Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 58

перенесенного инфаркта или инсульта, а также при нелеченой гипертонической болезни с высоким артериальным давлением, поскольку при половом акте происходит его повышение. Специфическим противопоказанием к сексуальной активности у пациентов с СД, а следовательно, и к назначению любого средства, направленного на восстановление эрекции, является наличие у пациента **диабетической пролиферативной ретинопатии с кровоизлияниями в глазное дно**, поскольку физическая нагрузка может привести к ухудшению со стороны глазного дна (С.Ю.Калинченко, 2005).

Таким образом, в комплексную терапию ЭД, обусловленной диабетической вегетативной нейропатией, рекомендуется включать Тиогамму. Лечение целесообразно начинать на субклинической стадии. Минимальная продолжительность курса лечения – 3 мес. Для достижения наилучшего результата следует проводить повторные курсы лечения с перерывом в 1 мес. Общая продолжительность лечения должна составлять 1 год. Первый 3-месячный курс терапии рекомендуется начинать с 10 внутривенных капельных инфузий Тиогаммы в дозе 600 мг с последующим переходом на пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг. Последующие 3-месячные курсы лечения включают только лекарственные формы Тиогаммы для приема внутрь. Обязательным условием лечения должно являться компенсированное состояние углеводного обмена.

Индекс лекарственных препаратов:
Тиоктовая кислота: ТИОГАММА (Вёрваг Фарма)

Влияние длительного приема варденафила на эректильную и эндотелиальную функцию у больных с артериогенной эректильной дисфункцией

Е.Б.Мазо, С.И.Гамидов, Р.И.Овчинников, Р.В.Гасанов, Д.В.Щербаков
Кафедра урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва

Нарушение функционального состояния эндотелия является важным патогенетическим фактором развития артериогенной эректильной дисфункции (ЭД). Изучению роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе ЭД посвящены многие экспериментальные исследования, результаты которых показали присутствие нарушений синтеза и/или биодоступности оксида азота (NO), выделяемого эндотелиальными клетками кавернозных тел при сахарном диабете, гиперхолестеринемии, гипертензии и старении, что усугубляет ЭД [1].

Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают функциональное поражение эндотелия – слоя клеток, выстилающих просвет всех кровеносных сосудов. Данные клетки, выделяя разные факторы, реагируют на механические (прежде всего гемодинамические) воздействия и химические вещества, содержащиеся в крови, выполняют барьерную функцию между кровью и тканями, контролируют транспорт различных веществ между ними [2, 3]. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению анатомо-функционального состояния сосудов, конечным итогом которого является снижение релаксирующей функции гладкомышечных клеток сосудов, приводящее к патологической вазоконстрикции с последующим пуском процессов, ведущих к атеросклеротическому поражению [4].

Многими исследователями было отмечено, что ЭД предшествует ранним проявлениям атеросклеротического поражения крупных сосудов [5, 6].

Однако необходимо учесть, что не всегда атеросклеротическое поражение сосудов приводит к развитию артериогенной ЭД. Не согласуются с теорией атеросклеротического поражения как причины развития всех случаев артериогенной ЭД данные исследований, показавших возможность восстановления эрекции после устранения факторов риска у части больных. Например, Esposito и соавт. отметили улучшение эректильной функции примерно у 1/3 мужчин, страдающих ожирением, после снижения массы тела и увеличения физической активности [7]. Pourmand и соавт. изучили влияние на эректильную функцию прекращения курения [8]. Среди пациентов с ЭД через 1 год после отказа от курения отмечено улучшение эректильной функции более чем на 25%, в то время как среди больных того же возраста, продолжавших курение, улучшения не отмечено. Также не согласуется с преобладанием атеросклеротического аспекта в этиологии артериогенного ЭД высокая эффективность медикаментозного лечения ЭД, по крайней мере на период приема ингибиторов ФДЭ-5 [9]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в основе артериогенной ЭД у части пациентов лежит не органическое, а функциональное, потенциально обратимое поражение артерий, – эндотелиальная дисфункция, которую в настоящее время рассматривают в качестве функциональной стадии развития атеросклероза.

Состояние системной эндотелиальной функции у пациентов с ЭД было изучено Kaiser и соавт., которые сопоставили результаты УЗИ посткомпрессионных изменений диаметра плечевых артерий у 30 пациентов с артериогенной ЭД и 27 здоровых мужчин того же возраста, составивших контрольную группу [10]. При анализе результатов выяснилось, что степень посткомпрессионного расширения плечевых артерий у пациентов с ЭД была статистически достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой.

Высокая эффективность ингибиторов ФДЭ-5, препаратов первой линии в терапии ЭД, побудила многих исследователей оценить роль данных лекарственных средств в регуляции эндотелиальной функции. Как известно,

механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 связан с ограничением распада циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что способствует расслаблению гладкомышечной ткани кавернозных тел полового члена и развитию эрекции [12]. Учитывая то, что синтез цГМФ осуществляется в результате воздействия NO, выделяемого эндотелиальными клетками и нехолинергическими неадренергическими нервными окончаниями [13], применение ингибиторов ФДЭ-5 может усилить эффект NO. К настоящему времени влияние ингибиторов ФДЭ-5 на системную эндотелиальную функцию, которую оценивали с помощью метода оценки посткомпрессионных изменений диаметра плечевой и кавернозных артерий, исследовано в нескольких работах, результаты которых противоречивы. Повышенный интерес к данному вопросу связан с тем, что эндотелиальная дисфункция носит функционально обратимый характер и предполагаемые возможности ее коррекции достаточно широки.

Наиболее хорошо исследованным является влияние на эндотелиальную функцию коронарных и плечевой артерий препарата силденафил, что связано с его более длительной доступностью для клинического применения. Применение силденафила в исследованиях Kimura и соавт. в дозах от 25 до 100 мг сопровождалось улучшением системной эндотелиальной функции у пациентов с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца и курящих [14].

Интересны исследования G.Rosano и соавт., которые показали, что прием тадалафила 1 раз в 2 дня в течение 4 нед приводит к улучшению эндотелиальной функции плечевой артерии. Улучшение функции эндотелия у этих лиц сохранялось даже через 2 нед после прекращения приема препарата [15].

Однако в то же время Dishy и соавт. в двух исследованиях не обнаружили подобных эффектов. Также есть исследования, результаты которых свидетельствуют об отсутствии положительного действия силденафила на функцию эндотелия и у курильщиков, что ставит под сомнению данные, полученные в предыдущих работах [16].

По результатам ранее проведенного в нашей клинике исследования были получены данные, подтверждающие улучшение эндотелиальной функции кавернозных и плечевых артерий после однократного приема варденафила. Наиболее выраженным действие варденафила на кавернозные и плечевые артерии оказалось у больных артериогенной ЭД, у которых исходно имело место значительное снижение системной эндотелиальной функции [17].

Эти факты побудили у нас интерес к продолжению начатых исследований и мы решили изучить влияние длительного приема варденафила на эректильную и эндотелиальную функцию у больных с артериогенной ЭД. В исследование были включены 74 больных (средний возраст 57,4±4,7 года), обратившихся в клинику урологии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава с артериогенной ЭД.

Все больные прошли комплексное обследование, включавшее сбор общемедицинского и сексологического анамнеза, ответы на анкету МИЭФ, общий осмотр. Кроме того, у всех больных была оценена эндотелиальная функция кавернозных артерий с помощью посткомпрессионных тестов. В качестве основного показателя оценки эндотелиальной функции кавернозных артерий использовали процентное увеличение диаметра кавернозных артерий (ПУДКА). Этот показатель рассчитывали по формуле: ПУДКА=100%×($D_{пк}$–$D_{дк}$)/$D_{дк}$, где $D_{дк}$ – средний диаметр обеих кавернозных артерий до компрессии, $D_{пк}$ – средний диаметр обеих кавернозных артерий после компрессии.

Исследование эндотелиальной функции проводили утром. До исследования больных просили воздержаться от приема медикаментозных препаратов, действующих на сердечно-сосудистую систему на срок не менее 4 периодов полувыведения. Все исследования проводил один специалист ультразвуковой диагностики.

Больные, включенные в исследование, были разделены на 3 сопоставимые группы. В 1-ю группу вошли 24 больных

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 60

Распространенность сосудистых факторов риска в группах

Показатель	Группа					
	1-я		2-я		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сахарный диабет	6	25	6	23	5	20,8
Артериальная гипертензия	7	29,1	10	38	7	29,1
Ишемическая болезнь сердца	10	41,6	14	53,8	12	50
Курение	6	25	12	46,1	8	33,3

Рис. 1. Динамика результатов МИЭФ в группах.

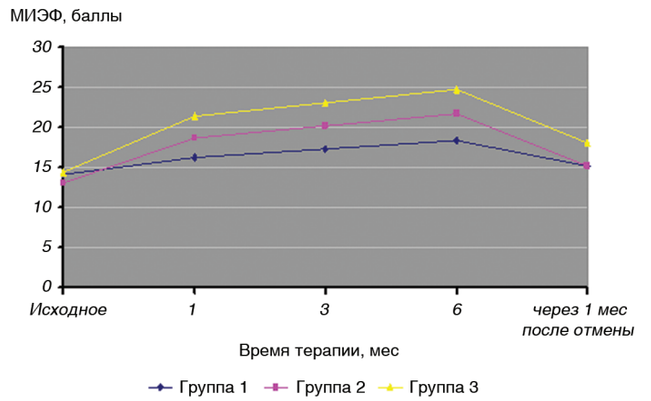
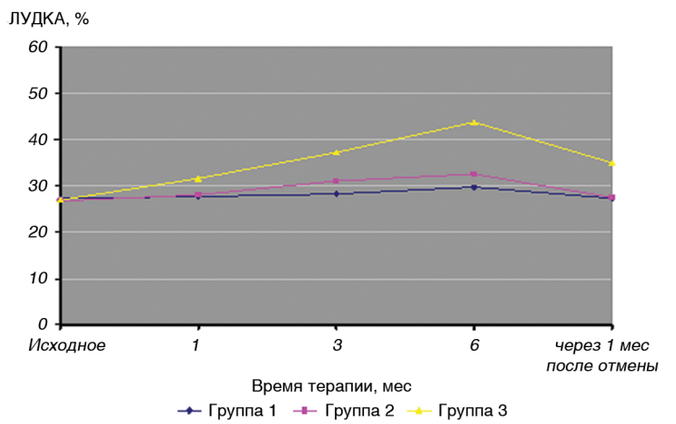


Рис. 2. Динамика показателей ПУДКА у больных ЭД.



(средний возраст 61,3±1,1 года), получавших варденафил по требованию в дозе 10 мг не менее 4 таблеток в месяц, во 2-ю – 26 больных (средний возраст 58,3±3,7 года), которые получали варденафил по требованию в дозе 20 мг не менее 4 таблеток в месяц. Больные 3-й группы (24 человека, средний возраст 52,5±2,3 года) принимали варденафил регулярно в дозе 10 мг через 1 день.

Длительность терапии составила 6 мес. Через 1, 3 и 6 мес приема, а также через 1 мес после отмены препаратов пациенты повторно посещали клинику, при этом они отвечали на опросник МИЭФ и им проводили исследование эндотелиальной функции кавернозных артерий.

Распространенность сосудистых факторов риска между группами не имела достоверных различий (см. таблицу).

Анализ полученных результатов показал, что длительный прием варденафила приводит к прогрессивному увеличению количества баллов эректильной функции МИЭФ во всех группах. Улучшение эректильной функции отмечается уже через 1 мес лечения и достигает максимальных значений к 6-му месяцу приема препарата. Однако динамика показателей эректильной функции МИЭФ зависела от некоторых факторов: тяжести ЭД, режима приема и дозы получаемого препарата. Была выявлена статистически достоверная разница между группами больных, принимающих варденафил регулярно и по требованию, как в дозе 10 мг, так и 20 мг. К 6-му месяцу лечения наиболее высокие показатели эректильной функции МИЭФ оказались у больных, принимавших варденафил регулярно. Эффективность препарата среди пациентов, получавших варденафил по требованию в дозе 20 мг, была выше, чем при приеме препарата по 10 мг. Это разница в основном отмечалась при наличии у больных тяжелой ЭД. В то же время через 1 мес после окончания приема препарата показатели эректильной функции по МИЭФ снижались, достигая почти исходных значений у больных из 1-й и 2-й групп и не достигая таких значений у всех больных из 3-й группы. В конечном итоге 22,8% больных, регулярно принимающих варденафил, сохранили достигнутый эффект даже после отмены препарата. Следует отметить, что 93% из них исходно имели легкую ЭД. Кроме того, 34,6% больных с тяжелой ЭД, изначально не отвечавших на терапию варденафилом, на фоне регулярного приема препарата через 3 мес достигли удовлетворительной эрекции (рис. 1).

Следует отметить, что при анализе средних значений ПУДКА за период наблюдения, достоверное улучшение эндотелиальной функции имело место только в 3-й группе и максимальный эффект был достигнут к 6-му месяцу лечения. Динамика показателей ПУДКА у больных 1–2-й группы не имела достоверных различий. После отмены препарата улучшение эндотелиальной функции отмечалось только у больных, регулярно принимавших варденафил и в основном при легкой и умеренной ЭД (рис. 2).

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что варденафил способствует улучшению как эректильной, так и эндотелиальной функций у больных с артериогенной ЭД. Положительное влияние ФДЭ-5 на эндотелиальную функцию, по нашему мнению, объясняется усилением вазорелаксирующего эффекта NO в результате ограничения распада цГМФ в гладкомышечных клетках. Можно предположить, что при отсутствии нарушений функции эндотелия эффект, оказываемый выделяемым эндотелием NO, приводит к максимально возможной вазорелаксации, и, таким образом, увеличение внутриклеточной концентрации цГМФ в ответ на угнетение ФДЭ-5 сопровождается лишь небольшим ее усилением. В случае исходного снижения активности эндотелиального NO повышение внутриклеточного уровня цГМФ обеспечивает значительное усиление вазорелаксации за счет активации не задействованных ранее внутриклеточных механизмов.

Результаты наших исследований показывают, что степень восстановления эндотелиальной функции на фоне приема варденафила не у всех больных одинакова и зависит от тяжести ЭД, дозы и режима приема препарата.

Consilium4(2008).qxd 5/14/08 3:41 PM Page 61

При наличии легкой и умеренной ЭД эффективность варденафила достаточно высока и не зависит от дозы и режима приема препарата. Однако регулярный прием препарата может обеспечить полное восстановление как эректильной, так и эндотелиальной функций, особенно у больных легкой ЭД. При этом желаемый эффект наступает в относительно ранних периодах лечениях (в среднем через 3 мес). Кроме того, неэффективность варденафила в начале лечения, которая чаще всего встречается при наличии у больных тяжелой ЭД, не исключает дальнейшего приема этого препарата. Данный факт подтверждается тем, что длительный прием варденафила у части больных с тяжелой ЭД способствует прогрессивному улучшению эндотелиальной и эректильной функций и обеспечивает у них удовлетворительную эрекцию. Однако для этого требуется регулярный прием препарата не менее 6 мес. Следует отметить, что пациенты с тяжелой ЭД, предпочитающие прием варденафила по требованию, для достижения положительных результатов должны использовать его в максимальной дозе (20 мг).

Заключение

Таким образом, высокая эффективность, удобство приема и безопасность ингибиторов ФДЭ-5 делают их препаратами выбора при лечении больных ЭД. Несмотря на достаточно высокую эффективность ФДЭ-5, не у всех больных удается достичь положительного результата, что связано как с объективными, так и субъективными факторами. Однако первоначальная неэффективность ФДЭ-5 еще не является поводом для отказа от них, поскольку их регулярный прием способствует постепенному улучшению эректильной и эндотелиальной функций у части пациентов с артериогенной ЭД.

Литература
1. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. К вопросу о патогенезе артериогенной эректильной дисфункции. Врач. сословие. 2006; 1–2: 4–7.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: ТОРСИНГ, 2000.
3. Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27–36.
4. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы-1). Тер. архив. 1997; 6: 75–8.
5. Epstein FH. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26.
6. Камалов А.А., Дорофеев С.Д., Ефремов Е.А. Кардиоваскулярные аспекты эректильной дисфункции. Consilium Medicum. 2004; 5: 7–10.
7. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (24): 2978–84.
8. Pourmand G, Alidaee MR, Rasuli S et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? A prospective study. BJU Int 2004; 94: 1310–3.
9. Carson CC, Burnett AL, Levine LA et al. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. Urology 2002; 60: 12–27.
10. Kaiser DR, Billups K, Mason C et al. Impared brachial artery endotelium-dependent and – independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 179–84.
11. Virag R. Flow-depend dilation of the cavernous artery. J Mal Vas 2002; 27 (4): 214–7.
12. Francis SH, Corbin JD. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. Cur Urol Rep 2003; 4: 457–65.
13. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cellek S et al. Physiology of erectile function. J Sex Med 2004; 1: 254–65.
14. Kimura M, Higashi Y, Hara K et al. PDE5 inhibitor sildenafil citrate augments endothelium-dependent vasodilation in smokers. Hypertension 2003; 41: 1106–10.
15. Rosano GM, Aversa A, Vitale C et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. Eur Urol 2005; 47: 214–20.
16. Disby V, Harris PA, Pierce R et al. Sildenafil does not improve nitric oxide-mediated endothelium-dependent vascular responses in smokers. Br J Clin Pharmacol 2004; 57: 209–12.
17. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. Действие варденафила на эндотелиальную функцию и его эффективность в лечении эректильной функции. Вестник РГМУ. 2006; 5 (52): 34–40.

Индекс лекарственных препаратов:
Варденафил: ЛЕВИТРА (Байер Шеринг Фарма)

ПРЕСС-РЕЛИЗ
Терапия с использованием препарата Левитра показала отличные результаты при лечении мужчин с повышенным содержанием холестерина

26 марта 2008 г. в Милане состоялся ежегодный конгресс Европейской ассоциации рологов (EAU). Единым мнением конгресса стало подтвержденное качество Левитры.

Исследования, в которых приняли участие порядка 400 мужчин, страдающих эректильной дисфункцией (ЭД) и повышенным уровнем холестерина, доказали эффективность препарата. У участников исследования наблюдалось повышение потенции, изменилась длительность эрекции. Результаты 12 недельного лечения показали, что у мужчин, употреблявших Левитру, достоверно улучшилась эрекция. Исследования проводил профессор клиники семейной медицины при Brown University (штат Массачусетс, США) доктор Мартин Минер.

«Эректильная дисфункция чаще всего ассоциируется с повышенным холестерином. Множество врачей пытались изучить и понять истинную причину ее возникновения», – говорит Ян Эрдлей, консультант-уролог, почетный преподаватель Исследовательского госпиталя при St. James University (Лидс, Великобритания). «Проведенное исследование очевидно доказывает, что препарат излечивает ЭД даже у пациентов с предрасположенностью к этой болезни, например у мужчин с повышенным уровнем холестерина. Сегодня у 70% мужчин, страдающих ЭД, наблюдается повышенное давление, диабет или повышенный уровень холестерина. Сейчас стало очевидно, что при помощи Левитры лечение ЭД эффективно даже при таких показателях», – подчеркнул Ян Эрдлей на конгрессе EAU в Милане.

Информация о компании Bayer HealthCare

Bayer HealthCare, входящая в состав холдинга Bayer AG, является одной из ведущих инновационных компаний мира в сфере разработки и производства лекарственных средств и товаров для здравоохранения. Штаб-квартира компании находится в г. Леверкузен (Leverkusen), Германия. Деятельность компании сосредоточена в таких областях, как «Здоровье животных», «Препараты безрецептурного отпуска», «Лечение и экспресс-диагностика диабета» и «Фармацевтическое производство». Фармацевтический производитель — Bayer Schering Pharma AG — состоит из следующих подразделений (бизнес-единиц): «Здоровье женщины», «Диагностическая визуализация», «Специализированная терапия», «Гематология кардиология», «Общая терапия» и «Онкология». Цель компании Bayer HealthCare — создание и производство препаратов, улучшающих состояние здоровья людей и животных во всем мире. Эти препараты улучшают самочувствие и повышают качество жизни путем диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

Литература
1. Miner M. Vardenafil Efficacy and Safety in Men With Erectile Dysfunction and Dyslipidemia: A 12-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Abstract presented at Sexual Medicine Society of North America Fall Meeting, December 2007, Chicago, USA. Presented at SMSNA 2007 Winter Meeting, Dec 6-9 2007, Chicago Ill, USA. J Sex Med 2008;5(suppl 1):4-41
2. Miner M, and Billups KL. Erectile dysfunction and dyslipidemia: Relevance and role of phosphodiesterase type-5 inhibitors and statins. J Sex Med, online since 5 March 08.
3. Bouloux PM et al. Testosterone therapy in men with late-onset hypogonadism: the benefits for men's overall rd health. Data presented at the Bayer Schering Pharma Symposium at the 23 annual congress of the EAU, Milan, Italy, March 2008.