Причины неэффективности ингибиторов фосфодиэстеразы-5 у больных сахарным диабетом и эректильной дисфункцией (рациональная тактика терапии)

С.Ю. Калинченко, Р.В. Роживанов

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

По данным ВОЗ в настоящее время на планете насчитывается около 180 млн. больных сахарным диабетом (СД), и их число прогрессивно растет [1]. При СД происходит нарушение всех физиологических механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование половой системы, что приводит к развитию эректильной дисфункции [18]. Эректильная дисфункция (ЭД), значительно снижающая качество жизни мужчин, по данным зарубежных исследователей, встречается более чем у 50% больных СД, при этом многочисленными исследованиями было доказано, что одними из основных причин ее развития у мужчин с СД являются гипогонадизм и диабетическая нейропатия [10, 18]. До 1995 г. патогенетической терапии эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом не проводилось, а использовались исключительно симптоматические методики, такие как локальная терапия отрицательным давлением, интракавернозные инъекции и фаллопротезирование, которые нежелательны у больных СД в связи с негативной реакцией пациентов [3]. Ситуация изменилась с появлением в Российской Федерации препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), которые усиливают эффект оксида азота, выделяющегося в кавернозных телах в ответ на сексуальную стимуляцию. Препараты данной группы обладают рядом существенных преимуществ: они удобны в дозировании и применении, прием препарата не заметен для партнерши, их эффективность не снижается при длительном использовании, кроме того, при правильном учете противопоказаний данные препараты безопасны у всех возрастных групп больных СД [2]. Однако, по данным ряда исследователей, эффективность препаратов ингибиторов ФДЭ-5 у больных СД не превышает 60%, в связи с чем в отделении андрологии и урологии ГУ ЭНЦ РАМН был проведен ряд исследований для уточнения причин неэффективности этих препаратов [2]. Было установлено, что у пациентов с ЭД, принимавших силденафил (Виагра) без эффекта, концентрация тестостерона (Т) крови ниже нормальных значений, в то время как у пациентов с эффективным действием силденафила уровень тестостерона соответствовал норме (рис. 1).

В связи с полученными данными пациентам с выявленным гипогонадизмом проводилась заместительная либо стимуляционная андрогенотерапия, что позволило увеличить эффективность ингибитора ФДЭ-5 до 80% (рис. 2).

Полученные данные объясняются доказанной в зарубежных исследованиях необходимостью наличия нормальных концентраций тестостерона для синтеза оксида азота в кавернозных телах, а также его действия в центральной нервной системе в плане формирования полового влечения

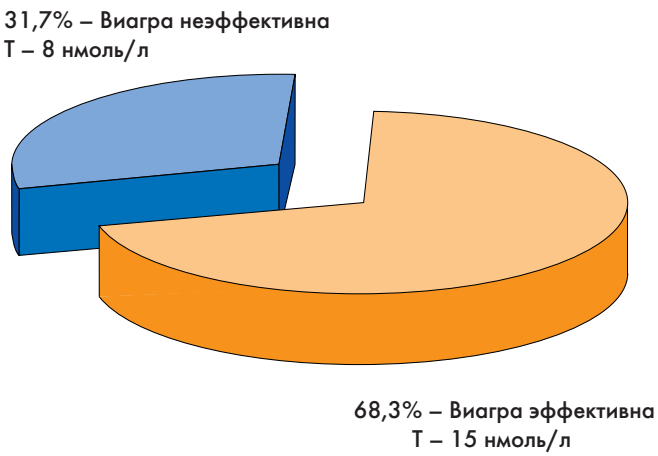


Рис.1. Уровень тестостерона (медиана) в зависимости от эффективности Виагры.

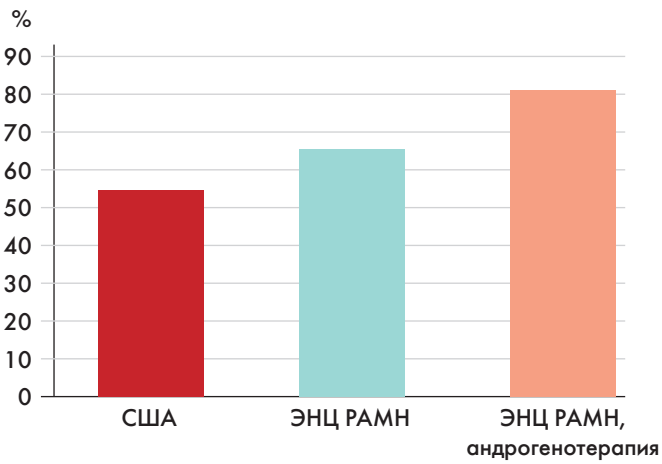


Рис. 2. Эффективность Виагры.

[8,17,18]. Именно сниженным половым влечением в ряде случаев объясняется и недостаточная обращаемость пациентов с ЭД к врачу, так как на фоне сниженного либидо дезактуализируется проблема собственно ЭД, т.е. гипогонадизм маскирует данное расстройство половой функции. В связи с этим целесообразно у всех больных с СД проводить обследование, направленное на выявление гипогонадизма и назначение заместительной или стимуляционной терапии при отсутствии противопоказаний как для улучшения соматического состояния, так и для нормализации половой функции.

Для проведения курса заместительной терапии по поводу гипогонадизма в настоящее время есть довольно богатый выбор препаратов, которые разделяют на 2 группы: андрогены и стимуляторы секреции эндогенных андрогенов. Из препаратов, стимулирующих эндогенную секрецию андрогенов, при сохранной эндокринной функции яичек хорошо зарекомендовал себя хорионический гонадотропин, который стимулирует секрецию собственных клеток Лейдига. Препарат обладает хорошей переносимостью и незначительными побочными эффектами [4]. Из андрогенов в России представлены метилтестостерон, андриол и эфиры тестостерона для парентеральной терапии (омнадрен-250 и сустанон-250). Пероральный препарат метилтестостерон в настоящее время применяется редко из-за высокой гепатотоксичности. Андриол лишен этого недостатка, однако андрогенное действие этого препарата относительно слабое. Эфиры тестостерона для парентеральной терапии применяются наиболее часто, так как их состав (комбинация различных эфиров тестостерона с разными периодами полураспада) позволяет добиться быстрого и продолжительного андрогензаместительного эффекта. Обычная схема их применения – по 1 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в 3 нед. Недостатком этих препаратов является необходимость достаточно частых инъекций, кроме того, недостатком препаратов является возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько дней после инъекции, с последующим снижением концентрации тестостерона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами.

В ближайшее время в России для заместительной андрогенотерапии станут доступными еще 2 препарата тестостерона – Небидо и АндроГель. Небидо является препаратом эфира тестостерона (тестостерона ундеканоат) для внутримышечных инъекций пролонгированного действия, который применяется 1 раз в 3 мес. АндроГель – это водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона, который наносится непосредственно на кожу. При применении мужчинами с гипогонадизмом эта система трансдермальной доставки вещества восстанавливает концентрацию тестостерона до физиологической нормы. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона и его естественных метаболитов, эстрадиола и дигидротестостерона, при этом постоянная беспиковая концентрация тестостерона в плазме наблюдается в течение 24 ч. [19]. Терапия гелем неинвазивна, безболезненна, нанесение геля может проводиться в домашних условиях. Местные реакции при использовании геля минимальны. Проведенные исследования свидетельствуют о безопасности заместительной андрогенотерапии при учете всех противопоказаний [11].

Таким образом, в настоящее время для устранения гипогонадизма как причины неэффективности препаратов ингибиторов ФДЭ-5 в арсенале врачей имеется широкий выбор препаратов.

Однако, несмотря на устранение гипогонадизма, эффективность препаратов ингибиторов ФДЭ-5 у больных СД и ЭД не достигает 100%, что обусловлено наличием генитальной нейропатии. По мнению большинства исследователей, при СД нарушаются молекулярные механизмы взаимодействия симпатической и парасимпатической нервных систем между собой и с эндотелием, а также имеет место нейрогенно обусловленная дисфункция гладкомышечного компонента, следствием чего и является ЭД [9]. У мужчин с периферической диабетической нейропатией ЭД обнаруживается чаще, чем у больных СД без нейропатии [18]. Получены данные о поражении нервных волокон кавернозных тел у больных СД, установлено повышение адренергического тонуса и дисфункция парасимпатического звена вегетативной нервной системы [12]. Большое значение в патогенезе ЭД при СД имеет и поражение чувствительных волокон периферической нервной системы. Так, у многих больных СД и ЭД выявляются патологические результаты тестов на локальную тактильную, температурную и вибрационную чувствительность [14, 16].

Таким образом, учитывая установленную роль дистальной и автономной диабетической нейропатии в патогенезе нарушений половой функции у мужчин с СД, в основе патогенетической терапии ЭД должно лежать применение препаратов, действие которых направлено на

устранение повреждений нервной ткани при СД и улучшение нейрональной проводимости. По данным зарубежных исследователей, наиболее перспективными препаратами для лечения диабетической нейропатии являются препараты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты [6, 7, 15]. Наибольшая эффективность и безопасность показана при использовании пероральной и инъекционной формы препарата Тиоктацид 600Т (трометамоловая соль альфа-липоевой кислоты, Pliva) и Тиоктацид БВ (таблетки быстрого высвобождения), что подтверждено результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY) [5, 13, 20–22]. В связи с этим нами было предпринято исследование, цель которого состояла в оценке эффективности терапии генитальной нейропатии препаратом Тиоктацид БВ у пациентов с СД и ЭД, резистентной к ингибиторам ФДЭ-5.

Материалы и методы

В исследование было включено 8 пациентов с СД 2 типа и ЭД, принимавших силденафил (Виагру) в максимальной дозе 100 мг, без эффекта. Для оценки эректильной функции проводили анкетирование с помощью опросника Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5). Для выявления нейропатии половых органов оценивали вибрационную и температурную чувствительность полового члена с использованием градуированного камертона «Riedel-Siefert» (фирма Kicher+Wilhelm, Германия) и устройства «Thio-Therm» (Neue Medizintechnic GMBH, Германия) соответственно. В процессе исследования основание камертона располагалось на дорзальной стороне полового члена в области перехода головки на ствол. Устройством «Thio-Term» осуществлялось раздражение спинки, головки и латеральных поверхностей полового члена. Проводилась оценка бульбокавернозного рефлекса: пальцами ладонной поверхности левой руки прижимались мышцы промежности (вертикальное положение больного), при этом половой член лежал на ладони. Правой рукой раздражали головку или спинку полового члена. Для исследования гемодинамики полового члена проводилась ультразвуковая допплерография аппаратом Minimax Doppler Fono фирмы «Minimax» датчиком с постоянной частотой 10 Мгц с проведением фармакологической пробы. При лабораторном обследовании у больных определяли уровни тестостерона (норма 11,0–33,3 нмоль/л) на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «Vitros ECi» (Johnson and Johnson, Великобритания) методом усиленной хемилюминесценции. Кровь для исследования забирали в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натощак из локтевой вены.

Данные обследования пациентов до и после лечения Тиоктацидом БВ (n=8)

Показатель	До лечения	После лечения	p
Балл МИЭФ-5	7,5 [5,5;1,0]	13,5 [9,5;16,0]	0,012*
Вибрационная чувствительность	3,0 [2,0;5,0]	5,5 [3,5;6,0]	0,043*
Число пациентов с нарушением температурной чувствительности	6	2	0,13**

*Критерий Вилкоксона, **критерий МакНемара.

Терапия препаратом Тиоктацид БВ осуществлялась по следующей схеме: начальная терапия – 1800 мг Тиоктацида БВ перорально ежедневно в течение 2 нед; поддерживающая терапия – 600 мг Тиоктацида БВ перорально ежедневно в течение 8 недель.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для описания качественных показателей были применены относительные величины, при описании количественных показателей представлены медианы и интерквартильный размах. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов, длительность диабета и длительность ЭД составили 55,5 (48,5;59,0), 9,5 (8,5;11,5); 4,5 (3,5;5,5) лет соответственно. У пациентов были выявлены различные нарушения вибрационной и температурной чувствительностей полового члена. При проведении ультразвуковой допплерографии кавернозных артерий ни у одного из пациентов не было выявлено нарушений пенильного кровотока, что позволило исключить васкулопатию в патогенезе ЭД. Средний уровень тестостерона у обследованных пациентов составил 16 (14;17) нмоль/л, что соответствует норме и позволило исключить гипогонадизм. Таким образом, у данных пациентов неэффективность силденафила (Виагры) не могла быть обусловлена васкулогенными расстройствами или гипогонадизмом. Данные обследования пациентов до и после терапии Тиоктацидом БВ представлены в таблице.

После проведенной терапии нами было установлено достоверное улучшение эректильной функции и вибрационной чувствительности полового члена. Не выявлено достоверного улучшения темпера-

турной чувствительности полового члена, что, по-видимому, было связано с малым числом объектов исследования. Наряду с достоверным улучшением половой функции и чувствительности полового члена после терапии Тиоктацидом БВ прием Виагры в дозе 100 мг полностью восстанавливал эректильную функцию у 6 пациентов, что свидетельствует об эффективности терапии препаратом Тиоктацид БВ нарушений эрекции у пациентов с резистентностью к терапии препаратами ингибиторов ФДЭ-5.

Нами не было отмечено каких либо побочных эффектов препарата Тиоктацид БВ или его непереносимости, никто из пациентов не выбыл из исследования.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности терапии препаратом Тиоктацид БВ ЭД у больных СД, а также о высокой значимости генитальной нейропатии как причины неэффективности препаратов ингибиторов ФДЭ-5. Учитывая данные, полученные зарубежными исследователями, и собственный опыт, мы рекомендуем активно выявлять гипогонадизм и нейропатию у больных СД и ЭД и проводить патогенетическую терапию, позволяющую улучшить половую функцию и предотвратить резистентность ЭД к терапии препаратами ингибиторов ФДЭ-5 типа, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Дедов И. И., Шестакова М.В. Сахарный диабет.-М.,2003.-455 с.
2. Калинченко С.Ю., Козлов Г.И., Дедов И.И, Мельниченко Г.А. Эректильная дисфункция у больных с сахарным диабетом. Роль силденафила цитрата (Виагры) в диагностике и лечении. – М., 2003.
3. Кротовский Г.С., Зудин А.М. Виагра-пять лет успеха. – М., 2003.-191 с.
4. Нестеров М.Н., Калинченко С.Ю., Верткин А.Л., Роживанов Р.В. Стимуляция синтеза экзогенного тестостерона у мужчин с возрастной андрогенной недостаточностью // Материалы Второй Всероссийской конференции «Мужское здоровье» 19-21 октября 2005, М.-С.291-292.
5. Ametov A., Barinov A., O'Brien P., et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with a-lipoic acid: the SYDNEY trial.// Diabetes Care.- 2003.-Vol. 26.- P. 770-776.
6. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P., et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus.// Free Radic Biol Med. - 1999.-Vol 22.-P. 1495-1500.
7. Cameron N.E., Jack A.M., Cotter M.A. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats.// Free Radic Biol Med.-2001.-Vol. 31.-P. 125-135.
8. Gomula A. Hormone therapy in aging male. // Andrology and genital surgery. – 2001. – Vol. 4, - P. 34-39.
9. Hakim L.S., Goldstein I. Diabetic sexual dysfunction. // Endocrinol Metab Clin North Am. – 1996.-Vol. 25.-P. 379-400.
10. Kubin M., Wagner G., Fugl-Meyer A.R. Epidemiology of erectile dysfunction.// Int J Impot Res.- 2003.-Vol.15, N.1.-P.63-71.
11. Morales A., Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males // The Aging Male.-2002.-Vol.5.-P. 74-86.
12. O'Hare J.A., Abuaisha F., Geoghegan M. Prevalence and forms of neuropathic morbidity in 800 diabetics // Ir. J. Med. Sci. - 1994. -Vol. 163.-P. 132-135.
13. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (a-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). // Free Radic Res. - 1999.-Vol. 31.-P. 171-179.
14. Rozhivanov R.V., Kalinchenko S.Yu. Neurological criteria of neurogenic erictile dysfunction diagnostics in patients with diabetes // Andrologia – 2004 – Vol. 36, N.4, P. 193
15. Stevens M.J., Obrosova I., Cao X., et al. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. // Diabetes.-2000.-Vol. 49.-P. 1006-1015.
16. Vardi Y., Sprecher E., Kanter Y., et al. Polyneuropathy in impotence // Int. J. Impot. Res. - 1996. - Vol. 8, N. 2. - P. 65-68.
17. Vernet D., Cai L., Garbin H., Babbit M.L., Murray F.T., Fajfer J., Gonzales-Cadavid N.F. Reduction of penile nitrogen oxide syn-thase in diabetic BB/WOR (type 1) and BBZ/WOZ (type II) rats with erectile dysfunction. // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136, - P. 5709-5717.
18. Vinik A., Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. // Diabetes Rev.-1998. - Vol. 6, N. 1. - P. 16-33.
19. Wang C., Cunningham G., Dobs A., et al. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.-2004.-Vol. 89(5).-P.2085–2098.
20. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN study).// Diabetologia.- 1995.-Vol. 38.-P. 1425-1433.
21. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., et al. Effects of treatment with the antioxidant a-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients: a 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). // Diabetes Care. - 1997.-Vol. 20.-P. 369-373.
22. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant a-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). // Diabetes Care. - 1999.-Vol. 22.-P. 1296-1301.