

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Н. И. Колос

Черниговская областная больница

Резюме. В статье приведены данные по этиологии, патогенезу и лечению эректильной дисфункции (ЭД) в сочетании с сахарным диабетом (СД). ЭД может являться ранним проявлением СД, что объясняет необходимость определять уровни глюкозы крови у всех больных с нарушениями эректильной функции. Донаторы оксида азота рассматриваются в настоящее время в качестве препаратов выбора в лечении ЭД, что проявляется более высокой эффективностью при терапии эректильных нарушений у больных СД и низкой частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, сахарный диабет, донаторы оксида азота, тивортин.

ЭРЕКТИЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

М. І. Колос

Резюме. У статті наведені дані по етіології, патогенезу й лікуванню еректильної дисфункції (ЕД) у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД). ЕД може бути раннім проявом ЦД, що пояснює необхідність визначати рівні глюкози крові у всіх хворих з порушеннями еректильної функції. Донатори оксиду азоту, розглядаються в наш час у якості препаратів вибору в лікуванні ЕД, що проявляється більш високою ефективністю при терапії еректильних порушень у хворих ЦД і низькою частотою побічних ефектів.

Ключові слова: еректильна дисфункція, цукровий діабет, донатори оксиду азоту, Тівортін.

ERECTILE DISORDERS AND DIABETES

N. I. Kolos

Summary. The article presents data on the etiology, pathogenesis and treatment of erectile dysfunction (ED) in combination with diabetes. ED can be an early manifestation of diabetes, which explains the need to determine the blood glucose levels in all patients with impaired erectile function. Nitric oxide donor now considered as the drugs of choice in the treatment of erectile disorders, which is manifested a higher efficiency in the treatment of erectile disorders in patients with diabetes and low incidence of side effects.

Keywords: erectile disorders, diabetes, nitric oxide donor, Tivortin.

Адрес для переписки:

Колос Николай Иванович

Черниговская областная больница,

14029, Чернигов, ул. Волковича, 25

Эректильная дисфункция (ЭД) — это заболевание, которое проявляется в неспособности мужчины достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полноценного полового акта. ЭД является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире [1–4] и встречается у миллионов мужчин [5].

Эрекция полового члена — это комплексный физиологический процесс, требующий участия центральной и периферической нервной системы, сосудистых и тканевых структур, нейрофизиологических медиаторов. Обширные научные исследования в 1980-х годах раскрыли механизм эрекции полового члена, также как и возможное взаимодействие нейромедиаторов с гемодинамическими факторами [6–13]. Роль ключевой мишени в процессе эрекции играют гладкие мышечные волокна артерий, артериол и синусоидов [14–17]. В не эрегированном состоянии гладкие мышцы артерий и синусоидов полового члена находятся в сокращенном состоянии. Межавернозные вены и вены, проходящие под белочной оболочкой, открыты и позволяют свободно опорожняться пещеристым телам. Для эрекции необходимо расслабление гладкомышечной кавернозной ткани и кавернозных артерий, что обеспечивает увеличение притока крови к кавернозным телам и повышает внутрикавернозное давление [18]. Это ве-

дет к сдавлению подбололочечных вен с ограничением венозного оттока (вено-окклюзивный механизм). Принципиальное значение в механизме расслабления трабекулярных мышц имеют холинергические нервные волокна (медиатор - ацетилхолин, действующий на М-холинорецепторы) и «неадренергические, нехолинергические» нервные (НАНХ) волокна. Расслабление гладкомышечных клеток кавернозных артерий и трабекул осуществляется в основном в результате воздействия оксида азота (NO). NO образуется из L-аргинина под воздействием NO-синтазы, который выделяется из НАНХ нервных окончаний и эндотелиальных клеток. NO является нейротрансмиттером НАНХ волокон автономной нервной системы в различных органах. Оксид азота активирует гуанилатциклазу, которая катализирует синтез цГМФ, снижающего внутриклеточную концентрацию ионов кальция за счет их секвестрации в саркоплазматическом ретикулуме, а также выведения из клетки. Фермент фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) разрушает цГМФ, препятствуя, таким образом, расслаблению гладкомышечных клеток [19]. В 1994 г. в ходе проведенного многолетнего Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) показано, что некоторые заболевания, и в первую очередь сахарный диабет

(СД) и артериальная гипертензия, являются основными факторами риска развития ЭД [2]. Большая распространенность СД как I типа, так и II, инвалидизация больных с СД, снижение качества жизни пациентов с ЭД при СД, служит поводом для более детального понимания этиопатогенетических механизмов этих двух заболеваний. Патогенез ЭД у больных СД в большинстве случаев является смешанным: васкулогенным, нейрогенным и психогенным, часто эти механизмы сочетаются [21, 22]. Предположение о важной роли неврологических и сосудистых нарушений в генезе ЭД у больных СД основываются на данных о том, что метаболические нарушения при СД ведут к ангиопатии, обусловленной поражением эндотелия. Ангиопатия в свою очередь приводит к развитию ишемической нейропатии. Исследования на животных и человеке выявили патологические изменения в пенильных артериях [23], поражение вегетативных нервных волокон [24], а также уменьшение количества нервных окончаний в кавернозных телах [25] у больных СД. Выяснено, что частота ЭД у больных СД намного выше, чем в общей популяции [20, 26] и варьирует в пределах 20–85 % [27–29]. Распространенность ЭД среди больных СД продолжает расти и составляет 68 новых случаев на 1000 больных в год, что в два раза превышает аналогичный показатель среди здоровых мужчин (25,9 на 1000 мужчин) [30]. Около 75 % мужчин, страдающих СД, так или иначе, сталкиваются с нарушениями эректильной функции [31], которые отмечаются у них значительно раньше, чем у здоровых мужчин [34]. Возраст является одним из основных факторов риска ЭД [27], но увеличение частоты ЭД с возрастом у пациентов с СД выражено в значительно большей степени. У больных СД I типа, ЭД была более чем у 47 % мужчин старше 43 лет, а в возрастной группе 21–30 лет этот показатель составил 1,1 % [32]. Среди мужчин с СД более половины сталкиваются с ЭД в течение первых 10 лет [33]. Риск развития ЭД у больных СД в значительной степени определяется тяжестью его течения [29, 35] и коррелирует не только с длительностью этого заболевания, но и с выраженностью метаболических нарушений, являясь более высоким у пациентов с неконтролируемой гликемией и гиперлипидемией [32]. В исследованиях El Sakka и соавторы больные с СД и плохо контролируемые метаболическими нарушениями имели в 12,2 раза большую вероятность наличия ЭД, чем пациенты с адекватным метаболическим контролем [36]. В масштабном популяционном исследовании De Berardis и соавторов, в котором приняли участие 1460 больных СД 2 типа, ЭД чаще отмечалась у пациентов, получавших инсулинотерапию, а также у больных с ретинопатией, нефропатией, нейропатией и атеросклеротическим поражением сосудов [37]. Наименьший же риск развития ЭД отмечался у больных, получавших только диетотерапию. Так же на развитие ЭД у больных СД, влия-

ют курение, алкоголь и прием медикаментозных препаратов для лечения артериальной гипертензии, ИБС и депрессии [29]. СД является фактором риска ЭД, однако ЭД может стать первым маркером диабета [57]. Deutsch и соавторы исследовали толерантность к глюкозе у 58 пациентов с ЭД без СД в анамнезе и обнаружили нарушение углеводного обмена у 12 % больных [38]. Схожие данные были получены в исследовании Saigap и соавт., в котором у 5,6 % из 107 больных с ЭД был поставлен диагноз СД [16].

Проведенные клинические и экспериментальные работы демонстрируют у больных СД не только структурные изменения, но также нарушения нейрогенной и эндотелиальной релаксации участков кавернозной ткани [40, 41], повышение чувствительности кавернозной ткани к действию NO при СД [42], что говорит о наличии нарушений на уровне синтеза и выделения этого медиатора. Предполагается, что у больных СД могут иметь место как нарушение синтеза NO, так и его повышенная инактивация в результате метаболических нарушений, в первую очередь гипергликемии и гиперлипидемии [43, 44]. У больных СД отмечают также уменьшение числа в кавернозной ткани нервных волокон, выделяющих вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) [45, 51–54], и снижение чувствительности последней к этому нейромедиатору [55]. Другими патофизиологическими механизмами, предположительно играющими роль в развитии ЭД у больных СД, являются нарушение функции холинергических волокон, повышение активности эндотелинов, приводящее к нарушению расслабления кавернозной гладкомышечной ткани и снижению числа рецепторов к простагландину E1 (ПГЕ1) [56]. Хотя основное значение в патогенезе ЭД у больных СД имеют органические факторы, важную роль играет также психогенный компонент, в первую очередь депрессия, встречающаяся у больных СД существенно чаще, чем в общей популяции [33]. Огромная группа больных с СД страдают нарушением липидного обмена, а атеросклероз у данной категории пациентов протекает особенно тяжело, как и ЭД. Артериальная гипертензия при СД, тоже повышает вероятность ЭД [27, 37]. В крупномасштабном популяционном исследовании Parazzini и соавторов относительный риск развития ЭД у больных СД и артериальной гипертензией составил 8,1; в то время как при наличии каждого из этих заболеваний в отдельности он равнялся 4,6 и 1,4 соответственно. Кроме того, некоторые препараты для лечения артериальной гипертензии и депрессии сами способны нарушать эрекцию ЭД [47] и их прием также вносит свой вклад в развитие ЭД при СД [29, 35].

В первичной диагностике ЭД принимают участие врачи различных специальностей: терапевт, эндокринолог, невропатолог, уролог, психотерапевт, сексопатолог. Это означает, что каждый из них может в последующем внести свою лепту

в продолжительность и качество жизни больного, путем выявления ЭД и лечения, начинающегося скрытого или тяжелого системного заболевания. Обследование начинается с собеседования, построенного на основе доверительной беседы в атмосфере психологического комфорта. Осуществлялся сбор сексуального, психосоциального и общемедицинского анамнеза с акцентом на характеристику начала и течение заболевания: постепенное или внезапное, сохранность утренних и ночных спонтанных эрекций, а также проведения тестирования по методике Миннесотского многофакторного опросника личности (MMPI — Minnesota Multiphasic Personality Inventory), который был предложен американскими психологами в 40–50 годах. Также пациенту предлагается заполнить анкету вопросник МИЭФ-5. В обязательном порядке проводится исследование уровня глюкозы крови [48], а также показатели липидного обмена, гормонального фона. Необходимо проведение нейрофизиологических исследований, в частности определение бульбокавернозного рефлекса, вибрационной и тактильной чувствительности. Следующим стандартным этапом диагностики является ультразвуковое исследование сосудов полового члена методом дуплексного сканирования. Точность данного исследования составляет 95,4 % и подтверждена данными селективной ангиографии (Jevtich M. J., 1980), что позволяет не прибегать к инвазивным методам исследования гемодинамики в половом члене. Так, базовая линейная скорость кровотока в состоянии покоя должна быть не ниже 25 см/сек в обоих кавернозных телах, а после выполнения интракавернозного введения вазоактивного препарата такого как простагландин E1 (10 мкг), или раствора папаверина (2 % — 2,0) для индукции эрекции, систолический поток крови должен быть в пределах не ниже 40 см/с, диаметр глубоких артерий пениса не менее 1,0 мм, а индекс резистентности не менее 0,8. Если индекс резистентности менее 0,8, это говорит о выраженном венозном сбросе при эрекции. Данные диагностические методы позволяют с высокой точностью определить причину нарушения эректильной функции. Это, прежде всего, необходимо для патогенетического подхода к выбору лечебной тактики.

Подходы к лечению ЭД, в т.ч. при СД, за последние несколько лет претерпели значительные изменения. По мере совершенствования методов лечения увеличивается продолжительность жизни больных СД, и все большее значение приобретают вопросы качества их жизни, которое существенно снижается при развитии ЭД [26]. Поэтому лечение таких больных должно быть как можно более ранним и комплексным с обеспечением адекватного метаболического контроля, коррекции симптома эндотелиальной дисфункции, как основного пускового механизма в развитии ЭД при СД.

Одним из новых перспективных препаратов для терапии ЭД является Тивортин аспарат

(«Юрия-Фарм», Украина), представляющий собой физиологический донатор оксида азота. Установлено также положительное влияние препарата на состояние кавернозной гемодинамики по данным реофаллографии (РФГ) [4]. Применение Тивортин аспарат обеспечивает стабильный эффект в отношении достижения эрекции, уверенности в эрекции и удовлетворенности половым актом. Несколько менее стабильно воздействие на поддержание эрекции. Тивортин аспарат обеспечивает тенденцию к улучшению кавернозного кровообращения, сохраняющуюся на протяжении 6 месяцев после окончания курса лечения.

В исследованиях доказано, что назначение препарата Тивортин аспарат является патогенетически обоснованным и направленным на такое звено как эндотелиальная дисфункция. Препарат характеризуется высокой эффективностью, простотой применения, доступной по цене, хорошей переносимостью, улучшающее эректильную функцию на фоне сексуальной стимуляции [48–50].

Хирургическое лечение включает операции по установке протезов. Установка протезов полового члена, несмотря на высокую эффективность, является крайне инвазивным и необратимым вмешательством, конечным видом лечения, нередко сопровождающимся различными осложнениями, в первую очередь инфекционного характера, особенно часто наблюдающимися в группе больных СД. Операции на сосудах характеризуются низкой эффективностью и могут применяться лишь у молодых пациентов без сосудистых факторов риска, что делает проведение операций нецелесообразным у пациентов с СД II типа. В настоящее время хирургические вмешательства проводятся лишь очень небольшому числу больных с тяжелыми формами ЭД, длительное комплексное лечение которой не дало желаемого эффекта.

Таким образом, больные СД с ЭД — одна из самых сложных для лечения групп, что обусловлено комплексным характером патогенеза эректильных нарушений [40, 41]. Распространенность ЭД среди больных СД существенно превышает таковую в общей популяции, при этом тяжесть диабета коррелирует с частотой ЭД. ЭД может являться ранним проявлением СД, что объясняет необходимость определять уровни глюкозы крови у всех больных с нарушениями эректильной функции. Донаторы оксида азота, рассматриваемые в настоящее время в качестве препаратов выбора в лечении ЭД, что проявляется более высокой эффективностью при терапии эректильных нарушений у больных СД и низкой частотой побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Impotence. NIH Consensus Statement 1992; 10 (4): 1-33.
2. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., et al. // Urol. -1994.-Vol. 151.-P.54-61
3. Melman A. // Evaluation and Management of Erectile Dysfunction. Surg Clin North Am 1988; 68:965.
4. NIH Consensus Statement, 1992:10.4.

5. Feidman H.A., et al. // Impotence and its medical and psychological correlates: Results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994; 151:54-61.
6. Hedlung H., et al. // Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile rectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 1985; 134:1245-50.
7. Hedlung H., et al. // Comparison of the responses to adrenoreceptor and muscarinic receptor active drugs in isolated human corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5:81.
8. Ignario L.I., et al. // Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical stimulation cause relaxation of corpora cavernosa smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170:843.
9. Larsen J.J., et al. // Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in male genitourinary tract, concentration and motor effect. *Invest Urol* 1981; 19, 1981:211.
10. Saenz de Tejada I, et al. // Regulatory Function of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323:27.
11. Steers W.D., et al. // Anatomical localization and some pharmacological effects of vasoactive intestinal polypeptide in human and monkey corpus cavernosum. *J Urol* 1984; 132: 1048-53.
12. Stief C.G., et al. // A possible role for calcitonin-related peptide in the regulation of the smooth muscle tone of the bladder and penis. *J Urol* 1990; 143: 392-7.
13. Willis E., et al. // Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a possible neurotransmitter involved in penile erection. *Acta Physical Scand* 1981; 113: 544.
14. Junemann K.P. et al. // The role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a neurotransmitter in canine penile erection: A combined in vivo and immunohistochemical study. *J Urol* 1987; 138:871-7.
15. Lue T.F. et al. // Physiology of erection and pharmacologic management of impotence. *J Urol* 1987; 137:829.
16. Lue T.F. et al. // Functional anatomy and mechanism of penile erection. In Tanagho, EA, Lue T.F. and McClure RD (Eds.): *Contemporary Management of Impotence and Infertility*. Baltimore, Williams Wilkins, 1988:39-50.
17. Mahmoud K.Z. et al. // Comparative value of prostaglandin E1 and papaverine in treatment of erectile failure: double-blind crossover study among Egyptian patients. *J Urol* 1992:147:623-6.
18. Andersson K.E. // Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995:75:191-236.
19. Burnett A.L. // Role of nitric oxide in the physiology of erection. *BiolReprod* 1995:52:485-89.
20. Bortolotti A., Parazzini F., Co E, Landoni M. The epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors. *Int J Androl* 1997:20:323.
21. NIH consensus conference: impotence. NIH consensus development panel on impotence. *JAMA* 1993:270:83.
22. Dunsmuir W.D. Holmes SA. // The etiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996:13:700.
23. Ruzbarsky V., Michal V. // Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging: relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol* 1977:15:194-99.
24. Faerman I., Gloer L., Fox D., et al. // Impotence and diabetes: histological studies of the autonomic nervous fibers of the corpora cavernosa in impotent diabetic males. *Diabetes* 1974:23:971-76.
25. Lincoln I. Crowe R. Blacklay P.F., et al. // Changes in VIPergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and non-diabetic impotent males. *J Urol* 1987;137:1053-59.
26. Nicolosi A., Glasser D.B., Brock G., et al. // Diabetes and sexual function in older adults: results of an international survey. *Br J Diabetes Vase Dis* 2002:2:336-39.
27. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou DG, et al. // Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994:151:54-61.
28. Chew K.K., Earle C.M., Stuckey BGA, et al. // Erectile dysfunction in general medicine practice: prevalence and clinical correlates. *Int J Impot Res* 2000:12:41-45
29. Fedele D., Coscelli C., Santeusano F., et al. // Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998:21:1973.
30. Lo S.K., Wong K.W., et al. // Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:732-38.
31. Metro M.I., Broderic G.A. // Diabetes and vascular impotence: does insulin dependence increase the relative severity? *Int J Impot Res* 1999;11:87-89.
32. Klein R., Klein B.E., Lee K.E., et al. // Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM. *Diabetes Care* 1996;19:135-41.
33. Buvat J., Lemaire A., Buvat-Herbaut M., et al. // Hyperprolactinemia and sexual function in men. *Horm Res* 1985;22:196-203.
34. Lehman T.P., Jacobs J.A. // Etiology of diabetic impotence. *J Urol* 1983;129:291-94.
35. Siu S.C., Lo S.K., Wong K.W., et al. // Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabet Med* 2001;18:732-38.
36. El-Sakka A.I., Tayeb K.A. // Erectile dysfunction risk factors in noninsulin dependent diabetic Saudi patients. *J Urol* 2003;169:1043-47.
37. De Berardis G., Pellegrini F., Franciosi M., et al. // Identifying patients with type 2 diabetes with a higher likelihood of erectile dysfunction: the role of the interaction between clinical and psychological factors. *J Urol* 2003;169:1422-28.
38. Deutsch S., Sherman L. // Previously unrecognized diabetes mellitus in sexually impotent men. *JAMA* 1980;244:2430-32.
39. Sairam K., Kulinskaya E., Boustead G.B. Prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in male erectile dysfunction. *Br J Urol* 2001;88:68.
40. Saenz de Tejada I., Goldstein I., Azadzo K.M., et al. // Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989;320:1025-30.
41. Azadzo K.M., Saenz de Tejada I. // Diabetes mellitus impairs neurogenic and endothelium-mediated relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1992;148:1587-91.
42. Pickard R.S., Powell P.H., Zar M.A. // Nitric oxide and cyclic GMP formation following relaxant nerve stimulation in isolated human corpus cavernosum. *Br J Urol* 1995;75:516-22.
43. Kiff R.L., Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T. // The effects of endothelin-1 and N-nitro-L-arginin methyl ester on regional haemodynamics in conscious rats with streptozotocin induced diabetes mellitus. *Br J Pharmacol* 1991;103:1321-26.
44. Sullivan M.E., Keoghane S.R., Miller MAW. // Vascular risk factors and erectile dysfunction. *Br J Urol* 2001;87:838-45.
45. Ruzbarsky V., Michal V. // Morphologic changes in the arterial bed of the penis with aging: relationship to the pathogenesis of impotence. *Invest Urol* 1977:15:194-99.
46. Anderson R.I., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J. // The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069.
47. Smith P.I., Talbert R.L. // Sexual dysfunction with anti-hypertensive and antipsychotic agents. *Clin Pharm* 1986;5:373-84.
48. A, Wagner G., Khoury S. // Recommendations of the 1st international consultation on erectile dysfunction. Plymouth: Health Publication: 2000.
49. Мазо Е.Б., Дмитриев Д.Г., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. // Фармакотерапія еректильної дисфункції. // РМЖ. 2001. 9. С 1077-78.
50. Montorsi F, Salonia A, Deho F, et al. // Pharmacological management of erectile dysfunction. *Br J Urol* 2003;91:446-54.