, которых не устраивает вакуумная терапия, отказываются от нее в течение 3 месяцев. Доля пациентов, применяющих вакуумные устройства в течение двух лет, снижается до 50–64%. Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боль, отсутствие эякуляции, петехии, кровоподтеки и снижение чувствительности. Для профилактики серьезных нежелательных явлений (некроз кожи) необходимо снимать сдавливающее кольцо в течение 30 минут. Вакуумные устройства противопоказаны при нарушениях свертывания крови или приеме антикоагулянтов. Они являются терапией выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, редко совершающих половые акты и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуются неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД.

Ударно-волновая терапия ЭД

Ударно-волновая терапия (УВТ) – метод экстракорпорального кратковременного воздействия на ткани тела человека акустическими импульсами значительной амплитуды низкой частоты (1–25 Гц) (рис. 5). Физически этот метод основан на эффекте кавитации. С 2010 года ударно-волновая терапия, как метод лечения, начала использоваться и в андрологии для лечения синдрома хронической тазовой боли и эректильной дисфункции. В процессе проведения методики ударно-волновой терапии высокоинтенсивная акустическая волна воздействует на ткани тела, активизируя и запуская ряд положительных каскадных эффектов, таких как: неоваскуляризация, неоколлагеногенез и уменьшение признаков хронического воспаления. Краткосрочные эффекты также включают локальную вазодилатацию, ослабление мышечного напряжения и снятие болевого синдрома. Стимуляция этих биологических процессов способствует оптимальному и быстрому восстановлению кровоснабжения и оксигенации кавернозной ткани, что является необходимым условием не только для успешной регенерации

структуры поврежденного органа, но и в лечении эректильной дисфункции. Воздействие ударной волной приводит к микроразрывам капилляров, что усиливает и стимулирует образование и рост новых артериол. При лечении эректильной дисфункции этот механизм приводит к усилению артериального притока в лакуны кавернозной ткани. Учитывая механизм действия, УВТ рекомендуется исключительно для лечения васкулогенной ЭД.

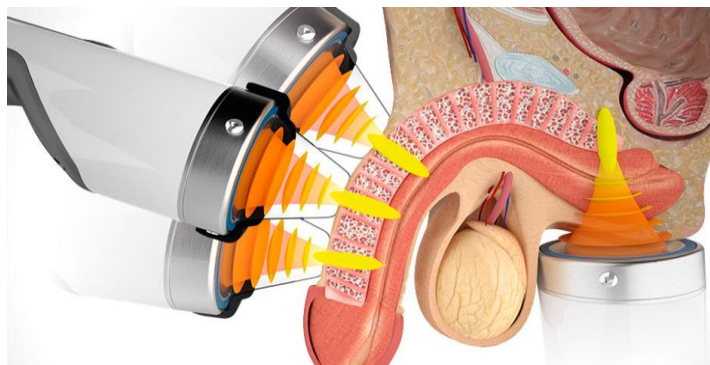


Рис. 5. Ударно-волновая терапия

Ударно-волновая терапия низкой интенсивности остается единственным методом, позволяющим излечить васкулогенные варианты ЭД. В большинстве работ показано, что УВТ улучшает показатели шкалы Международного индекса эректильной функции и ригидности эрекции. УВТ может восстанавливать эректильную функцию даже у пациентов с ЭД тяжелой степени, в случае полной или частичной неэффективности ингибиторов ФДЭ-5, уменьшая потребность в более инвазивном лечении.

Однако, несмотря на тот факт, что УВТ улучшает показатели эректильной функции, описываемые пациентом, некоторые проспективные исследования демонстрируют противоречивые результаты. Поэтому консенсус по лечению ЭД сходится во мнении, что требуется провести дополнительные рандомизируемые контролируемые исследования с длительным периодом наблюдения для подготовки эффективных протоколов лечения. Многие вопросы требуют дальнейшего изучения с оценкой реальной клинической эффективности. Требуют уточнения влияние на конечный результат типа генератора ударных волн (электрогидравлические, электромагнитные, пьезоэлектрические, электропневматические), типа ударных волн (сфокусированные, линейные, частично сфокусированные, несфокусированные), параметров настройки (плотность потока энергии и количество импульсов за сеанс) и протоколов лечения (длительность курса, количество сеансов в неделю, общее число ударных волн, места для аппликации датчика). Тем не менее, на основании доступных публикаций и новых лечебных алгоритмов, пациентам с васкулогенной ЭД можно проводить УВТ после подробного информирования. Ударно-волновая терапия не инвазивна и не имеет значимых побочных эффектов.

Дополнительная терапия ЭД

В качестве дополнительной терапии пациентом с ЭД могут быть предложены лекарства из группы донаторов NO и реактиваторов NO-синтазы, а также гормональная терапия при подтвержденном андрогенном дефиците.

Большинство исследований показало ключевую роль андрогенов в формировании сексуального поведения. При этом гормональный статус существенно влияет не только на мужскую сексуальную функцию, но и на состояние здоровья в целом.

Возрастные нарушения андрогенного статуса могут быть причиной многих сексуальных дисфункций, при этом снижение либидо, потеря сексуальных мотиваций, интереса к сексуальной жизни и активности являются самыми первыми признаками таких нарушений.

Возраст является наиболее важным фактором, ассоциированным с сексуальными дисфункциями. Мужчины достигают пика своей сексуальной активности к 20–25 годам, а далее наблюдается проградентное ее снижение. Возрастное снижение сексуальной активности проявляется пролонгацией времени, необходимого для достижения полной эрекции, снижением эффективности психических и тактильных сексуальных стимулов. Также пролонгируется фаза плато копулятивного цикла, а для поддержания эрекции требуется постоянная прямая генитальная стимуляция во время полового акта. Оргазм и чувство неизбежности эякуляции становятся менее интенсивными. Более быстро развивается детумесценция полового члена и удлиняется рефрактерный период. Объем эякулята снижается.

Последние исследования на животных продемонстрировали, что с возрастом наблюдается снижение количества NOS-содержащих нервных волокон в половом члене, эректильного ответа на апоморфиновую стимуляцию и падение интракавернозного давления. Считается, что указанные изменения могут ассоциироваться с возрастным снижением уровня сывороточного тестостерона. С возрастом в организме мужчины наблюдается целый ряд гормональных и метаболических феноменов, ассоциированных с сексуальными проблемами. Происходит снижение общего и биодоступного тестостерона, изменяется соотношение тестостерона и эстрадиола, увеличивается продукция глобулина, связывающего половые стероиды, снижается частота пульсаций секреции лютеинизирующего гормона, падает сывороточный уровень дигидроэпиандростерона-сульфата и тканевая концентрация 5-альфа-дигидротестостерона в тканях репродуктивной системы. У многих пациентов развивается идиопатический гипогонадотропный или нормогонадотропный гипогонадизм. Возрастной андрогенный дефицит часто приводит к снижению либидо и качеству эрекции, потере ночных и утренних эрекции, снижению

объема эякулята. Доказательством гормональных влияний является то, что гормонозаместительная терапия препаратами тестостерона приводит к быстрому купированию этих состояний. Метаболический синдром, ассоциирующийся с висцеральным ожирением, эндотелиальной дисфункцией, хроническим системным воспалением, оксидативным стрессом, автономной гиперактивностью симпатической нервной системы, нередко дополняет возрастной андрогенный дефицит в патогенезе сексуальных дисфункций.

У пациентов с возрастными нарушениями андрогенного статуса играют роль целый ряд факторов, нарушающих адекватные физиологические процессы эректильной функции. К ним относят: снижение синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы, атеросклеротическое поражение кавернозных артерий, снижение количества гладкомышечных элементов кавернозных тел полового члена, возрастной гипогонадизм.

Снижение синтеза оксида азота (NO) и активности NO-синтазы.

Эрекции полового члена предшествует психогенное или рефлексогенное возбуждение. Оно передается из головного мозга по проводящим путям в спинной мозг и далее к нервным окончаниям пещеристых нервов, находящихся в стенках ветвей одноименных артерий и в трабекулах кавернозных тел полового члена. Эти нервные волокна являются не адренергическими и не холинергическими (NANC-система). NANC-система активирует NO-синтазы, катализирующие образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH эндотелием полового члена. Эндотелиальный NO проникает через мембраны гладкомышечных клеток и активирует в них гуанилатциклазу, приводя к усиленному образованию циклического гуанозин-монофосфата (ц-ГМФ), являющегося мощным релаксантом гладкомышечных клеток (рис. 6).

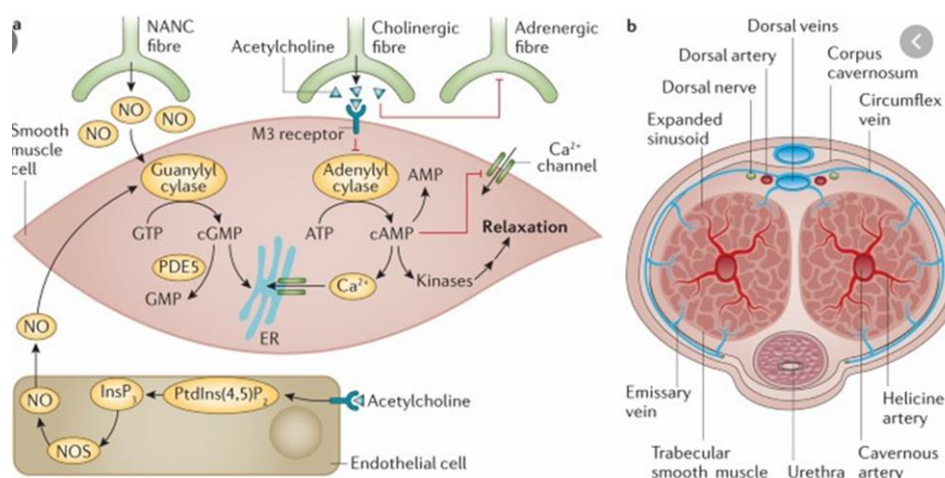


Рис. 6. Молекулярный механизм эрекции

Адекватная функция артериального компонента эрекции сопряжена с сохранностью эндотелиальной функции сосудов полового члена, выработкой

эндотелиального NO и активностью NO-синтаз. Сохранность эндотелия обеспечивает хорошую растяжимость артерий, их просвет и отсутствие атеросклеротических поражений кавернозных артерий. Поэтому ключевая роль в возникновении и поддержании эрекции принадлежит синтезу NO и эндотелиальной функции.

Инсулинорезистентность, гипергликемия, хроническое системное воспаление, низкий уровень сывороточного тестостерона, наблюдаемые при возрастных нарушениях андрогенного статуса, существенно влияют на синтез NO и активность NO-синтаз. Гиперинсулинемия, гликемия и провоспалительные цитокины (интерлейкин 6, фактор некроза опухолей-альфа) способствуют эндотелиальной дисфункции, усилению апоптоза эндотелия и его повреждению. Это приводит к снижению активности NO-синтаз и синтеза NO. Кроме того, у этих пациентов имеет место гиперпродукция асимметричного диметиларгинина (эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы). Хроническое системное воспаление инициирует оксидативный стресс и образование активных форм кислорода, повреждающих эндотелий. Эндотелиальная дисфункция, усиление апоптоза эндотелия и его повреждение приводит к развитию атеросклеротического процесса в кавернозных артериях.

Нарушение соотношения NO/цГМФ может играть важную роль в патогенезе ЭД, поэтому NO может являться фармакологической целью терапии ЭД. Учитывая тот факт, что снижение синтеза оксида азота и активности NO-синтаз играют ключевую роль в развитии эректильной дисфункции, особый интерес представляют лекарственные средства, улучшающие эндотелиальную функцию, модулирующие активность NO-синтазы и повышающие синтез оксида азота (рис. 7).

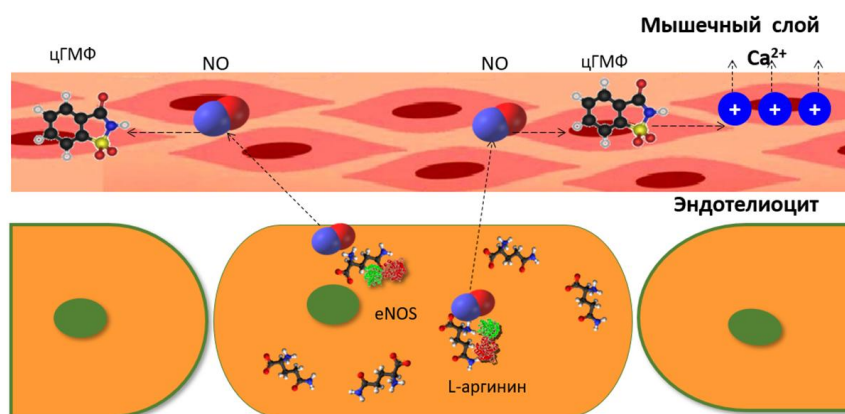


Рис. 7. Эндотелиальная функция (синтез NO) в кавернозной ткани

В этой связи одним из оригинальных направлений лечения ЭД является использование антител к эндотелиальной NO-синтазе, вводимых в малых и сверхмалых дозах, оказывающих модифицирующее влияние на функциональную активность соответствующего антигена. Антитела способны

«экранировать» эндотелиальную NO-синтазу от влияния ее эндогенных ингибиторов (липопротеиды низкой плотности, продукты гликозилирования, фактор некроза опухоли, асимметричный диметиларгинин и др.).

Реализация описанного выше механизма достигается путем применения лекарственного средства «Импаза», созданного на основе антител к эндотелиальной NO-синтазе и оказывающего модифицирующее влияние на функциональную активность соответствующего антигена. Импаза повышает активность эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливает выработку эндотелием сосудов оксида азота при сексуальной стимуляции, увеличивает содержание в гладких миоцитах сосудов и эректильной ткани полового члена циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ), что способствует их расслаблению и увеличению кровенаполнения пещеристых тел. Указанные эффекты обеспечивают достаточную по силе и продолжительности эрекцию. Более того за счет положительного воздействия на центральные механизмы регуляции эректильной функции «Импаза» повышает либидо и удовлетворенность половым актом.

Не менее важными фармакологическими особенностями данного препарата являются: отсутствие привыкания (возможен длительный прием препарата), побочных действий (при использовании по указанным показаниям) и возможность приема совместно с лекарственными средствами для лечения ИБС (нитратами).

Для изучения эффективности и безопасности препарата «Импаза» на фоне возрастных нарушений андрогенного статуса и кардиальной патологии проведено целый ряд исследований. С 2004 года проведено 21 клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности лекарственного средства «Импаза», включившие 586 пациентов с эректильной дисфункцией. Данный препарат показал свою эффективность у всех пациентов с ЭД независимо от ее этиологии и давности с кумулятивной эффективностью 56,2%, в том числе у лиц с сопутствующими заболеваниями различной степени тяжести. В зависимости от выраженности эректильной дисфункции частота приема может варьировать: от 1 таблетки через день до двух приемов по таблетке ежедневно курсом 12 недель. При необходимости курсовую терапию можно повторить через 3–6 месяцев.

Возрастной андрогенный дефицит и гормональная терапия ЭД. Не вызывает сомнений, что снижение половых гормонов с возрастом и развитие андрогенного дефицита будет способствовать развитию всем вышеописанным механизмам эректильной дисфункции.

В присутствии андрогенов регулируется нормальная морфология и функция эндотелия, а также состояние нервных волокон. От уровня

тестостерона зависит активность NO-синтаз и синтез оксида азота. Исследования последних лет позволили выявить роль тестостерона в механизмах вазодилатации, являющихся принципиальными для обеспечения эректильной функции. Тестостерон может активировать эндотелий, стимулировать синтез ц-ГМФ и/или способствовать гиперполяризации нервных волокон, иннервирующих и релаксирующих артерии. Дополнительно рассматривается эндотелий-независимый эффект тестостерона на релаксацию миоцитов, а именно его влияние на внутриклеточную концентрацию кальция и протеин-киназы-С. Низкий уровень тестостерона положительно коррелирует с интенсивностью и тяжестью атеросклеротических процессов.

Уровень сывороточного тестостерона определяет состояние мышечных элементов кавернозной ткани и интенсивность склеротических процессов в ней. Как известно, тестостерон участвует в дифференцировке полипотентных мезенхимальных стволовых клеток. При низких значениях тестостерона стволовая клетка развивается в жировую, при нормальных значениях – в мышечную. Как показано в экспериментальных исследованиях, у кастрированных животных имеет место повышенное отложение клеток жировой ткани как под белочной оболочкой полового члена, так и в трабекулах кавернозной ткани. Это существенно отражается на обеспечении растяжимости эректильной ткани и вено-окклюзионного механизма. Повышение содержания адипоцитов в кавернозной ткани сопровождается секрецией ими адипокинов, поддерживающих местные воспалительные и склеротические процессы.

Учитывая вышеизложенное, пациентам с ЭД и диагностированным клинико-лабораторным гипогонадизмом может назначаться гормональная заместительная терапия препаратами тестостерона различными способами введения (внутримышечно, чрескожно, внутрь). Такая терапия может быть показана пациентам с низким и на нижней границе нормы уровнем тестостерона и нарушением сексуального влечения, эректильной функции и неудовлетворенностью половым актом и общей сексуальной жизнью.

Психосексуальное консультирование и лечение ЭД

При выраженных психических нарушениях можно проводить психосексуальную терапию как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения с целью повышения удовлетворенности пары сексуальными отношениями и улучшения женской сексуальной функции. Психосексуальная терапия требует длительного наблюдения, и ее эффективность может варьировать.

Несмотря на это, рекомендуется проводить психологическую терапию, включая обучение сексуальным навыкам, семейную терапию, психосексуальное обучение и когнитивно-поведенческую терапию (групповой

формат или с парой). Когнитивно-поведенческая терапия направлена на изменение дисфункциональных когнитивных и поведенческих реакций, влияющих на ЭД, и улучшение адаптации к состоянию. Некоторые методики включают выявление триггеров, предшествующих нарушению эрекции, когнитивное реструктурирование дисфункционального стиля мышления, обучение навыкам, направленным на преодоление ЭД и эмоциональных симптомов, а также профилактику рецидива. Учитывая эмпирическую эффективность когнитивно-поведенческой терапии в комбинации с лекарственной терапией ЭД, данный подход выглядит оптимальным. Кроме того, предварительные данные свидетельствуют о положительной роли когнитивной терапии на основе осознанности при ЭД, в том числе по сопутствующим исходам, например удовлетворенности половой жизнью.

Хирургическое лечение ЭД

В настоящее время показаниями для хирургического лечения являются: неадекватный ответ и/или неудовлетворенность от проведенной консервативной терапии, ранее перенесенная хирургия на органах малого таза, предстательной железе (радикальная простатэктомия), ЭД посттравматического генеза, а также тяжелая васкулогенная и нейрогенная ЭД.

Все методы хирургического лечения ЭД можно разделить на несколько групп:

1. Операции по реваскуляризации полового члена: открытые (по методике Virag, Michal, Goldstein, Hauri, Furlow и др.) и эндоваскулярные (рентгенэндоваскулярная селективная баллонная дилатация, ангиопластика, стентирование *a.pudenda interna*)

2. Хирургическая коррекция «венозной утечки»: открытые хирургические вмешательства (резекция глубокой тыльной вены полового члена; перевязка эмиссарных вен; спонгиолиз полового члена; лигирование пубопростатической связки) и эндоваскулярные (рентгенэндоваскулярная окклюзия вен простатического сплетения через глубокую тыльную вену полового члена)

3. Хирургическая коррекция ЭД в сочетании с эректильной деформацией полового члена более 30°: выпрямление полового члена (с укорочением по методу Nesbit, Yachia и др. или с удлинением при рассечении/иссечении белочной оболочки и графтингом) с эндофаллопротезированием.

4. Эндофаллопротезирование.

В настоящее время удельный вес сосудистых операций при хирургическом лечении ЭД невелик. В то же время накопленный опыт операций на артериальных сосудах полового члена с целью реваскуляризации говорит об определенном успехе по улучшению эректильной функции у строго определенной категории пациентов. У молодых пациентов с травмой органов

таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70%. Необходимо подтверждать поражение с помощью фармакологического дуплексного УЗИ полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение кавернозных тел, которое необходимо исключать с помощью динамической кавернозометрии и кавернозографии. В этой связи необходим тщательный отбор пациентов для операций реваскуляризации с целью профилактики тромбоза артериальных анастомозов. Критериями отбора служат: не курящие мужчины возрастом менее 40 лет, без сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии с сердечной недостаточностью. После детального предоперационного обследования из общего числа кандидатов для реваскуляризации может быть отобрано только 2% пациентов.

Наиболее успешными операциями для реваскуляризации полового члена признаны сосудистые анастомозы между *a. epigastrica inferior* и сосудами ПЧ. В первую очередь, это операция реваскуляризации по методике Virag-V (микрососудистый анастомоз между нижней эпигастральной артерией и глубокой веной полового члена с последующей её перевязкой проксимально от артериовенозного анастомоза и наложением соустья между ей и кавернозным телом дистально в области венечной борозды). Второй по эффективности является операция Michal-II: наложение анастомоза между нижней эпигастральной артерией и дорсальной артерией полового члена конец-в-конец.

Основными осложнениями после операций реваскуляризации полового члена является тромбоз сосудистого анастомоза (8–25%) и гиперемия головки.

Одним из направлений коррекции артериальной пенильной недостаточности являются эндоваскулярные операции. Для лечения артериальной пенильной недостаточности после топической диагностики уровня поражения (преимущественно *a. pudenda interna*) на фоне локального атеросклероза могут быть предприняты попытки баллонной дилатации *a. pudenda interna*, ангиопластики и стентирования с использованием рентгенэндоваскулярных методов.

Операции при веноокклюзионных нарушениях подразделяют в зависимости от локализации венозной утечки (проксимальной, дистальной и смешанной). Эффективность открытых операций (лигирование эмиссарных вен полового члена, *v. dorsalis penis*, *v. pudenda externa*, операция спонгиолиза при наличии кавернозо-спонгиозных венозных шунтов, операции а простатическом венозном сплетении) составляет около 30-50%. Поэтому вопрос об эффективности хирургической коррекции венозной утечки остается открытым и неоднозначным. Особенно это касается операций блокирования проксимальных вен полового члена. После этих операций отмечаются ранние

рецидивы ЭД и присутствует неудовлетворенность пациентов после выполненных операций. Прогрессирование ЭД после этих операций обусловлено развитием венозных коллатералей полового члена. Особенно это касается проксимальных и смешанных форм венозной утечки. Учитывая вышеизложенное, Гайдлайн Европейской Ассоциации урологов в настоящее время, не рекомендует проводить сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции, учитывая низкую эффективность при длительном наблюдении.

Стоит отметить, что в настоящее время для лечения проксимальных форм венозной утечки набирается опыт применения рентгенэндоваскулярных методов коррекции путем селективного рентгенэндоваскулярного контрастирования вен проксимального сегмента полового члена, участвующих в патологическом венозном сбросе, с последующей их окклюзии. Обоснованием для применения данного метода лечения веноокклюзионной дисфункции является четкая визуализация патологических вен и возможность их избирательной окклюзии на уровне венозного простатического сплетения с использованием сосудистых спиралей типа Gianturco IMWCE-38-3-4, IMWCE-35-3-5. Зоной доступа для манипуляций на венозной системе полового члена при рентгенэндоваскулярных операциях является *v.dorsalis penis profunda* или трансфеморальный доступ через *v.femoralis*. Использование подобных методик селективного блокирования проксимальных венозных утечек при ЭД позволяет, по мнению авторов, избежать на какое-то время эндофаллопротезирования. Отбор пациентов для рентгенэндоваскулярных операций на проксимальных венозных коллекторах требует исключения пациентов с выраженной артериальной недостаточностью, у которых при недостаточном артериальном кровоснабжении может наблюдаться венозная утечка вследствие неполного сдавления вен полового члена.

Одной из возможных причин ЭД является эректильная деформация полового члена, делающая невозможной введение и фрикционные движения полового члена во время полового акта. Фибропластические изменения в белочной оболочке, лежащие в основе данного заболевания, приводят к деформации полового члена в состоянии тумесценции с возможным его искривлением либо в дорсовентральном направлении, либо латеральном. В связи с этим одним из радикальных способов коррекции ЭД вследствие эректильной деформации является хирургическое лечение. Показанием к оперативному лечению при эректильной деформации, в том числе и при болезни Пейрони, является угол деформации полового члена в состоянии тумесценции более $> 30^\circ$ и длина полового члена не менее 10 см. В настоящий момент общепризнанными методами коррекции являются укорачивающие (Nesbit, Yachia) и удлиняющие операции (иссечение белочной оболочки

с фибропластической бляшкой и замещение дефекта графтами - графтинг). Для этого используются различные виды графтов: аутографты (большая подкожная вена бедра, слизистая щеки), гомографты (трупная твердая мозговая оболочка и перикард), биоксенографты (бычий перикард) и синтетические. Наиболее частыми осложнениями после коррекции эректильной деформации являются: изменение длины и формы полового члена, рубцово-склеротические изменения в области графтов, которые могут еще больше вызывать эректильную деформацию.

Имплантация пенильных протезов (эндофаллопротезирование).

В настоящее время данный вид операций относится к наиболее распространенным методам хирургического лечения ЭД в современной урологической практике. Около 30–32% случаев органической ЭД являются показаниями для эндофаллопротезирования, которое может выполняться в широком возрастном диапазоне при условии тщательного предоперационного обследования и правильном выборе модели эндофаллопротеза.

Хирургическая имплантация пенильных протезов показана пациентам, которые не подходят для лекарственной терапии или предпочитают радикальное лечение, а также при неэффективности консервативной терапии. В метаанализе, посвященном причинам и длительности симптомов перед установкой протезов, показано, что в большинстве случаев у пациентов была органическая причина ЭД, чаще всего вследствие поражения сосудов, сахарного диабета, операций или травм. Основными лидирующими этиологическими факторами был сахарный диабет, операции на предстательной железе и болезнь Пейрони. Средняя длительность ЭД до установки протезов составила 3–6 лет.

Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие, мягкие гибкие, механические, «скрываемые») и надувные (двух- или трехкомпонентные). Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции. Полужесткие протезы позволяют получить ригидный половой член, который можно вручную расположить в эрегированном состоянии или состоянии покоя, их легко устанавливать и использовать. Недостатки включают отсутствие естественной эрекции, заметность, уменьшение длины и ширины полового члена. Многообразие лицензионных эндофаллопротезов представлено в таблице 3.

Таблица 3. – Виды лицензионных пенильных протезов

Полужесткие протезы	Надувные протезы	
	Двухкомпонентные	Трехкомпонентные
Tactra™ [Boston Scientific]	AMS Ambicor™ [Boston Scientific]	AMS 700 CX™ [Boston Scientific]

Полужесткие протезы	Надувные протезы	
	Двухкомпонентные	Трехкомпонентные
Spectra™ [AMS]		AMS 700 LGX™ [Boston Scientific]
Genesis™ [Mentor]		AMS 700 CXR™ [Boston Scientific]
Tube™ [Promedon]		Titan™ [Coloplast]
ZSI 100™ [Zephyr]		Titan OTR NB™ [Coloplast]
Virilis II™ [Subrini]		Titan Zero Degree™
		ZSI 475™ [Zephyr]

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный. Пено-скротальный доступ обеспечивает хорошую визуализацию, позволяет при необходимости подойти к проксимальной части ножек полового члена, избегая повреждения дорзальных нервов, и установить помпу под контролем зрения. Однако при этом доступе резервуар располагают в позадилонном пространстве вслепую, что может быть затруднительным у больных с операциями на органах малого таза в анамнезе (в основном после радикальной цистэктомии) или требует отдельного разреза для установки помпы под контролем зрения. В систематическом метаанализе не выявлено различий между двумя хирургическими подходами по удовлетворенности и частоте осложнений. Авторы пришли к выводу, что хирург должен освоить оба метода и выбирать в сложных случаях оптимальный доступ. Повторные операции уступают по эффективности и технически сложнее. Вне зависимости от показаний при правильном консультировании имплантация пенильных протезов дает одни из самых высоких показателей удовлетворенности (92–100% у пациентов и 91–95% у партнерш) среди всех методов лечения ЭД.

Примером современного гибкого (скрываемого) протеза может служить Tactra™ – полуригидный протез нового поколения от Boston Scientific, который характеризуется увеличенной долговечностью, оптимальной ригидностью и улучшенным комфортом в неактивном состоянии (рис. 8).



Рис. 8. Полуригидный протез Tactra™ (Boston Scientific)

Tactra™ содержит в себе нитиноловый сердечник и двухслойную силиконовую оболочку. Двухслойная силиконовая оболочка создает аутентичные, естественные ощущения, а динамический нитиноловый сердечник обеспечивает оптимальную жесткость, долговечность и маскировку. Подвижная гибкая зона обеспечивает оптимальную скрытность, когда устройство не используется. Цилиндры Tactra™ подвергаются циклическому изгибу от 0 до 90 ° в течение 100000 рабочих циклов без механических повреждений, что эквивалентно удвоенному ожидаемому сроку службы устройства, составляющему 10 лет.

Установка этой модели протезов осуществляется пеноскратальным или субкоронарным доступом. Лазерная маркировка на цилиндрах помогает правильно измерить их длину и в ходе операции хирург просто обрезает цилиндры до необходимой длины соответственно кавернозным телам пациента.

Установка полужестких протезов может быть оптимальным выбором для пациентов с выраженной сопутствующей патологией, когда операция должна быть проведена с минимальной травмой (тяжелый сахарный диабет, после спинальной травмы, у колостомированных больных), а также для пациентов, которым трудно выполнять точные движения руками (кистью) (после спинальной травмы, при ревматоидном артрите, контрактуре кисти, отсутствии (травматическом) фаланги или целого пальца на руке).

В целом удовлетворенность пациентов от имплантации полужестких протезов составляет 86,4–90,4%.

Ощущение естественной эрекции максимально достигается путем имплантации надувных трехкомпонентных протезов. Трехкомпонентные гидравлические фаллопротезы состоят из трех компонентов, соединенных трубками: резервуар, 2 цилиндра и помпа. Резервуар имплантируют под мышцы передней брюшной стенки и заполняют стерильным физиологическим раствором. Цилиндры имплантируют в кавернозные тела. Помпу располагают в мошонке между яичками. Данный тип эндофаллопротезов признан специалистами "золотым стандартом" в имплантационной хирургии при эректильной дисфункции.

Примером трехкомпонентного гидравлического фаллопротеза может служить протез серии AMS 700 – система из силиконового эластомера (рис. 9).

Устройство имитирует нормальную эрекцию за счёт наполнения и сжатия цилиндров, находящихся в кавернозных телах полового члена. Накачивание фаллопротеза производится легким нажатием на миниатюрную помпу, находящуюся в мошонке. Сжатие фаллопротеза обеспечивается однократным нажатием на кнопку на помпе. Протез AMS 700 состоит из трёх соединённых между собой компонентов: цилиндров, помпы и резервуара. Эти компоненты соединены между собой защищёнными от перегиба трубками.



Рис. 9. Трехкомпонентный гидравлический фаллопротез AMS 700 LGX IZ

Цилиндры AMS 700 имплантируются в кавернозные тела полового члена, резервуар - в превезикальное пространство. Цилиндры AMS в скачанном состоянии практически не заметны и не пальпируются, в то время как в накачанном состоянии обеспечивают эффективное заполнение объема кавернозных тел и плотную, наиболее приближенную к естественной, натуральной, эрекцию. Цилиндры имеют составное трёхслойное строение, имитирующее естественную анатомию кавернозных тел: внутренний цилиндр и внешний цилиндры изготовлены из силикона разных характеристик, что позволяет обеспечить для пациента превосходную функциональность одновременно с мягкостью и комфортностью в скачанном состоянии. Срединный цилиндр изготовлен из специального эластичного текстиля, повышающего прочность изделия и обеспечивающего необходимое растяжение при накачивании. Такая конструкция обеспечивает контролируемое увеличение цилиндра в диаметре с 12 мм до 18 мм у всех моделей серии AMS 700 и увеличение цилиндров в длину до 20% для моделей AMS 700 LGX и AMS 700 LGX IZ. Общая удовлетворенность результатом имплантации AMS 700 со стороны пациентов и их половых партнеров составляет 92% и 96% соответственно (F. Montorsi et al., 2000).

Осложнения имплантации протезов полового члена делятся на два вида: механические и инфекционные. Механические повреждения в течение 5 лет встречаются менее чем в 5% случаев. Аккуратная хирургическая техника и адекватная антибиотикопрофилактика против грамположительных и грамотрицательных бактерий позволяют снизить риск развития инфицирования при первичной имплантации у больных группы низкого риска в клиниках с большим потоком пациентов до 2–3%. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики или протезов с гидрофильным покрытием. Для снижения риска инфицирования можно использовать протезы с покрытием и тщательно соблюдать хирургическую технику во избежание длительных манипуляций и минимизации контакта с кожей (бесконтактная техника). Так

с целью снижения инфекционных осложнений были разработаны протезы с антибактериальным покрытием. Трехкомпонентные фаллопротезы серии AMS 700 LGX IZ имеют антибактериальное покрытие InhibiZone, которое представляет собой комбинацию антибактериальных препаратов рифампина и миноциклина, импрегнированных в поверхность протеза, что обеспечивает устойчивую зону подавления микробного роста вокруг имплантата. Это техническое решение позволило снизить инфекционные осложнения у пациентов с сахарным диабетом с 8% до 1,8%, а у лиц, не страдающих сахарным диабетом с 3% до 0%.

С целью снижения инфекционных осложнений можно использовать также продленную антибактериальную профилактику (>24 часов), подстригание волос ножницами и обработку кожи спиртовым раствором хлоргексидина. Следует отметить, что в течение последних десятилетий риск инфицирования пенильных протезов снизился за счет улучшения конструкции и накопления опыта.

Группа высокого риска инфекционных осложнений включает пациентов, которым проводят повторные операции, больных с нарушением иммунитета (иммуносупрессией, сахарным диабетом, повреждением спинного мозга) или фиброзом кавернозных тел. В крупном анализе базы данных показано, что сахарный диабет является фактором риска инфицирования пенильных протезов. Это подчеркивает необходимость отбора пациентов, а также изучения того, снижает ли оптимизация уровня гликемии перед операцией риск инфицирования.

При инфекции необходимо удалить протезы и провести антибиотикотерапию. В качестве альтернативы описано удаление протезов с одновременной имплантацией новых протезов после обильного промывания лекарственными растворами. Эффективность такого подхода превышает 80%. В настоящее время невозможно дать убедительных рекомендаций по тактике после удаления протезов. Ревизию в большинстве случаев проводят при механических поломках или сочетании эрозии и инфекции. Хорошие функциональные результаты после ревизии достигаются у 93% больных.

Кроме инфицирования и механической поломки, в 1–6% может развиваться эрозия латеральной поверхности дистальной части кавернозных тел, уретры, головки или других структур. У 1,5% пациентов развиваются ишемия и некроз головки. Факторы риска серьезных осложнений включают выраженные сосудистые нарушения, например при сахарном диабете, или одновременную операцию по удлинению полового члена.

Стоит отметить, что психосексуальное консультирование пациентов и их партнеров после имплантации протезов способствует улучшению сексуальной активности и функции.

Список литературы

1. Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции / под общ. ред. Д. Г. Курбатова. – М. : МЕДПРАКТИКА-М, 2017. – 256 с.
2. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: A trade-off network meta-analysis / L. Chen [et al.] // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68, № 4. – P. 674–680.
3. The safety and efficacy of Avanafil, a new generation PDE5i: Comprehensive review and meta-analysis / G. Corona [et al.] // Expert Opin. on Drug Saf. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 237–247.
4. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [Electronic resource] / A. Salonia [et al.] ; Eur. Assoc. of Urology. – 2021. – Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Sexual-and-Reproductive-Health-2021>. – Date of access: 30.08.2021.
5. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction / C. Gratzke [et al.] // J. of Sex. Med. – 2010. – Vol. 7, № 1, pt. 2. – P. 445–475.
6. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction: Recommendations From the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015) / K. Hatzimouratidis [et al.] // J. of Sex. Med. – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 465–488.
7. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis / J. Yuan [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63, № 5. – P. 902–912.

Учебное издание

Ниткин Дмитрий Михайлович

ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20.06.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,13. Уч.- изд. л. 1,75. Тираж 120 экз. Заказ 116.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.