

# ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

*С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк*

**Кафедра терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ**

Область мужского здоровья в настоящее время является одной из самых развивающихся в медицине. С увеличением продолжительности жизни мужчин огромное значение приобретает качество жизни в таком возрасте не только для самих мужчин и их родственников, но и для общества, в котором они останутся активными или превратятся в немощных стариков.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приблизительно каждый пятый мужчина на планете имеет ту или иную форму эректильной дисфункции [27]. Мировые ассоциации урологов понимают под термином «эректильная дисфункция» – неспособность поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности, в том случае, если эти расстройства продолжают как минимум в течение трех месяцев [45, 49].

После 21 года она встречается у 10 % мужчин, а после 60 лет – у 30 % и более. Существуют данные, согласно которым только 20 % мужчин, страдающих эректильной дисфункцией, обращаются за медицинской помощью и только чуть более 30 % из них получают лечение. Остальные не считают эректильную дисфункцию болезнью, а воспринимают ее как нормальное проявление старения, следствие стрессов и усталости. Таким образом, более 75 % мужчин не обращается с этой проблемой к врачу, а неэффективное самолечение приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания [27].

Нельзя не отметить, что часто эректильная дисфункция является проявлением многих серьезных хронических заболеваний (сахарный диабет, атеросклероз, инсульт, рассеянный склероз), поэтому для решения этой проблемы необходимо комплексное обследование мужчины и лечение с привлечением многих специалистов [22, 36, 45].

По данным ВОЗ, сахарный диабет (СД) является чрезвычайно распространенным заболеванием и число больных прогрессивно растет. При этом в структуре половых нарушений на долю пациентов с СД как типа 1, так и 2 (СД 1, СД 2) приходится более 40 % случаев, то есть практически каждый второй пациент,

страдающий нарушением половой функции, – пациент с СД [4, 17, 23].

В ходе проведенного в 1994 г. многолетнего Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) показано, что СД является одним из основных факторов риска развития эректильной дисфункции (ЭД) [41]. ЭД встречается у 35–75 % мужчин, страдающих СД (Feldman, 1994). [34] В исследовании Brunner и соавт. (1995) ЭД выявлялась у 49 % мужчин больных СД 1, в то время как среди мужчин с СД 2 этот показатель достигал 89,2 % [29]. В подобном исследовании Bancroft и соавт. (1996) тот же показатель составил 35–59 % [26].

Hackett и соавт. (1995) при обследовании мужчин с СД в 10 разных диабетологических центрах выявили легкие расстройства эректильной функции в 53 % случаев, а расстройства средней и тяжелой степени – в 39 % случаев. В контрольной группе пациентов без СД эти показатели были достоверно ниже и составили 26 и 5 % соответственно. Риск возникновения ЭД при СД в 3 раза выше, чем в здоровой популяции [37]. В своем исследовании Vasco и соавт. (2002) показали, что, по данным регрессионного анализа, мужчины с СД типа 1 и 2 в сравнении с мужчинами без диабета имели достоверно более высокий риск развития ЭД (3,0 для мужчин с СД 1 и 1,3 для мужчин с СД 2) [25].

Более чем у 50 % больных СД ЭД возникает в первые 10 лет болезни. При этом в ряде случаев ЭД является первым выраженным клиническим проявлением СД 2 у пожилых мужчин [46].

По данным Эндокринологического научно-го центра Российской академии медицинских наук (ЭНЦ РАМН), среди больных, обращающихся по поводу ЭД как единственного заболевания, при обследовании СД впервые выявляется более чем в 10 % случаев [3]. При СД отмечается значительное «омоложение» ЭД. Так, если в основной популяции возраст начала половых нарушений приходится на 40 лет и старше, то в группе пациентов с СД нарушения половой функции нередко встречаются уже

в 25 лет. Среди пациентов с СД отмечается не только более раннее начало ЭД, но и большая ее распространенность. Если у больных в возрасте до 30 лет ЭД встречается в 9–15 % случаев, в возрасте от 30 до 60 лет – более чем в 55 % случаев, то в возрасте старше 70 лет ЭД страдают до 95 % больных СД [3, 6].

Частота развития ЭД находится в прямой зависимости не только от возраста больного, но и от длительности СД: распространенность ЭД увеличивалась от 56 % для мужчин с длительностью СД менее 5 лет до 72 % для мужчин с длительностью СД более 20 лет [9].

Длительность СД также коррелирует со степенью тяжести ЭД: число пациентов с тяжелой степенью ЭД увеличивается от 30,8 % для мужчин с длительностью СД менее 5 лет до 72,2 % для мужчин с длительностью СД более 20 лет [4, 6, 9].

Развитие ЭД связано также со степенью длительной компенсации СД (уровнем гликированного гемоглобина). Кроме того, выявлена взаимосвязь между развитием ЭД и наличием сопутствующих СД заболеваний или осложнений, а также проводимой терапией [4, 6, 19].

При изучении связи развития ЭД и поздних осложнений сахарного диабета было отмечено, что ЭД выявлялась у 34 % больных без поздних осложнений СД и у 73 % больных с наличием нефропатии или ретинопатии. ЭД может также быть ранним косвенным признаком возникновения и прогрессирования атеросклероза и ишемической болезни сердца при СД.

В исследовании, посвященном изучению ЭД как фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС), было показано, что большое число пациентов с ангиографически зарегистрированной патологией коронарных артерий имеет ЭД и что она является очевидным признаком коронарной патологии почти в 70 % случаев. В ряде исследований отмечена значимость ЭД как первого симптома диабетической нейропатии. Отмечается более частая обращаемость по поводу ЭД, чем по поводу других ранних проявлений нейропатии у больных СД. Результаты зарубежных исследователей сопоставимы с данными, полученными при обследовании больных СД 1 и 2 в Российской Федерации. Так, по данным ЭНЦ РАМН распространенность ЭД среди больных СД 1 и 2 составляет 38,7 и 66,2 %, соответственно, превышая таковую среди мужчин без диабета более чем в 3 раза.

В исследовании были также получены результаты, показывающие взаимосвязь ЭД и характера течения СД. Так, показатели HbA1c у больных с ЭД и СД были достоверно выше, чем таковые у пациентов без ЭД, то есть показатели компенсации СД у больных с ЭД были хуже [4, 7, 9, 19].

Эректильная дисфункция у больных СД обусловлена органическими и/или психогенными причинами.

Этиология ЭД при СД является многофакторной – расстройства эндокринной системы, сосудистые нарушения, декомпенсация диабета, нейропатия и психогенные факторы. Кроме того, как приводить к нарушению эрекции, так и усугублять ее течение могут лекарственные препараты, используемые пациентами с СД [17, 19, 23, 24].

Многочисленными исследователями было доказано, что даже на начальных стадиях СД основной причиной развития ЭД является диабетическая нейропатия и микроангиопатия, в основе которых на одном из первых мест находится нарушение углеводного обмена. Так, у мужчин с признаками периферической нейропатии ЭД обнаруживается чаще, чем у больных СД без нейропатии. На ранних стадиях нейропатии единственной жалобой может являться ощущение холода в области головки полового члена, что называется «синдромом холодной головки полового члена». Кроме того, у мужчин, больных СД, отмечается повышение адренергического тонуса и дисфункция парасимпатического звена вегетативной нервной системы. У многих больных СД и ЭД выявляются патологические результаты тестов на локальную тактильную и вибрационную чувствительность. Часто у больных СД наряду с нейрогенным имеется и васкулогенный фактор развития ЭД [4, 17, 19, 23, 24].

В ряде исследований зарубежных авторов артериальная недостаточность кавернозных тел выявлялась у 50 % больных СД: в 15 % случаев в изолированном виде, а в 30 % случаев вместе с венозной недостаточностью [40]. При этом частота васкулогенной формы ЭД у больных СД увеличивается с возрастом [48]. У ряда больных СД имеются признаки веноокклюзионной недостаточности [40]. При СД происходит нарушение пенильной микроциркуляции, поражаются нервные окончания полового члена. Повреждаются гладкомышечные клетки, составляющие эректильную ткань.

Однако в противоположность этому в исследовании El-Sakka и соавт. (2003) не было выявлено существенной статистической ассоциации между наличием СД 2 и конечно-диастолической скоростью кровотока в пенильных артериях, а также индексом резистентности – показателями, характеризующими нарушения в венозной системе полового члена [33].

У ряда больных СД ЭД может быть обусловлена местными патологическими изменениями в кавернозных телах, которые во многом сходны с проявлениями диабетической микроангиопатии [39].

Кроме нейрогенной и васкулогенной форм ЭД у больных СД широко распространена ее эндокринная форма [1, 2, 17, 24, 31]. В последние годы раскрыта роль андрогенов в возникновении эрекции: обнаружено, что NO-синтетаза – фермент, ответственный за синтез оксида азота, является андрогензависимым [2]. Дополнительным указанием на андрогензависимость NO-синтетазы является обнаружение рецепторов к андрогенам в нервных клетках тазовых парасимпатических ганглий, в которых происходит синтез NO и вазоактивного интестинального пептида (ВИП), а также стимуляция синтеза NO в ганглиях под влиянием андрогенов. При этом гипогонадизм является частым симптомом у больных СД [17, 23]. Причины снижения уровня тестостерона у мужчин с СД различны. Таковыми причинами могут быть избыточная масса тела или ожирение, а также возрастное снижение секреции тестостерона [3, 6].

У большинства больных СД психогенные факторы сопутствуют органическим в развитии половых расстройств. По данным исследований, психогенный компонент являлся единственной причиной ЭД у 11 % обследованных мужчин с СД и сопутствующей причиной – у 17 % больных [17]. Предположить психогенный характер ЭД следует у пациентов со «стажем» сахарного диабета менее одного года, у которых отсутствуют осложнения, такие как диабетическая полинейропатия, микро- и макроангиопатия, могущие привести к нарушению эрекции [1]. Все психологические проблемы способствуют утяжелению ЭД, вызванной органическими расстройствами, а также приводят к уменьшению психогенной мотивации эректильной функции. Однако зачастую ЭД остается долгое время не выявленной вследствие того, что пациенты часто не предъявляют

врачам соответствующих жалоб [1, 17]. Несмотря на регулярное наблюдение в диабетологических клиниках, только 30–35 % пациентов обсуждали проблему эректильной дисфункции с их лечащим врачом. Также имеет место недостаточно активный распрос пациентов со стороны врачей, несмотря на то, что данные расстройства являются широко распространенными среди больных СД. В большинстве случаев возникновение эректильной дисфункции связано с несколькими причинами. Воздействия на каждую из них является залогом успешного лечения и улучшения качества жизни мужчины.

Диагностика эректильной дисфункции начинается с беседы с пациентом и сбора подробной истории развития заболевания. Необходимо оценить начало болезни, длительность течения и предрасполагающие факторы. Для точного количественного определения степени снижения эрекции используются различные анкеты и опросники. Часто прибегают к беседе с половым партнером [4, 17].

Вторым этапом является комплексное обследование мужчины.

При осмотре наружных половых органов следует обратить внимание на характер оволосения лобка, отметить наличие или отсутствие крайней плоти, острого или хронического воспаления (баланит, баланопостит), рубцевания крайней плоти (фимоз), искривление полового члена, болезнь Пейрони, аномалии развития.

Определение вибрационной чувствительности проводится на большом пальце стопы, а температурной – на голени. С целью выявления нейропатии также рекомендуется проводить оценку температурной, тактильной и вибрационной чувствительностей полового члена (метод Калинченко-Роживанова) [4]. Вибрационная чувствительность определяется с использованием камертона 128 С (основание камертона располагается на дорзальной стороне полового члена в области перехода головки на ствол), тактильная – с использованием микрофиламент 9 г. и температурная – с использованием устройства «Thio-Term» производства фирмы «ASTA Medica AG». Тактильная и температурная чувствительности определяются на дорзальной и боковых поверхностях полового члена. Снижение вибрационной, температурной и тактильной чувствительностей полового члена свидетельствует о наличии нейропатии. Для общей оценки проявлений нейропатии используют шкалу NDS по Янгу.

Выделяют следующие урологические проявления нейропатии: симптом «холодной головки полового члена»; снижение яркости оргазма; отсутствие семяизвержения при сохранении оргазма; постепенное прогрессивное ухудшение напряжения полового члена; удлинение времени прелюдий [4, 17].

Гормональный статус включает определение уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, эстрадиола, пролактина, секс-стероид связывающего глобулина, ТТГ, липидный спектр крови. При наличии гормональных нарушений необходима их коррекция. А также необходима консультация окулиста для оценки состояния сосудов глазного дна.

Подробно выясняется наличие хронических заболеваний и группы постоянно принимаемых препаратов.

Проводятся функциональные исследования: УЗДГ сосудов полового члена [21], мониторинг ночных спонтанных эреций, Viagra-тест, интракавернозное введение вазоактивных препаратов.

В зависимости от состояния пациента могут быть назначены дополнительные, более сложные исследования (кавернозометрия, кавернозография, радиоизотопная фаллосцинтиграфия, нейрофизиологические исследования).

Таким образом, современные методы диагностики при использовании достаточного объема исследований позволяют с высокой точностью определить причину нарушения эрекции.

Лечение эректильной дисфункции должно быть комплексным и патогенетическим (направленным на причину возникновения). При правильно подобранном лечении удается помочь 95 % пациентов [11, 17]. При выявлении хронического заболевания в первую очередь необходимо его лечение. При психогенной и смешанной эректильной дисфункции начинают с нормализации психоэмоционального фона и применения стимулирующих средств. У больных со значительными психологическими проблемами может быть применена психосексуальная терапия как отдельно, так и в комплексе с лекарственными препаратами.

В настоящее время выбор средств для лечения эректильной дисфункции достаточно велик, в результате чего каждому пациенту с нарушением эрекции возможно подобрать лечение, начиная от медикаментозных и заканчивая, в случае их неэффективности, хирургическими методами лечения. Таким образом,

неизлечимых форм эректильной дисфункции в настоящее время нет.

Поскольку пациенты с СД представляют особую группу в связи с наличием специфических осложнений СД, таких как диабетическая полинейропатия, диабетическая ангиопатия и диабетическая хайропатия (поражение суставов, нередко со значительным ограничением их подвижности), выбор средств для лечения эректильной дисфункции должен быть сделан с особой осторожностью. У пациентов с СД, предпочтение следует отдавать медикаментозным методам лечения ЭД.

Медикаментозная терапия ЭД подразумевает лечение ингибиторами фосфодиэстеразы (ФДЭ), интракавернозными инъекциями, средствами разных групп, а также патогенетическую терапию основного заболевания [2, 12, 13, 14, 17]. Основные пероральные препараты для лечения ЭД можно разделить на три группы: ингибиторы ФДЭ5; пероральные блокаторы  $\alpha 2$ -адренорецепторов; тонизирующие, общеукрепляющие и гомеопатические средства. Эффективность антагонистов  $\alpha 2$ -адренорецепторов, по данным ряда рандомизированных исследований, незначительно превышает эффект плацебо и, по некоторым оценкам, составляет не более 30 % [9]. Не проводятся серьезные клинические исследования тонизирующих, общеукрепляющих и гомеопатических препаратов.

Ингибиторы ФДЭ5: расслабление гладкой мускулатуры сосудов пещеристых тел во время эрекции зависит от обеспечения выхода ионов кальция из гладкомышечных клеток. Этот процесс преимущественно регулируется окисью азота, которая активирует фермент гуанилатциклазу (ГЦ). Фермент ГЦ в свою очередь увеличивает синтез вторичного посредника – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), и он способствует утечке ионов кальция из пещеристых гладкомышечных клеток. Все это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры, усиливает приток крови в пещеристые тела и, таким образом, помогает достижению и поддержанию эрекции полового члена. Фермент ФДЭ5 разрушает цГМФ, приводя к сокращению гладкой мускулатуры полового члена. Следовательно, ингибирование этого фермента повышает содержание цГМФ и, следовательно, облегчает возникновение эрекции. Характерная особенность ингибиторов ФДЭ5 заключается в том, что все они действуют только в ответ на естественную сексуальную стимуляцию [13].

Революционным событием в сфере лечения эректильной дисфункции стало появление в 1996 г. препарата силденафила цитрат, получившего известность под торговым названием «Виагра» [38]. Данный препарат, принимаемый внутрь в виде таблеток, повысил эффективность лечения и дал возможность врачам общей практики помогать пациентам с ЭД. Необходима индивидуально подобранная доза (25–100 мг) за один час до предполагаемого сексуального контакта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч. Рекомендуемая доза – 50 мг. Ее принимают при необходимости примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности не чаще одного раза в день. В зависимости от эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Для снижения психотравмирующего воздействия синдрома тревожного ожидания сексуальной неудачи начинать терапию силденафилом цитратом лучше с дозы 100 мг с постепенным последующим ее снижением до 50 или 25 мг. Эффективность препарата достигает при ЭД различной этиологии 60–85 % (Goldstein I., et al., 1998; Morales A., et al., 1998). При развитии ЭД у мужчин-гипертоников, по данным Martinez Jabaloyas J. M., et al. (2002), силденафил оказался эффективен у 59,2 % из 103 пациентов (в 75 % случаев психогенной ЭД и в 50,7 % случаев органической ЭД). При проведении стрессэхокардиографии у 105 пациентов (средний возраст 66 лет) с ЭД и доказанной или подозреваемой ишемической болезнью сердца на фоне терапии силденафилом частота пульса, при которой развивалась ишемия, и выраженность аномалий движения стенки левого желудочка не отличались от соответствующих показателей в группе контроля (Arruda Olson A. M., et al., 2002). Эффективность силденафила цитрата (Виагры) изучалась более чем в 20 клинических испытаниях, которые проводились во многих странах мира и охватили более 4000 мужчин в возрасте от 19 до 87 лет. В исследованиях, проведенных в США, был подтвержден выраженный эффект силденафила у больных ЭД и диабетом. В июле 2002 г. в Великобритании и других странах Европы завершено исследование силденафила у мужчин с СД 2, в котором также установлена выраженная его эффективность по сравнению с плацебо. Исследователи отмечают тот факт, что силденафил улучшал эрекцию

даже при неадекватном контроле гликемии и наличии нескольких хронических осложнений диабета [43].

Побочные эффекты (головная боль, прилив крови к лицу, диспепсия, заложенность носа, изменения зрения) связаны с блокированием фосфодиэстеразы различных типов в сосудах; они наблюдаются редко, как правило, мало выражены и преходящи. Противопоказание к применению силденафила – одновременный прием нитратов. С осторожностью препарат используют при наличии анатомических деформаций полового члена, заболеваний, способствующих возникновению приапизма (например, серповидноклеточной анемии, лейкоза) или сопровождающихся повышенной кровоточивостью. Следует помнить, что сексуальная активность сама по себе чревата некоторым риском сердечно-сосудистых осложнений, поэтому перед назначением препаратов, относящихся к классу ингибиторов ФДЭ5, у мужчин необходимо оценить состояние сердечно-сосудистой системы и возможную физическую активность.

Нельзя проводить лечение ЭД у больных, которым противопоказана сексуальная активность: в первые 3 месяца после перенесенного инфаркта или инсульта; при нестабильной стенокардии или стенокардии, возникающей во время полового акта; тяжелой сердечной недостаточности, развившейся в течение последних 6 месяцев; неконтролируемом нарушении сердечного ритма; артериальной гипотензии ниже 90/50 мм рт. ст. или неконтролируемой артериальной гипертензии [13, 18, 43]. Относительным противопоказанием к сексуальной активности является наличие у пациента диабетической пролиферативной ретинопатии с кровоизлияниями на глазном дне, поскольку физическая нагрузка сама по себе может привести к ухудшению состояния глазного дна. Абсолютным противопоказанием к назначению силденафила цитрата является прием нитратов или донаторов окиси азота в какой-либо форме — перорально, в аэрозоле или в виде инъекций, поскольку механизм действия силденафила цитрата включает метаболический путь окись азота — цГМФ, и было замечено, что препарат может усиливать гипотензивное действие нитратов.

Однако многие мужчины, особенно с тяжелой формой ЭД, диабетом, артериальной гипертензией, и пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию, не удовлетворены в полной

мере существующим лечением. Кроме того, эффект силденафила зависит от приема пищи и алкоголя, нередко являющихся сексуальными составляющими, что создает определенные проблемы с планированием полового акта. Эти обстоятельства приводят к тому, что в среднем только 50 % пациентов, принимающих силденафил, намерены продолжать лечение [18].

В последние годы стали доступны такие препараты из группы ингибиторов ФДЭ5, как тадалафил (Сиалис) и варденафила гидрохлорид («Левитра»).

В отличие от силденафила тадалафил имеет длительный период полувыведения (17,5 ч), и его фармакокинетика не зависит от приема пищи и алкоголя. Таким образом, длительность действия тадалафила (36 ч) позволяет спокойнее относиться к так называемому планированию полового акта и сохранить спонтанность и романтичность сексуальных отношений. Однако последние проведенные исследования показывают, что только 13 % опрошенных пациентов с ЭД заинтересованы в длительности действия препаратов и в основном интересуются надежностью (40 %) и безопасностью (40 %) получаемой терапии. Кроме этого, у некоторых пациентов, принимающих тадалафил, отмечаются такие побочные эффекты, как боль в спине, и у части из них эти проявления продолжают столько, сколько действует препарат. Сиалис выпускается в одной дозировке (20 мг), что создает определенные проблемы с коррекцией проводимой терапии в зависимости от эффективности и переносимости препарата [28, 32].

Определенное количество больных, неудовлетворенных предшествующим лечением ЭД, так же как и большое число пациентов с недиагностированными и нелечеными нарушениями эрекции, нуждаются в новом, более эффективном препарате. Всем требованиям среди существующих препаратов в наибольшей степени отвечает препарат «Левитра» (варденафила гидрохлорид) – новый, высокоэффективный и наиболее мощный ингибитор ФДЭ5. Варденафил в отношении влияния на ФДЭ5 сильнее силденафила более чем в 10 раз. Варденафил оказывает меньшее по сравнению с силденафилом влияние на светоощущение и меньшее по сравнению с силденафилом и тадалафилом влияние на сперматогенез [18, 35]. Варденафил быстро всасывается, максимальный уровень концентрации препарата в плазме крови достигается

в среднем через 30 мин после перорального приема. Длительность действия препарата «Левитра» 4–5 ч, что достаточно для проведения полноценного полового акта, и при этом не происходит накопления препарата в организме человека. Это является принципиальным отличием от тадалафила, значительная длительность периода полувыведения которого является причиной нежелательных эффектов при ежедневном приеме. На эффективность препарата не влияет прием пищи и алкоголя. Проведенные клинические исследования показали, что варденафил является высокоэффективным (85–89 %) и безопасным препаратом в лечении ЭД. Более мощное воздействие этого препарата на ФДЭ5 позволяет использовать его не только в общей популяции, но и тогда, когда не эффективны другие ингибиторы ФДЭ5 (силденафил, тадалафил) [18, 28, 32, 35]. Эффективность препарата «Левитра» у больных СД и после радикальной простатэктомии достигает 72 %, а у больных, ранее безуспешно принимавших силденафил, – 62 % [35].

Побочные эффекты при приеме левитры в большинстве случаев кратковременны и незначительны. Благодаря таким свойствам данного препарата, как быстрый и выраженный эффект, не зависящий от приема пищи и алкоголя, пациенты смогут запланировать половой акт в любое удобное время. Препарат выпускается в трех дозировках (5, 10 и 20 мг), что дает возможность врачу проводить коррекцию терапии в зависимости от ее эффективности и переносимости. Эти, а также другие отличия от виагры, например отсутствие эффекта тахифилаксии (снижение эффективности при длительной терапии), дают большие надежды при длительной терапии ЭД [18, 35].

Однако следует отметить, что их применение не излечивает эректильную дисфункцию: при прекращении терапии улучшение эректильной функции, достигнутое на фоне приема препарата, не сохраняется.

Мужчина начинает стареть гораздо раньше женщины. Начиная с 30–35-летнего возраста уровень тестостерона в крови мужчины ежегодно снижается на 1–3 %. К 40–49 годам около 8 % мужчин имеют недостаточность тестостерона. По данным исследований, андрогенным дефицитом страдают около 30 % мужчин в возрасте от 60 лет и 80 % мужчин старше 80 лет [15]. При СД 2 нередко наблюдается понижение

содержания общего и свободного тестостерона. Проведенные проспективные исследования подтвердили, что низкий уровень тестостерона представляет собой фактор риска возникновения СД 2, поскольку дефицит тестостерона усугубляет инсулинорезистентность [16, 47].

Выраженность симптомов андрогенодефицита очень индивидуальна, что приводит к резкому его полиморфизму. Так, мочеполовые расстройства проявляются эректильной дисфункцией, дисоргазмией, снижением фертильности эякулята, поллакиурией (вне связи с доброкачественной гиперплазией предстательной железы). Вегето-сосудистые расстройства манифестируют внезапной гиперемией лица, шеи, верхней части туловища, которые сопровождаются чувством жара («приливы») и колебаниями уровня артериального давления, а в ряде случаев к ним присоединяются кардиалгии, головокружение, чувство нехватки воздуха. Психоэмоциональные расстройства, наблюдающиеся у больных с андрогенодефицитом, встречаются в форме снижения либидо, повышенной раздражительности, быстрой утомляемости, ослабления памяти и внимания, бессонницей и депрессивными состояниями. Соматические расстройства отмечаются в форме уменьшения количества мышечной массы и силы, снижения плотности костной ткани, гинекомастии, появления или нарастания выраженности висцерального ожирения [15].

За последние 10 лет произошла настоящая «тестостероновая революция». Мы уже не задаем вопрос, является ли возрастной андрогенный дефицит мифом или реальностью, поскольку наличие возрастного андрогенного дефицита является научно доказанным фактом. Более того, сегодня известно, что содержание тестостерона определяет функционирование практически всех органов мужского организма [7, 16]. Продолжительность жизни у мужчин с низким уровнем тестостерона ниже, по сравнению с мужчинами с нормальным уровнем тестостерона. Еще в 1983 г. В. М. Дильман писал, что «одним из обязательных условий профилактики рака является поддержание гормонально-метаболических показателей на уровне, которого организм достигает в возрасте 20–25 лет...» [5]. Любое хроническое соматическое заболевание негативно влияет на секрецию тестостерона, приводя к ускорению наступления андрогенного дефицита, в связи с чем распространенность

андрогенного дефицита при хронических соматических заболеваниях крайне высока. По данным С. Ю. Калинин, распространенность андрогенного дефицита при СД 2 составляет 68 %, а при ИБС – 60 % [6, 7].

Восполнение андрогенного дефицита повышает эффективность лечения эректильной дисфункции ингибиторами ФДЭ-5, нарушений мочеиспускания – 5-альфа-адреноблокаторами, СД сахароснижающими препаратами, способствует снижению веса [7].

С точки зрения патофизиологии, основной задачей любой заместительной терапии, в том числе и терапии андрогенодефицита, является подбор такой дозировки и схемы введения препаратов тестостерона, который позволит поддерживать или восстановить суточный ритм секреции гормона. Ключевые требования к современной коррекции андрогенного дефицита у мужчин включают:

1) множественность физиологического воздействия (как на нарушения сексуальных функций, так и метаболических нарушений);

2) стабильность воздействия, отражающая постоянство сывороточной концентрации препарата после его применения, желательна имитирующая физиологические ритмы секреции тестостерона;

3) безопасность при длительном использовании в отношении новообразований предстательной железы;

4) легкость подбора и коррекции дозы, возможность быстрого лабораторного контроля;

5) простота применения, учитывающая особенности мужской психологии – нежелания лечиться, которое отягощается дополнительными психологическими комплексами при андрогенных нарушениях у лиц среднего и старшего возраста.

В результате грамотно подобранной фармакотерапии препараты тестостерона эффективно снижают проявления гипогонадизма и предотвращают соответствующие психологические, сексологические, андрологические и метаболические осложнения [15].

Заместительная терапия андрогенами имеет уже 60-летнюю историю, благодаря Thomas H. В., Hill R. Т., которые в 1940 г. впервые успешно применили тестостерона пропионат для лечения андрогенной недостаточности у мужчин [15].

Камнем преткновения широкого назначения терапии препаратами тестостерона до сих пор

является безопасностью в отношении предстательной железы. Долгое время считалось, что андрогены являются стимуляторами онкогенеза в предстательной железе. Однако исследования последних лет опровергают это мнение, основанное на единичных наблюдениях повышения уровня кислой фосфатазы у больных раком предстательной железы на фоне применения препаратов тестостерона, проведенных в прошлом столетии.

Сегодня доказано, что терапия андрогенами безопасна в отношении предстательной железы. Более того, гипогонадизм рассматривается как фактор, ассоциированный с более тяжелым и агрессивным течением рака предстательной железы. Исследования последних лет, проведенные в Европе и США, показали, что частота развития рака простаты на фоне андрогенотерапии не превышает частоту выявления рака простаты в популяции мужчин, не получающих терапию препаратами тестостерона (Morgentaler A., 2006), а низкий уровень тестостерона ассоциирован с более агрессивными формами рака предстательной железы [7].

В настоящее время существует достаточно широкий спектр препаратов тестостерона для проведения андрогенотерапии, включающий в себя пероральные формы, масляные растворы для внутримышечных инъекций, а также трансдермальные гели и пластыри. Поскольку все препараты тестостерона обладают своими преимуществами и недостатками, при выборе метода гормональной терапии необходимо руководствоваться принципами эффективности, безопасности и удобства применения [10, 15, 16, 20].

Тестостерон в виде геля всасывается с поверхности кожи и поступает в кровоток, при этом постоянная концентрация в плазме наблюдается в течение 24 часов. Наносимые на кожу препараты тестостерона при имеющихся положительных качествах (неинвазивность препарата, отсутствие инактивации в печени) все же не лишены недостатков, а именно: всасывание препарата существенно зависит от состояния кожи, пациент после нанесения геля в течение нескольких часов не должен принимать душ, не должен допускать соприкосновения с кожей партнерши, а также с кожей детей [11, 14].

При выраженном андрогенном дефиците, сопровождаемом повышением уровня ЛГ, лучше использовать препараты тестостерона дли-

тельного действия. Ранее в нашей стране были зарегистрированы два андрогенных препарата с относительно длительным действием – Сустанон-250 и Омнадрен 250, инъекции которых необходимо делать 2–3 раза в месяц. Эти препараты являются смесью четырех эфиров тестостерона – тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата, которые характеризуются разной фармакокинетикой. Существенным недостатком этих препаратов являются колебания концентрации тестостерона в крови от супра- до субфизиологических, что ощущается больными. Кроме того, супрафизиологические подъемы содержания тестостерона в некоторых случаях ведут к повышению гематокрита, что не только требует контроля показателей крови, но и в некоторых случаях требует отмены препарата.

В 2005 г. для больных с андрогенной недостаточностью стал доступен новый препарат тестостерона с длительным действием – тестостерона ундеканат (Небидо®) в виде масляного раствора, который во всем мире признан препаратом выбора для проведения длительной заместительной гормональной терапии гипогонадизма любого генеза [10].

Уровень сывороточного тестостерона повышается на следующий день после введения препарата с достижением максимальной концентрации через 7–10 дней. Период полувыведения препарата – 34 дня. Фармакодинамические свойства тестостерона ундеканата идентичны физиологическому действию тестостерона. Повторные инъекции препарата «Небидо» способствуют постепенному росту общего тестостерона плазмы крови в пределах физиологических значений, регистрируется нормализация концентраций дигидротестостерона, эстрадиола и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Очень важно отметить, что уровень тестостерона оставался в пределах нормы и не имел супрафизиологических пиков. При исследовании уровня гонадотропных гормонов выявлено постепенное и стабильное снижение ЛГ и ФСГ при длительном использовании терапии препаратом «Небидо». Отмечается снижение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Может отмечаться умеренное повышение концентрации сывороточного гемоглобина в пределах физиологических значений. Клинические проявления действия небидо субъективно выражаются в улучшении

общего самочувствия и сексуальной функции, улучшении настроения, стабилизации психоэмоционального фона, повышении субъективной удовлетворенности половой жизнью. При длительном использовании терапии также отмечены объективные изменения: снижение жировой и увеличение мышечной массы пациентов, увеличение минеральной плотности костной ткани. Важно отметить, что это один из редких препаратов заместительной терапии андрогенами, который при длительном применении не оказывает патологического воздействия на состояние предстательной железы [10, 15]. При подобранной схеме введения препарата контроль тестостерона сыворотки крови необходимо проводить 1 раз в год. Первое применение препарата требует контроля уровня тестостерона через 12 недель после инъекции для подбора адекватной схемы введения заместительной терапии (некоторым пациентам достаточно вводить препарат 1 раз в 12–16 недель) [10, 15, 44, 47].

Повышение уровня тестостерона в сыворотке крови, по сравнению с исходным, отмечается уже на следующий день и достигает физиологических значений через три дня после первой инъекции. Динамика выведения из депо позволяет в течение длительного времени поддерживать стабильную сывороточную концентрацию тестостерона. Действие тестостерона ундеcanoата на организм идентично действию эндогенного тестостерона [15, 47]. Пациентам требуется всего 4–5 инъекций в год.

Терапия андрогенами при андрогенном дефиците является заместительной, то есть происходит нормализация содержания тестостерона, поэтому при правильно подобранной дозе (при которой уровень тестостерона находится в нормальных физиологических пределах) никаких побочных эффектов от проводимой терапии быть не может.

При превышении дозы возможно развитие побочных эффектов, связанных с передозировкой андрогенов: полицитемия, резкое усиление полового влечения, приапизм, задержка жидкости, отеки, акне, себорея, облысение. У пациентов с синдромом апноэ препарат следует применять с осторожностью [9, 30, 47].

Андрогенные препараты хорошо сочетаются с сахароснижающими средствами, в том числе инсулинотерапией и с метформином, а также с гипотензивной и гиполипидемической

терапией, что позволяет широко использовать их в комплексной терапии СД у мужчин с андрогенным дефицитом [10, 12, 42, 47].

Учитывая, что в патогенезе ЭД у пациентов с СД важное значение имеет автономная диабетическая полинейропатия, в качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии используют препараты альфа-липоевой кислоты. По данным многочисленных экспериментальных и клинических исследований (ALADIN, DECAN, SYDNEY), препараты альфа-липоевой кислоты высокоэффективны для лечения диабетической полинейропатии, однако пока не проводились рандомизированные исследования, касающиеся аспектов применения препаратов альфа-липоевой кислоты и ЭД. При выраженной диабетической полинейропатии и недостаточной эффективности лечения ЭД целесообразна комбинация препаратов альфа-липоевой кислоты с другими средствами [8].

Такие методы лечения, как использование вазоактивных препаратов для интракавернозной терапии (алпростадил – «Каверджект», «Эдекс», папаверин, фентоламин), не рекомендуются у больных СД, так как у лиц с микроангиопатией высока частота микрокровотечений с дальнейшим развитием фиброза полового члена. Препараты для интрауретрального применения (алпростадил, «MUSE») также крайне осторожно назначаются пациентам с СД и диабетической полинейропатией, поскольку снижение порога болевой чувствительности нередко приводит к травматическим поражениям уретры. При использовании реконструктивных операций на сосудах полового члена и протезировании у больных СД возможны инфицирование послеоперационной раны и перфорации [8].

Неспособность к полноценной половой жизни является одной из наиболее сильных психоэмоциональных травм для мужчины. Многие мужчины стесняются обсуждать эту проблему, они считают, что ЭД – это признак старения. Не угрожая жизни, ЭД значительно ухудшает ее качество, и огромным достижением является то, что таким мужчинам можно помочь. И врач, и больной должны помнить о том, что неизлечимых форм ЭД нет: всегда можно подобрать оптимальное лечение, начиная с медикаментозных и заканчивая (в случае их неэффективности) хирургическими методами.

Литература

1. Бузиашвили И. И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2000. – № 3. – С. 12–22.
2. Гамидов С. И., Сотникова Е. М., Мехтиев Т. В. и др. Влияние андрогенов на эндотелиальную и эректильную функцию у больных эректильной дисфункцией и гипогонадизмом // Consilium medicum. – Том 10. – № 9. – С. 98–102.
3. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006.
4. Дедов И. И., Калинин С. Ю., Есауленко Д. И. Значение нейропатии в диагностике и лечении эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом: Пособие для врачей. – М., 2004.
5. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. – Л.: Медицина, 1983.
6. Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит (клиника, диагностика, лечение). – Автореф. дисс. ... д. м. н. – М., 2006. – 47 с.
7. Калинин С. Ю. Современный взгляд на проблему возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 2–7.
8. Калинин С. Ю., Козлов Г. И. Эректильная дисфункция у больных с сахарным диабетом. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение: Пособие для врачей. – М., 2003.
9. Калинин С. Ю., Тишова Ю. А. Комплексная терапия метаболического синдрома у мужчин с гипогонадизмом // Врач. – 2010. – № 7. – С. 60–64.
10. Калинин С. Ю., Тишова Ю. А. НЕБИДО®: Новые возможности в лечении возрастного гипогонадизма и метаболического синдрома у мужчин // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 5.
11. Каррузер М. Революция тестостерона. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
12. Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Иримашвили В. В. и др. Роль препаратов тестостерона в комбинированной терапии эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Урология. – 2007. – № 4. – С. 63–69.
13. Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Сотникова Е. М. и др. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа в лечении больных органической эректильной дисфункцией: какое лекарство лучше? Кто должен выбрать? 4-й Всероссийский конгресс «Мужское здоровье». – М., 2008. – С. 168–169.
14. Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Сотникова Е. М. и др. Эффективность применения андрогеля в комбинированном лечении эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Вестник РГМУ. – 2008. – № 6. – С. 44–47.
15. Мкртумян А. М., Оранская А. Н., Петрова Н. В. Золотой стандарт в терапии возрастного андрогенного дефицита // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – № 3. – С. 3–6.
16. Пушкарь Д. Ю., Сегал А. С. Современные возможности коррекции возрастного андрогенного дефицита у мужчин // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 2. – С. 2–6.
17. Рагозин А. К. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом // Фарматека. – 2000. – № 5. – С. 48–54.
18. Рафальский В. В. Подходы к рациональному выбору ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа // Фарматека. – 2004. – № 19/20. – С. 1–8.
19. Роживанов Р. В. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом: скрининг, структура, прогностическое значение. – Автореф. дисс. ... к. м. н. – М., 2005. – 133 с.
20. Тишова Ю. А. Роль коррекции гипогонадизма в лечении метаболического синдрома у мужчин. – Автореф. дисс. ... к. м. н. – М., 2009. – 22 с.
21. Уряднова М. Н., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О. и др. Ультразвуковой мониторинг в оценке эффективности и безопасности андрогенотерапии у пациентов с андрогенным дефицитом и метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2008. – № 3 (16). – С. 37–41.
22. Хайбулина Э. Т., Ермачек Е. А., Полупанова Ю. С. и др. Роль дефицита половых гормонов у мужчин в патогенезе и лечении нарушений сексуальной функции // Сборник трудов, посвященный 50-летию ГКБ № 50 г. Москвы «Актуальные вопросы клинической медицины». – М., 2005. – Т. 1. – С. 133–139.
23. Хайбулина Э. Т., Полупанова Ю. С., Колосова Е. С. и др. Роль дефицита андрогенов в патогенезе эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом // Международный медицинский журнал. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 38–41.
24. Щеплев П. А., Верткин А. Л. и др. Эректильная дисфункция: причины возникновения, диагностика, лечение: Методические рекомендации № 54. – М., 2001.
25. Vacon C. G., Hu F. B., Giovannucci E. Association of Type and Duration of Diabetes With Erectile Dysfunction in a Large Cohort of Men // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – № 8. – P. 1417.
26. Bancroft J., Gutierrez P. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study // Diabet Med. – 1996. – Vol. 13. – № 1. – P. 84–89.
27. Benet A. E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction // Urol. Clin. North. Am. – 1995. – Vol. 22. – P. 699–709.
28. Brock G., McMahon C., Chen K., et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses // J. Urol. – 2002. – 168 (4, pt. 1). – P. 1332–1336.
29. Brunner G. A., Pieber T. R., Schattenberg S., et al. Erectile dysfunction in patients with type I diabetes mellitus // Wien Med Wochenschr. – 1995. – Vol. 145. – № 21. – P. 584–586.
30. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction // Nat. Rev. Urol. – 2010. – Vol. 7. – P. 46–56.
31. Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M., et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes // The J. of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol. 89. – № 11. – P. 5462–5468.
32. Eardley I., Mirone V., Montorsi F., et al. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy // Sexual Medicine. – 2005. – Vol. 96. – P. 1323–1332.
33. El-Sakka A. I. Penile axial rigidity and Doppler ultrasonography parameters in patients with erectile dysfunction: association with type 2 diabetes // Urology. – 2003. – Vol. 62. – № 3. – P. 525–531.
34. Feldman H. A., Goldstein I, Harzichristou D. G., et al. Impotence and medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urol. – 1994. – Vol. 151. – P. 54–61.

35. Goldstein I., Young J. M., Fisher I., et al. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 777–783.
36. Greenstein A., Chen J., Perez E. D., et al. Characteristics of men interested in evaluation of erectile dysfunction // *Int. J. Impotence Res.* – 1994. – Vol. 4. – P. 199–204.
37. Hackett G. Impotence – the most neglected complication of diabetes // *Diabet Res.* – 1995.
38. Hakim L. S., Goldstein I. Sildenafil Citrate. Three years later // *Endocrinol. Metabol. Lin. North Am.* – 1996. – Vol. 25. – P. 379–400.
39. Jevtich M. J., Kass M., Khawand N. Changes in the corpora cavernosa of impotent diabetics: comparing histological with clinical findings // *J. d'Urol.* – 1985. – Vol. 91. – P. 281–285.
40. Kayigil O., Atahan O., Metin A. Multifactorial evaluation of diabetic erectile dysfunction // *Int. Urol. Nephrol.* – 1996. – Vol. 28. – № 5. – P. 717–721.
41. Kupelian V., Shabsigh R., Araujo A. B., et al. Erectile dysfunction as a predictor of the metabolic syndrome in aging men: results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 222–226.
42. La Vignera S., Calogero A. E., D'Agata R., et al. Testosterone therapy improves the clinical response to conventional treatment for male patients with metabolic syndrome associated to late onset hypogonadism // *Minerva Endocrinol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 159–167.
43. Martinez Jabaloyas J. M., Gil Salom M., Pastor Hernandez F., et al. Efficacy and safety of sildenafil in patients with erectile dysfunction and hypertension. Prognostic factors // *Med. Clin.* – 2002, Sep. – Vol. 13. – № 119(8). – P. 2815.
44. Morgentaler A., Dobs A. S., Kaufman J. M., et al. Acting Testosterone Undecanoate Therapy in Men With Hypogonadism: Results of a Pharmacokinetic Clinical Study. – 2009.
45. Qaseem A., Snow V., Denberg T. D., et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Hormonal testing and pharmacologic treatment of erectile dysfunction: A clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151. – P. 639–649.
46. Schiel R., Muller U. A. Prevalence of sexual disorders in a selection-free diabetic population (JEVIN) // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1999. – Vol. 44. – P. 115–121.
47. Tishova Y. A., Kalinchenko S. Y., Mskhalaya G. Z., et al. The Moscow study: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of parenteral testosterone undecanoate on the metabolic syndrome components and body composition. Presented at 12 th European Congress of Endocrinology.
48. Walczak M. K., Lokhandwala N., Hodge M. B., et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction // *J. Gen. Specif. Med.* – 2002. – Vol. 5. – № 6. – P. 19–24.
49. Wespes E., Amar E., Hatzichristou D. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update // *European urology.* – 2006. – Vol. 29. – P. 806–815.

