

ТИВОРТИН АСПАРТАТ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

А. Н. Донец, П. Ю. Шагородский

Черниговская областная больница

Резюме. В статье приведены результаты эффективности лечения больных эректильной дисфункцией Тивортин аспаратом. Установлено, что катамнестическая эффективность препарата 6 месяцев после лечения составляет 75 %. Доказано, что препарат обеспечивает улучшение кавернозного кровообращения по данным реофаллографии. Сделан вывод, что применение Тивортина аспартата является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: *L-аргинин, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, кавернозная гемодинамика, эректильная дисфункция, реофаллография.*

ТИВОРТИН АСПАРТАТ У ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ЕРЕКТИЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

О. М. Донець, П. Ю. Шагородський

Резюме. У статті наведені результати ефективності лікування хворих з еректильною дисфункцією Тивортін аспаратом протягом. Встановлено, що катамнестична ефективність препарату 6 місяців після лікування становить 75 %. Доведено, що препарат забезпечує поліпшення кавернозного кровообігу по даним реофаллографії. Зроблений висновок, що застосування Тивортина аспартата є патогенетично обгрунтованим.

Ключові слова: *L-аргінин, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, кавернозна гемодинаміка, еректильна дисфункція, реофаллографія.*

TIVORTIN ASPARTATE IN PATHOGENETICALLY RATIONALE THERAPY OF PATIENTS WITH ERECTILE DISORDER

A. N. Donets, P. Yu. Shagorodsky

Summary. The results of the efficiency of treatment of erectile disorders Tivortin aspartate are shown. Found that follow-up efficacy 6 months after treatment was 75 %. Proved that the drug provides improved cavernous circulation according rheophallography. It is concluded that the use of Tivortin aspartate is pathogenetically rationale.

Keywords: *L-arginine, nitric oxide, endothelial dysfunction, cavernous hemodynamics, erectile disorders, rheophallography.*

Адрес для переписки:

*Донец Андрей Николаевич
Черниговская областная больница
14029, Чернигов, ул. Волковича, 25*

Отдаленные результаты консервативной терапии эректильной дисфункции (ЭД) являются важным аспектом современной сексологии, недостаточно освещенным в научной литературе. Стойкость полученного терапевтического результата является одним из важнейших требований к тем или иным методам лечения. Практикующий сексолог зачастую сталкивается с ситуацией, когда после блестящих результатов лечения пациент вновь возвращается к нему через короткий промежуток времени с теми же жалобами. Данная ситуация усугубляет течение заболевания за счет дополнительного стресса для пациента. Считается, что лишь изучение долгосрочного катамнеза позволяет определить истинную эффективность того или иного препарата или метода лечения и рекомендовать его для широкого применения.

Все это позволило ряду авторов по-новому взглянуть на природу ЭД, предположив, что во многих случаях она является следствием не органического, а функционального поражения сосудов, а именно эндотелиальной дисфункции, являющейся важнейшим этапом в развитии атеро-

склероза, а, следовательно, и большинства сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время известно, что эндотелий, выстилающий просвет всех кровеносных сосудов, не только представляет собой барьер между кровью и тканями и обеспечивает транспорт веществ между ними, но также обладает способностью реагировать на механические (прежде всего гемодинамические) воздействия и химические вещества, содержащиеся в крови, выделяя различные ауто- и паракринные факторы, баланс между которыми определяет анатомо-функциональное состояние сосудов [1–3]. При эндотелиальной дисфункции происходит нарушение этого баланса, следствием чего являются патологическая вазоконстрикция, адгезия к эндотелиальным клеткам лейкоцитов и тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток и гиперкоагуляция, являющиеся этапами патогенеза атеросклеротического поражения [2–8].

Эндотелий рассматривается в качестве основной точки приложения всех перечисленных выше сердечно-сосудистых факторов риска, что подтверждается развитием эндотелиальной дисфунк-

ции у больных с подобными нарушениями. Данные экспериментальных исследований показывают, что признаки нарушения функции эндотелия возникают уже через несколько часов после моделирования метаболических нарушений (гиперхолестеринемии, гипергликемии и гипергомоцистемии) у здоровых людей [7–9]. Предполагается, что старение и воздействие повышенного давления в сочетании с такими факторами, как сахарный диабет, гиперхолестеринемия, курение и ожирение, приводят к ускорению гибели эндотелиальных клеток, неполноценной их регенерации и потере эндотелием своих защитных свойств [3]. Основным веществом, выделяемым эндотелием, считается оксид азота NO, который является важнейшим естественным вазодилататором, а также снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования [16–17], то есть участвует в осуществлении эндотелием практически всех его защитных функций. С другой стороны, NO, выделяемый эндотелиальными клетками и нехолинергическими неадренергическими нервными окончаниями кавернозных тел полового члена, является основным медиатором, обеспечивающим расслабление гладкомышечных клеток артерий и трабекул с последующим увеличением притока артериальной крови, повышением внутрикавернозного давления, снижением венозного оттока и развитием эрекции полового члена [14, 15]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция, заключающаяся в нарушении синтеза и биодоступности NO и, являясь системным процессом, поражающая также и эндотелий кавернозных тел, способна быть непосредственной причиной развития ЭД.

Синтез NO осуществляется во всех эндотелиальных клетках из L-аргинина в результате действия фермента эндотелиальная NO-синтаза (eNOC, NOC3). Выделяясь из эндотелия, NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки и стимулирует фермент растворяющая гуанилатциклаза (pGC), в результате действия которой гуанозин трифосфат (ГТФ) превращается в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), что ведет к значительному повышению внутриклеточной концентрации последнего и последующему расслаблению гладкомышечных клеток [16, 17]. Действие цГМФ осуществляется в основном за счет цГМФ-зависимой киназы I (цГКИ, ПКГ), которая снижает внутриклеточную концентрацию кальция в результате угнетения активности кальциевых каналов и открытия Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов, приводя к гиперполяризации гладкомышечных клеток. Опосредованное через NO и цГМФ расслабление гладкомышечных клеток приводит к вазодилатации в различных сосудистых руслах. Действие цГМФ прерывается в результате гидролиза связи 3'5' при действии фер-

ментов семейства фосфодиэстераз (ФДЭ) (преимущественно 1, 3 и 5 типов) [13–17].

Аналогичный механизм приводит к расслаблению гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел с последующим усилением артериального притока и развитием эрекции. Следует лишь отметить, что источником NO в кавернозной ткани являются не только эндотелиальные клетки, но также и нехолинергические неадренергические нервные окончания, в которых этот медиатор синтезируется в результате действия фермента нейрональная NOC (nNOC). Выделяемый нервными окончаниями в результате их активации NO «запускает» эрекцию, а в дальнейшем в результате механического воздействия возросшего тока крови на стенки кавернозных артерий и синусов кавернозных тел полового члена, происходит активация eNOC, которая приводит к продолжительному синтезу NO с развитием максимальной эрекции. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Выделяют (А) нарушения экспрессии или структуры eNOC; (В) нарушения функции eNOC, (С) повышенное разрушение NO и (D) снижение чувствительности к NO [16]. Доказано значение практически всех перечисленных механизмов и в патогенезе ЭД. Нарушения функции eNOC, связанные с недостатком L-аргинина или воздействием эндогенных ингибиторов, N-монометиларгинина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) выявлены в экспериментальных исследованиях патогенеза ЭД при гиперхолестеринемии, сахарном диабете и старении.

Хорошо изучена роль снижения биодоступности NO в результате его разрушения свободнорадикальными молекулами кислорода в патогенезе как эндотелиальной дисфункции, так и ЭД. Так Cartledge и соавторы показали, что искусственное повышение содержания супероксидного аниона сопровождается нарушением опосредованного через ацетилхолин расслабления кавернозных тел полового члена крыс [13]. Аналогичные результаты были получены при изучении образцов кавернозной ткани, взятых у крыс, страдающих сахарным диабетом [16, 17], а также пожилых крыс [18, 19]. Снижение чувствительности к NO по-видимому не имеет большого значения в развитии как эндотелиальной дисфункции, так и эректильных нарушений. Таким образом, доказанная результатами многочисленных исследований общность механизмов развития эндотелиальной дисфункции и ЭД подтверждает существование между ними патогенетической связи.

Одним из новых перспективных препаратов для терапии ЭД является Тивортин аспартат («Юрия-Фарм», Украина), представляющий собой физиологический донатор оксида азота. Установлено положительное влияние препарата на состояние кавернозной гемодинамики по данным реофаллографии (РФГ) [4].

С целью объективной оценки эффективности Тивортин аспартата мы провели через 6 месяцев после окончания курса лечения повторное обследование 34 пациентов.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы обследовали 34 пациента с ЭД смешанного генеза, 6 месяцев назад закончивших 12-недельный курс терапии Тивортин аспартатом с эффектом «отлично», «хорошо» и «удовлетворительно». В исследование не включали 6 больных, эффективность терапии которых была признана неудовлетворительной.

Для оценки состояния эректильной функции использовали сокращенный вариант анкеты «Международный Индекс Эректильной Функции (МИ-ЭФ) [18]. Также в программу обследования входили опрос, осмотр, исследование секрета предстательной железы и исследование кавернозного кровообращения методом РФГ [19]. Из 34 пациентов хроническим простатитом в стадии нестойкой ремиссии страдали 9 (33 %) человек, снижение артериального кавернозного кровообращения по данным РФГ зафиксировано у 17 (50 %), явления корпоральной веноокклюзивной дисфункции (КВОД) — у 8 (25 %) и у 5 (17,5 %) больных ЭД была квалифицирована как психогенная. Таким образом, ЭД у пациентов исследуемой группы интегративно оценена нами как смешанная, с интэроцептивным, сосудистым и психогенным компонентами.

При оценке катamnестической эффективности препарата Тивортин аспартата нами использованы следующие критерии [20]:

- «стабильное состояние» — пациент не обращался за сексологической помощью, ведет регулярную половую жизнь без использования разовых стимуляторов перед половым актом, суммарный показатель МИЭФ находится в пределах $\pm 10\%$ по сравнению с окончанием лечения;
- «частично стабильное» состояние — пациент ведет регулярную половую жизнь, периодически возникающие проблемы с эрекцией решает самостоятельно, без обращения к врачу, иногда использует стимуляторы, суммарный показатель МИЭФ снизился в пределах 10–30 %.
- «нестабильное состояние» — регулярная половая жизнь невозможна без постоянного приема стимуляторов, пациент обратился к врачу для назначения альтернативной терапии, показатель МИЭФ снизился более чем на 30 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа степени катamnестической эффективности свидетельствуют о хорошей стабильности лечебного эффекта Тивортин аспартата — лишь 2 из 24 пациентов отметили необходимость дальнейшей терапии (табл. 1). Следует отметить, что из 6 пациентов с «частично стабильным» и «нестабильным» эффектом у 5 больных за-

фиксированы явления КВОД по данным РФГ, еще у 2 диагностирован синдром гиперпролактинемии. Мы полагаем, что наличие указанных синдромов свидетельствует о нецелесообразности назначения Тивортин аспартата в качестве монотерапии.

Таблица 1
Катamnестическая эффективность препарата Тивортин аспартат (6 мес после окончания лечения)

Состояние эректильной функции	Количество пациентов
Стабильное	29 (75 %)
Частично стабильное	3 (12,5 %)
Нестабильное	2 (12,5 %)

Состояние эректильной функции, по данным МИЭФ, свидетельствуют о стабильности достигнутого эффекта при лечении Тивортин аспартатом — отмечена достоверная положительная динамика (табл. 2). Такая картина свидетельствует, по нашему мнению, о положительном влиянии препарата на состояние веноокклюзивного блока, что приводит к возможности возникновения и сохранения полноценной эрекции при адекватной стимуляции на протяжении полового акта.

Таблица 2
Эректильная функция поданным МИЭФ спустя 6 месяцев после лечения препаратом Тивортин аспартат

Вопрос	Исходно	12 недель	6 месяцев
МИЭФ1 (уверенность в эрекции)	2,3 \pm 0,2	3,9 \pm 0,2*	4,8 \pm 0,2
МИЭФ2 (достижение эрекции)	2,3 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3*	4,7 \pm 0,4
МИЭФ3 (стойкость эрекции)	2,3 \pm 0,3	3,5 \pm 0,4*	2,9 \pm 0,2*
МИЭФ4 (трудность поддержания эрекции)	2,3 \pm 0,3	3,8 \pm 0,4*	3,5 \pm 0,2
МИЭФ5 (удовлетворенность)	2,2 \pm 0,3	3,8 \pm 0,5*	4,3 \pm 0,4

Примечание.* — $p < 0,05$.

Анализ состояния кавернозного кровообращения, по данным РФГ, показывает отсутствие достоверных изменений в кавернозном кровообращении как непосредственно после окончания терапии, так и через 6 месяцев (табл. 3). В тоже время следует отметить положительную динамику по всем показателям кавернозной гемодинамики через 6 месяцев после окончания терапии. Мы объясняем этот факт восстановлением регулярной половой жизни в результате применения Тивортин аспартата и рефлекторным улучшением кавернозного кровообращения, однако этот вопрос нуждается в дальнейших исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Применение Тивортин аспартата обеспечивает стабильный эффект в отношении достижения эрекции, уверенности в эрекции и удовлетворенности половым актом. Несколько менее стабильно воздействие на поддержание эрекции.

Таблиця 3
Состояние кавернозной гемодинамики
по данным реофаллографии через 6 месяцев
после окончания лечения (n = 24)

Показатели	Исходно	12 недель	6 месяцев
RI	0,54 ± 0,06	0,59 ± 0,03	0,61 ± 0,02
AV	0,176 ± 0,018	0,202 ± 0,015	0,211 ± 0,011
Qmin	11,27 ± 1,56	12,15 ± 1,23	13,11 ± 1,89

2. Применение Тивортин аспартата обеспечивает тенденцию к улучшению кавернозного кровообращения, сохраняющуюся на протяжении 6 месяцев после окончания курса лечения.

3. Наличие синдрома гиперпролактинемии и других гормональных нарушений делает нецелесообразным назначение Тивортина аспартата в качестве монотерапии, а только на фоне комплексной терапии.

4. Назначение Тивортин аспартата является патогенетически обоснованным и направленным на такое звено как эндотелиальная дисфункция.

5. Катамнестическая эффективность Тивортин аспартата (6 месяцев) составляет 77 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Caretta N., Palego P., Ferlin A. et al. Resumption of spontaneous erections in selected patients affected by erectile dysfunction and various degrees of carotid wall alteration: role of tadalafil. *Eur. Urol.* 2005; 48: 326–332.
2. Иремашвили В. В. Значение исследования эндотелиальной функции у больных эректильной дисфункцией. Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – С. 188 с.
3. Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D. et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1336–1339.
4. Katz S. D., Balidemaj K., Homma S. et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 845–851.
5. Kimura M., Higashi Y., Hara K. et al. PDE5 inhibitor sildenafil citrate augments endothelium-dependent vasodilation in smokers. *Hypertension.* 2003; 41: 1106–1110.
6. Park J.W., Mrowietz C., Chung N., Jung F. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized

- cross-over study. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004; 31: 173–183.
7. Rosano G. M., Aversa A., Vitale C. et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur. Urol.* 2005; 47: 214–220.
8. Aversa A., Greco E., Bruzziches R. et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007; 19: 200–207.
9. Гамидов С. И., Иремашвили В. В. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа на сердечно-сосудистую систему. *Болезни сердца и сосудов.* 2006; № 2: 55–58.
10. Hellstrom W. J. Current safety and tolerability issues in men with erectile dysfunction receiving PDE5 inhibitors. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61(9): 1547–1554.
11. Montorsi F., Salonia A., Deho F. et al. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU Int.* 2003; 91: 446–454.
12. Bella A. J., Deyoung L. X., Al-Numi M., Brock G. B. Daily administration of phosphodiesterase type 5 inhibitors for urological and nonurological indications. *Eur. Urol.* 2007; 52: 990–1005.
13. Montorsi F., Briganti A., Salonia A. et al. Can Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Cure Erectile Dysfunction—*Eur Urol.* 2006; 49: 979–986.
14. McMahon C. G. Treatment of erectile dysfunction with chronic dosing of tadalafil. *Eur. Urol.* 2006; 50: 215–217.
15. McMahon C. G. Comparison, efficacy, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J. Sex Med.* 2005; 2: 415–425.
16. Porst H., Giuliano F., Glina S. et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Eur. Urol.* 2006; 50: 351–359.
17. Mirone V., Costa P., Damber J. E. et al. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries. *Eur. Urol.* 2005; 47: 846–854.
18. Rosen R. C., Riley A., Wagner G. et al. The International Index of Erectile Function (IIEF) a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997, 49: 822–830
19. Емельянов Э. К. «Реофаллография в диагностике нарушений кавернозного кровотока» // *Урология и нефрология.* – 1976. – № 6. – С. 35–39.
20. Препарат Импаза в терапии расстройств эрекции клинические и биохимические аспекты / И. И. Горпинченко, Н. М. Гулая, Я. О. Мирошников, А. В. Коцюруба // *Здоровье мужчины.* – 2003. – № 2 (5). – С. 39–42.