

УДК 616.379-008. 64:616.69

ЛУЧИЦЬКИЙ В.Є.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

## ЛІКУВАННЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

**Резюме. Актуальність.** Одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету в чоловіків є еректильна дисфункція. Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) — силденафіл, варденафіл і тадалафіл — препарати вибору для лікування еректильної дисфункції. Мета роботи — дослідження ефективності та безпеки лікування еректильної дисфункції інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу. **Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 89 чоловіків віком 39–69 років, хворих на цукровий діабет 2-го типу, з еректильною дисфункцією, тривалість діабету 1–12 років. Обстежені були в стані компенсації цукрового діабету, середній рівень глікованого гемоглобіну в них становив  $7,3 \pm 1,1$  %. **Результати.** Застосування силденафілу в дозі 100 мг за необхідності перед статевим актом протягом 12 тижнів призвело до вірогідного зростання показника домену «еректильна функція» на 10,54 бала. Силденафіл був ефективним у 76,2 % пацієнтів. Приріст показника еректильної функції в динаміці лікування тадалафілом становив 9,81 бала. Ефективність застосування тадалафілу склала 73,1 %. Застосування варденафілу призвело до вірогідного поліпшення показника «еректильна функція» в середньому до  $25,22 \pm 1,80$  бала. Ефективність застосування варденафілу в наших пацієнтів становила 76,2 %.

**Висновки.** Проведене дослідження підтвердило високу ефективність трьох ІФДЕ-5 як препаратів першої лінії в лікуванні еректильної дисфункції в чоловіків із цукровим діабетом. Усі три препарати використовувалися в максимальних дозах, оскільки менші дози не завжди є досить ефективними. Усім пацієнтам зі зниженими рівнями загального тестостерону в крові необхідно призначати замісну терапію препаратами тестостерону до досягнення рівнів гормону в межах нормальних коливань. Необхідні подальші дослідження ефектів ІФДЕ-5 у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу для підвищення ефективності цих препаратів.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, еректильна дисфункція, фосфодіестераза 5-го типу.

*Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити стан еректильної функції, статевих залоз та нирок у чоловіків, хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу, з метою оптимізації лікування та профілактики», номер державної реєстрації 0110U001185.*

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — поширене ендокринне захворювання, яке характеризується порушенням метаболізму глюкози, що призводить до хронічних ускладнень і погіршення якості життя чоловіків [1, 2]. Одним із найчастіших ускладнень ЦД у чоловіків є еректильна дисфункція (ЕД). Еректильна дисфункція — нездатність чоловіком досягти та/або підтримувати ерекцію статевого члена, достатню для здійснення задовільного статевого акту. Частота ЕД у чоловіків із ЦД дорівнює 35–90 %, за даними різних авторів [3]. Тяжкість ЕД у таких пацієнтів асоційована з тривалістю ЦД, наявністю хронічних ускладнень ЦД (ангіопатії, нейропатії), коморбідних станів (ожиріння, артеріальна гіпертензія, андроген-

ний дефіцит, дисліпідемія), віком. ЕД призводить до погіршення якості життя чоловіків і незадоволеності подружжям [4].

Вважають, що у хворих на ЦД зі збільшеними рівнями глюкози натще ( $\geq 10$  ммоль/л) і показником глікованого гемоглобіну (HbA1c)  $\geq 8,1$  % зростає ризик будь-яких хронічних ускладнень ЦД, а ЕД корелює з рівнями глікемічного контролю у хворих на ЦД, периферичною нейропатією і HbA1c, які є незалежними предикторами розвитку ЕД. У той же час немає відповіді на питання, чи може поліпшення глікемічного контролю покращити еректильну функцію. Натомість автори вважають, що хоча регуляція

Адреса для листування з автором:  
Лучицький Віталій Євгенович  
E-mail: vitaliyluchytskyi@gmail.com

© Лучицький В.Є., 2015  
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015  
© Заславський О.Ю., 2015

глікемічного контролю є важливою для лікування ЦД, можливо, існують й інші чинники розвитку ЕД у чоловіків із цим захворюванням [5].

Судинні та неврологічні порушення є найважливішими чинниками розвитку ЕД, але мультіваріантний аналіз засвідчив, що більш важливим чинником розвитку органічної ЕД в осіб із ЦД є судинний, оскільки ураження судин спостерігалися у 18,8 % випадків серед хворих на ЦД віком до 60 років і у 45,1 % — після 60 років, тоді як нейропатію діагностовано в 7,7 % випадків у віковій групі до 60 років і у 4,7 % — понад 60 років. Суттєву роль у патогенезі ЕД у чоловіків із ЦД 2-го типу відіграє зниження рівнів андрогенів [6].

Досягнення сучасної клінічної медицини призвели до розробки нових консервативних методів лікування ЕД. З 1998 року використовується перший препарат із групи інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) силденафіл, згодом було синтезовано тадалафіл і варденафіл, що ознаменувало настання ери медикаментозної терапії ЕД. У низці клінічних досліджень доведено ефективність інгібіторів ФДЕ-5. Поява препаратів інгібіторів ФДЕ-5 істотно підвищила ефективність консервативної (медикаментозної) терапії ЕД у чоловіків і сприяла отриманню нових даних про механізми ерекції та патофізіологію ЕД.

Інгібітори ФДЕ-5 (силденафіл, варденафіл і тадалафіл) на даний час є препаратами вибору для лікування ЕД, оскільки вони зручні для приймання, добре переносяться та високоефективні. Вони є селективними конкурентними інгібіторами ферменту ФДЕ-5, який руйнує циклічний гуанозинмонофосфат (ц-ГМФ) у різних тканинах. Клінічна ефективність ІФДЕ-5 становить 60–97 %, тоді як плацебо — 20–30 % [7].

За результатами обстеження 293 чоловіків із ЦД і ЕД, із давністю основного захворювання 0,5–29 років і давністю ЕД 0,5–12 років, виявлено, що частота андрогенного дефіциту в них зростала з віком від 12,0 до 54,7 % і в них був вірогідно вищим бал за опитувальником симптомів старіння чоловіків AMS. Терапію ІФДЕ-5 призначали 103 пацієнтам із ЦД: силденафіл у дозі 50 мг приймали 45 осіб, 100 мг — 59 осіб; тадалафіл у дозі 10 мг — 21 особа, 20 мг — 30 чоловіків; варденафіл у дозі 10 мг — 104 чоловіки, 20 мг — 115 осіб. Середній показник позитивного ефекту від приймання силденафілу 50 мг, тадалафілу 10 мг і варденафілу 10 мг становив  $43,7 \pm 4,9$ ,  $46,7 \pm 7,4$  і  $71,3 \pm 3,7$  % відповідно, а в максимальних дозах —  $57,3 \pm 4,9$ ,  $66,7 \pm 7,2$  і  $79,3 \pm 2,9$  % відповідно. Ефективність лікування трьома препаратами помітно знижувалася зі збільшенням віку пацієнтів. Найвищий показник ефективності препаратів у пацієнтів із ЦД та ЕД визначено для варденафілу. Дослідження ефективності, безпечності та толерантності варденафілу в пацієнтів із ЦД й АГ було проведено в 6027 хворих на діабет і 10 080 пацієнтів з АГ [8]. Перед початком приймання варденафілу лікувалися силденафілом 1501 пацієнт із ЦД і 2414 — з АГ. ЕД поліпшилася в 92,1 % випадків серед осіб із ЦД та у 93,6 % — з

АГ. Загальну ефективність/толерантність оцінено як задовільну або дуже задовільну в 90,7/98,4 % випадків серед хворих на ЦД і у 92,2/98,3 % — серед пацієнтів з АГ. Показники побічних ефектів становили 1,31 % для пацієнтів із ЦД і 1,50 % — з АГ. Віддали перевагу постійному прийманню варденафілу 84,7 % пацієнтів із ЦД і 86,1 % — з АГ.

**Мета роботи** — дослідження ефективності та безпеки лікування еректильної дисфункції інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу в чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу.

## Матеріал і методи дослідження

Обстежено 89 чоловіків віком 39–69 років, хворих на ЦД 2-го типу, з ЕД, тривалість ЦД 1–12 років. Обстежені були в стані компенсації ЦД, середній рівень HbA1c у них становив  $7,3 \pm 1,1$  %. У 81 пацієнта (91,0 %) діагностовано хронічні ускладнення ЦД 2-го типу та супутні захворювання: мікро- та макроангіопатії — у 37 (41,5 %), АГ — у 39 (47,2 %), ожиріння — у 56 (62,9 %), андрогенний дефіцит — у 39 (43,8 %), хронічний простатит — у 39 (43,8 %), доброякісна гіперплазія передміхурової залози — у 21 (23,6 %) особи. Тривалість ЕД у всіх обстежених становила понад 1 рік.

ІФДЕ-5 призначали на тлі компенсації ЦД і тестостеронзамісної терапії пацієнтам із симптомами дефіциту тестостерону і зниженими його рівнями в крові.

Дослідження ефективності застосування препаратів ІФДЕ-5 у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, проводили за схемою приймання препарату на вимогу: силденафіл 100 мг, варденафіл 20 мг і тадалафіл 20 мг за 40–60 хв перед статевим актом, не частіше двох разів на тиждень, протягом трьох місяців: 26 хворих отримували тадалафіл, 21 пацієнт — варденафіл і 42 пацієнти — силденафіл. Ефективність проведеної терапії оцінювали за результатами опитувальника міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ) домену «Еректильна функція» (1-ше — 5-те та 15-те запитання). Опитування проводили напередодні та через 2–2,5 тижня після закінчення лікування.

## Результати дослідження

Лікування ЕД у чоловіків із ЦД 2-го типу має бути комплексним з огляду на множинність патогенетичних механізмів виникнення ЕД у хворих на ЦД: метаболічні порушення, діабетичні мікро-, макроангіопатії, нейропатії та гормональні зсуви. Вагоме значення мають також психогенні чинники. Тому лікування ЕД починали після досягнення компенсації або субкомпенсації метаболічних порушень, корекції андрогендефіцитного стану, лікування хронічних ускладнень (діабетичної ангіопатії та нейропатії).

Силденафіл у дозі 100 мг одноразово за схемою на вимогу було призначено 42 чоловікам віком 46–65 років (середній вік  $57,0 \pm 8,4$  року), хворим на ЦД 2-го типу. Тривалість ЦД до 5 років відзначалася в 12 пацієнтів, 5–10 років — у 8, понад 10 років — у 12 хворих.

**Таблиця 1. Показники міжнародного індексу еректильної функції в чоловіків із ЦД 2-го типу в динаміці терапії силденафілом 100 мг ( $M \pm m$ )**

Питання анкети МІЕФ	Контроль	Перед початком лікування	p	Після лікування	p	p <sub>1</sub>
Досягнення ерекції (МІЕФ 1)	4,21 ± 0,20	1,91 ± 0,32	< 0,05	3,96 ± 0,20	> 0,1	< 0,05
Ерекція під час сексуальної стимуляції (МІЕФ 2)	4,93 ± 0,27	2,24 ± 0,24	< 0,05	4,22 ± 0,22	> 0,1	< 0,001
Достатність ерекції (МІЕФ 3)	4,91 ± 0,27	1,86 ± 0,29	< 0,05	3,60 ± 0,20	> 0,2	< 0,001
Збереження ерекції (МІЕФ 4)	4,83 ± 0,33	1,91 ± 0,32	< 0,05	3,68 ± 0,26	> 0,1	< 0,001
Ерекція до закінчення статевого акту (МІЕФ 5)	5,11 ± 0,22	2,08 ± 0,36	< 0,05	3,60 ± 0,26	> 0,1	< 0,001
Упевненість у досягненні та збереженні ерекції (МІЕФ 15)	4,62 ± 0,28	2,24 ± 0,24	< 0,05	3,86 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Еректильна функція	26,75 ± 0,79	12,68 ± 2,10	< 0,05	23,22 ± 1,40	< 0,05	< 0,05

Примітки: p — порівняно з показником контрольної групи; p<sub>1</sub> — порівняно з вихідним показником.

**Таблиця 2. Показники міжнародного індексу еректильної функції в чоловіків із ЦД 2-го типу в динаміці терапії тадалафілом 20 мг ( $M \pm m$ )**

Питання анкети МІЕФ	Контроль	Перед початком лікування	p	Після лікування	p	p <sub>1</sub>
Досягнення ерекції (МІЕФ 1)	4,21 ± 0,20	2,08 ± 0,44	< 0,05	4,08 ± 0,20	> 0,1	< 0,05
Ерекція під час сексуальної стимуляції (МІЕФ 2)	4,93 ± 0,27	2,44 ± 0,63	< 0,05	4,18 ± 0,26	> 0,1	< 0,001
Достатність ерекції (МІЕФ 3)	4,91 ± 0,27	2,19 ± 0,46	< 0,05	3,70 ± 0,20	> 0,2	< 0,001
Збереження ерекції (МІЕФ 4)	4,83 ± 0,33	2,19 ± 0,46	< 0,05	3,40 ± 0,26	> 0,1	< 0,001
Ерекція до закінчення статевого акту (МІЕФ 5)	5,11 ± 0,22	2,44 ± 0,63	< 0,05	3,40 ± 0,26	> 0,1	< 0,001
Упевненість у досягненні та збереженні ерекції (МІЕФ 15)	4,62 ± 0,28	2,44 ± 0,63	< 0,05	3,76 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Еректильна функція	26,75 ± 0,79	13,37 ± 2,0	< 0,05	23,18 ± 1,30	< 0,05	< 0,05

Примітки: p — порівняно з показником контрольної групи; p<sub>1</sub> — порівняно з вихідним показником.

Результати обстеження пацієнтів, які отримували силденафіл 100 мг згідно із зазначеними вище рекомендаціями, наведено в табл. 1.

Середній сумарний показник домену «Еректильна функція» (1–5-й, 15-й показники МІЕФ) становив перед початком лікування 12,68 ± 2,10 бала, що свідчить про наявність у частини обстежених еректильної дисфункції середнього ступеня. Приймання препаратів силденафілу в дозі 100 мг на вимогу перед статевим актом протягом 12 тижнів призвело до зростання цього показника на 10,54 бала та його вірогідного поліпшення. Силденафіл був ефективним у 32 із 42 (76,2 %) пацієнтів із ЦД 2-го типу та ЕД. Окремо проведено аналіз індивідуальних показників домену «Еректильна функція» в обстежених, який засвідчив, що в 10 (23,8 %) пацієнтів із ЦД 2-го типу та ЕД не відбулося вірогідного поліпшення еректильної функції після приймання 100 мг силденафілу протягом 12 тижнів. Аналіз впливу запропонованої схеми приймання силденафілу на пенетраційну здатність в обстежених (Q3), здатність зберігати та підтримувати ерекцію протягом статевого акту (Q4 і Q5) показав, що приймання 100 мг силденафілу перед статевим

актом не частіше двох разів на тиждень протягом трьох місяців вірогідно поліпшувало середні показники пенетраційної здатності (з 1,86 ± 0,29 до 3,60 ± 0,20 бала; p<sub>1</sub> < 0,001), а також можливість підтримувати та зберігати ерекцію до завершення статевого акту (з 1,91 ± 0,32 до 3,68 ± 0,26 бала та з 2,08 ± 0,36 до 3,60 ± 0,26 бала відповідно; p<sub>1</sub> < 0,001). У пацієнтів відзначено вірогідне зростання показника Q15 з 2,24 ± 0,24 до 3,86 ± 0,20 бала (p<sub>1</sub> < 0,001), яке проявлялося посиленням упевненості у своїх можливостях досягати ерекції та зберігати її.

Побічні реакції у вигляді почервоніння обличчя, закладеності носа, болю голови та пирхоти в горлі виникали у 6 (14,3 %) із 42 обстежених, мали легкий ступінь та не потребували припинення приймання препарату. Ці дані збігаються з літературними даними.

Тадалафіл у дозі 20 мг призначали 26 чоловікам віком 39–64 роки (середній вік 54,6 ± 6,1 року), хворим на ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації, із ЕД. Тривалість ЦД до 5 років мали 9 хворих, 5–10 років — 7, понад 10 років — 10 хворих. Результати наведено у табл. 2.

Середній сумарний бал домену «Еректильна функція» (1–5-й, 15-й показники МІЕФ) становив перед

**Таблиця 3. Показники міжнародного індексу еректильної функції в чоловіків із ЦД 2-го типу в динаміці терапії варденафілом 20 мг ( $M \pm m$ )**

Питання анкети МІЕФ	Контроль	Перед початком лікування	p	Після лікування	p	p <sub>1</sub>
Досягнення ерекції (МІЕФ 1)	4,21 ± 0,20	2,16 ± 0,31	< 0,05	4,12 ± 0,20	> 0,1	< 0,05
Ерекція під час сексуальної стимуляції (МІЕФ 2)	4,93 ± 0,27	1,98 ± 0,29	< 0,05	4,44 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Достатність ерекції (МІЕФ 3)	4,91 ± 0,27	2,28 ± 0,31	< 0,05	4,22 ± 0,15	> 0,2	< 0,001
Збереження ерекції (МІЕФ 4)	4,83 ± 0,33	2,28 ± 0,31	< 0,05	4,12 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Ерекція до закінчення статевого акту (МІЕФ 5)	5,11 ± 0,22	2,12 ± 0,29	< 0,05	4,44 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Упевненість у досягненні та збереженні ерекції (МІЕФ 15)	4,62 ± 0,28	2,28 ± 0,31	< 0,05	4,06 ± 0,20	> 0,1	< 0,001
Еректильна функція	26,75 ± 0,79	13,69 ± 1,90	< 0,05	25,22 ± 1,80	≥ 0,5	< 0,05

**Примітки:** p — порівняно з показником контрольної групи; p<sub>1</sub> — порівняно з вихідним показником.

початком лікування  $14,37 \pm 2,0$  бала, що свідчить про наявність ЕД середнього ступеня. Застосування тадалафілу в дозі 20 мг на вимогу перед статевим актом протягом 12 тижнів призвело до вірогідного поліпшення показника «еректильна функція», який зростав у середньому до  $23,18 \pm 1,30$  бала ( $p_1 < 0,05$ ). Приріст показника еректильної функції на  $9,81$  бала в динаміці лікування тадалафілом, хоча й не призвів до нормалізації ( $26,75 \pm 0,79$  бала в контрольній групі) середніх показників у групі обстежених, але дозволив у частини пацієнтів знизити вираженість ЕД до легкого ступеня. Аналіз індивідуальних показників домену «Еректильна функція» в обстежених показав вірогідне поліпшення в 19 із 26 чоловіків, тобто ефективність застосування тадалафілу становила 73,1 %. У 7 обстежених (26,9 %) не відбулося суттєвого поліпшення еректильної функції. Показники анкети МІЕФ у них підвищувалися, але незначно. Ураховуючи, що одним із провідних механізмів розвитку ЕД у чоловіків із ЦД 2-го типу є корпоральна венооклюзійна дисфункція, ми окремо проаналізували вплив запропонованої схеми приймання тадалафілу на пенетраційну здатність (Q3) і здатність зберігати та підтримувати ерекцію протягом статевого акту (Q4 і Q5). Встановлено, що приймання тадалафілу вірогідно поліпшило середні показники пенетраційної здатності (з  $2,19 \pm 0,46$  до  $3,70 \pm 0,20$  бала;  $p_1 < 0,001$ ), можливість підтримувати та зберігати ерекцію до завершення статевого акту (з  $2,19 \pm 0,46$  до  $3,40 \pm 0,26$  бала;  $p_1 < 0,001$ ). Поліпшення цих показників, у свою чергу, призвело до підвищення в обстежених впевненості у своїх можливостях досягнення та збереження ерекції (Q15) з  $2,44 \pm 0,63$  до  $3,76 \pm 0,20$  бала ( $p_1 < 0,001$ ).

Побічні реакції у вигляді почервоніння обличчя, закладеності носа, болю голови та пирхоти в горлі виникали у трьох (11,5 %) із 26 обстежених, мали легкий ступінь та не потребували припинення приймання препарату.

Варденафіл у дозі 20 мг застосовували за традиційною схемою на вимогу у 21 чоловіка віком 41–69

років (середній вік  $56,7 \pm 9,1$  року), із ЦД 2-го типу в стадії субкомпенсації та зі скаргами на ЕД. Тривалість ЦД до 5 років мали 3 пацієнти, 5–10 років — 10, понад 10 років — 8 хворих. Результати наведено у табл. 3.

Середній сумарний бал домену «Еректильна функція» (1–5-й, 15-й показники МІЕФ) у чоловіків із ЦД 2-го типу та ЕД становив перед початком лікування  $13,69 \pm 1,90$  бала, що, як і в попередніх двох групах пацієнтів із ЦД 2-го типу, свідчить про наявність ЕД середнього ступеня в більшості обстежених. Застосування варденафілу призвело до вірогідного поліпшення показника «еректильна функція» в середньому до  $25,22 \pm 1,80$  бала ( $p_1 < 0,05$ ). Аналіз індивідуальних показників домену «Еректильна функція» в обстежених засвідчив, що в 5 (23,8 %) із 21 пацієнта не відбулося суттєвого поліпшення еректильної функції на тлі приймання 20 мг варденафілу протягом 12 тижнів. Отже, ефективність застосування варденафілу в наших пацієнтів становила 76,2 %.

Також проаналізовано вплив запропонованої схеми приймання варденафілу на пенетраційну здатність в обстежених (Q3) і здатність зберігати та підтримувати ерекцію протягом статевого акту (Q4 і Q5). Установлено, що приймання варденафілу 20 мг через 12 тижнів вірогідно поліпшило середні показники пенетраційної здатності (із  $2,28 \pm 0,31$  до  $4,22 \pm 0,15$  бала;  $p_1 < 0,001$ ), показники можливості підтримувати та зберігати ерекцію до завершення статевого акту з  $2,28 \pm 0,31$  до  $4,12 \pm 0,20$  бала ( $p_1 < 0,001$ ) та з  $2,12 \pm 0,29$  до  $4,44 \pm 0,20$  бала ( $p_1 < 0,001$ ) відповідно. Поліпшення даних показників, у свою чергу, призвело до підвищення в обстежених впевненості у своїх можливостях досягнення та збереження ерекції (Q15) з  $2,28 \pm 0,31$  до  $4,06 \pm 0,20$  бала ( $p_1 < 0,001$ ).

Побічні реакції у вигляді почервоніння обличчя, закладеності носа, болю голови та пирхоти в горлі виникали у трьох (14,3 %) із 21 обстеженого, мали легкий ступінь та не потребували припинення приймання препарату.

## Обговорення

Відомо, що ЦД часто асоціюється з ЕД, що призводить до редукції залежної від оксиду натрію вазодилатації. У пацієнтів із ЦД швидко розвиваються зсуви ендотеліальної функції, агресивний атеросклероз. Діабетична ендотеліальна дисфункція є результатом дисбалансу між підвищеними рівнями реактивних кисневих продуктів (ROS) і зниженою продукцією та доступністю оксиду азоту, а також підвищеними рівнями вазоконстрикторів [9]. Ендотеліальна дисфункція відіграє ключову роль у патогенезі атеросклерозу та мікро- й макроангіопатій в осіб із ЦД. Судинні ураження та нейропатії у хворих на ЦД призводять не лише до механічного порушення кровообігу, але й до погіршення продукції первинного медіатора ерекції оксиду азоту у зв'язку з вираженим зниженням активності NO-синтетази. Оксидативний стрес у чоловіків із ЦД призводить до зниження активності NO-синтетази та концентрації оксиду азоту, який вивільняється нейронами, ендотеліальними клітинами і, можливо, корпорально гладком'язими клітинами статевого члена у відповідь на сексуальну стимуляцію. Оксид азоту є первинним месенджером (медіатором) релаксації гладком'язих клітин трабекул й артеріальних судин, дію якого опосередковано вторинним месенджером цГМФ. Сексуальна стимуляція через первинний сигнал призводить до вивільнення оксиду азоту парасимпатичними, неадренергічними, нехолінергічними нейронами й ендотеліальними клітинами кавернозних тіл. Оксид азоту підвищує рівень клітинного цГМФ, що призводить до релаксації гладеньких м'язів кавернозних тіл та артерій статевого члена, посилення кровообігу в синусоїдальних просторах кавернозних тіл, одночасного посилення тумесценції члена й оклюзії венозного відтоку та ерекції статевого члена.

Аналіз рандомізованих досліджень механізму дії ІФДЕ-5 у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ЕД (476 чоловіків із ЦД, із них приймали силденафіл 239 чоловіків, 237 осіб склали групу плацебо) показав вірогідне підвищення опосередкованої кровообігом дилатації судин статевого члена в середньому на 2,19 %, але з високою гетерогенністю (95% ДІ 0,48–3,9) [10]. Метааналіз декількох рандомізованих досліджень засвідчив, що тривале приймання препарату приводило до поліпшення не лише гемодинамічних параметрів, а й біохімічних маркерів. В обстежених після курсу лікування вірогідно знижувалися рівні прозапального цитокіну ІЛ-6 [11]. Значніші порушення ендотеліальної функції спостерігали в чоловіків із тривалим ЦД, проте кращий ефект після тривалого приймання ІФДЕ-5 відзначено в пацієнтів із більш вираженими порушеннями ендотеліальної функції та більшою тривалістю ЦД. Утім залишається невідомим, чи підтримується сприятливий ефект ІФДЕ-5 після відміни приймання препаратів і якою є його три-

валість. Той факт, що ІФДЕ-5 можуть редукувати ендотеліальну дисфункцію за умов хронічного застосування, вказує на необхідність подальших досліджень для вивчення можливості запобігання хронічним судинним ускладненням ЦД.

Наразі ІФДЕ-5 є найбільш ефективними препаратами, так званою першою лінією терапії ЕД у чоловіків. За даними літератури, ефективність терапії ІФДЕ-5 перебуває в широких межах — від 45 до 80 % у чоловіків з ЕД у загальній популяції, причому пацієнти з ЕД, зумовленою ЦД і захворюваннями нервової системи, потребують більших доз ІФДЕ-5, а ефективність лікування таких пацієнтів є нижчою. Водночас у деяких дослідженнях ефективність приймання ІФДЕ-5 при ЦД досягає 78 %. Аналіз літературних даних стосовно застосування силденафілу, тадалафілу та варденафілу засвідчив, що всі інгібітори є ефективними в лікуванні пацієнтів з ЕД у загальній популяції [12], а також у чоловіків із ЦД та ЕД [13]. У наших дослідженнях також не відзначено різниці в показниках ефективності всіх трьох препаратів. ІФДЕ-5 потенціюють ерекцію статевого члена, підвищуючи рівні цГМФ. У цих же дослідженнях також підтверджено вплив даних препаратів на збільшення частоти пенетрації та підтримку ерекції на достатньому рівні під час статевих актів. Препарати відзначалися доброю толерантністю. Частота побічних реакцій залежно від препарату, який приймали пацієнти, також не відрізнялася від результатів, отриманих іншими авторами [14].

Більша ефективність варденафілу в чоловіків із ЦД 2-го типу та ЕД є відомим феноменом, описаним у літературі [8], та може бути пояснена вищою селективністю впливу даної речовини на пригнічення ФДЕ-5 у кавернозних тілах.

Отримані результати підтвердили високу ефективність ІФДЕ-5 у чоловіків із ЦД 2-го типу та ЕД. З огляду на те, що етіологія і патогенез ЕД на тлі ЦД багатофакторні й ЕД прямо корелює з глікемічним контролем (особливо на ранніх стадіях ЦД), тривалістю та наявністю хронічних ускладнень, усім пацієнтам попередньо проводилася терапія, метою якої була компенсація метаболічних порушень та лікування ангіо- і нейропатій.

Менша ефективність досліджених препаратів у частини обстежених нами пацієнтів засвідчує недостатність класичної терапії даними препаратами й необхідність застосування більш ефективної та потентної терапії. Дослідження тривалого приймання тадалафілу в дозі 2,5–5,0 мг показали, що таке лікування може відігравати активнішу роль, адже засвідчує більш сприятливий ефект порівняно з традиційною терапією препаратами на вимогу [15].

## Висновки

Проведене дослідження підтвердило високу ефективність трьох ІФДЕ-5 як препаратів першої лінії в лікуванні ЕД у чоловіків із ЦД. Усі три пре-

парати використовувалися в максимальних дозах, оскільки менші дози не завжди є досить ефективними. Усім пацієнтам зі зниженими рівнями загального тестостерону в крові необхідно призначити замісну терапію препаратами тестостерону до досягнення рівнів гормону в межах нормальних коливань. Необхідні подальші дослідження ефектів ІФДЕ-5 у чоловіків із ЦД 2-го типу для підвищення ефективності цих препаратів та можливості сприятливого впливу на ендотеліальну функцію, надто на ранніх етапах.

Автор констатує відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Väättäinen S., Keinänen-Kiukaanniemi S., Saramies J. et al. Quality of life along the diabetes continuum: A cross-sectional view of health-related quality of life and general health status in middle-aged and older Finns // *Qual. Life Res.* — 2014. — Vol. 23. — P. 1935-1944.
2. Porojan M., Poanta L., Dumitrascu D.L. Assessing health related quality of life in diabetic patients // *Rom. J. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 50. — P. 27-31.
3. Malavive L.S., Levy J.C. Erectile dysfunction in diabetes mellitus // *J. Sex. Med.* — 2009. — Vol. 6. — P. 1232-1247.
4. De Berardis G., Franciosi M., Belfiglio M. et al. Erectile dysfunction and quality of life in type 2 diabetic patients: A serious problem too often overlooked // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25. — P. 84-91.
5. Yamaguchi Y., Kumamoto Y. Etiological analysis of male diabetic erectile dysfunction with particular emphasis on findings of vascular and neurological examinations // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* — 1994. — Vol. 85. — P. 1474-1483.
6. Corona J., Mannucci E., Petrone L. et al. NCEP-ATPIII — defined metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and prevalence

of hypogonadism in male patients with sexual dysfunction // *J. Sex. Med.* — 2007. — Vol. 4. — P. 1038-1045.

7. Montorsi F., Salonia A., Deho F. et al. Pharmacological management of erectile dysfunction // *B.J.U.* — 2003. — Vol. 91. — P. 446-454.

8. The Real-Life Safety and Efficacy of Vardenafil (REALISE) — Subgroup analysis of patients with cardiovascular diseases, diabetes mellitus or hypertension // *J. Sex. Med.* — 2006. — Vol. 3 (Suppl. 3). — P. 25.

9. Hellsten Y., Nyderg M., Jensen L.G., Mortensen S.P. Vasodilator interaction in skeletal muscle blood flow regulation // *J. Physiol.* — 2012. — Vol. 590. — P. 6297-6305.

10. Santi D., Giannetta E., Isidori A. et al. Effects of chronic use of phosphodiesterase inhibitors on endothelial markers in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Eur. J. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 172. — P. 103-114.

11. Aversa A., Vitale C., Volterrani M. et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with type II diabetes // *Diabet. Med.* — 2008. — Vol. 25. — P. 37-44.

12. Balhara Y.P., Sarkar S., Gupta R. Phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Indian J. Endocr. Metab.* — 2015. — Vol. 19. — P. 451-461.

13. Setter S.M., Iltz J.L., Fincham J.E. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction // *Ann. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 39. — P. 1286-1295.

14. Kuthe A. Phosphodiesterase 5 inhibitors in male sexual dysfunction // *Curr. Opin. Urol.* — 2005. — Vol. 13. — P. 405-410.

15. Morano S. Pathophysiology of diabetic sexual dysfunction // *J. Endocrinol. Invest.* — 2003. — Vol. 26, Suppl. 3. — P. 65-69.

Отримано 17.11.15 ■

Луцицкий В.Е.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

## ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

**Резюме. Актуальность.** Одним из самых частых осложнений сахарного диабета у мужчин является эректильная дисфункция. Ингибиторы ФДЭ-5 (ИФДЭ-5) — силденафил, варденафил и тадалафил — являются препаратами выбора для лечения эректильной дисфункции. **Цель работы** — исследование эффективности и безопасности лечения эректильной дисфункции ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа. **Материал и методы исследования.** Обследовано 89 мужчин в возрасте 39–69 лет с сахарным диабетом 2-го типа и эректильной дисфункцией, продолжительность диабета 1–12 лет. Обследованные были в состоянии компенсации сахарного диабета, средний уровень гликированного гемоглобина у них составлял  $7,3 \pm 1,1$  %. **Результаты.** Использование силденафила в дозе 100 мг по требованию перед половым актом в течение 12 недель привело к достоверному росту показателя домена «Эректильная функция» на 10,54 балла. Силденафил был эффективным у 76,2 % пациентов. Приrost показателя эректильной функции в динамике лечения тадалафилом составил 9,81 балла. Эффектив-

ность применения тадалафила составила 73,1 %. Применение варденафила привело к достоверному улучшению показателя «эректильная функция» в среднем до  $25,22 \pm 1,80$  балла. Эффективность применения варденафила у наших пациентов составляла 76,2 %. **Выводы.** Проведенное исследование подтвердило высокую эффективность трех ИФДЭ-5 в качестве препаратов первой линии в лечении эректильной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом. Все три препарата использовались в максимальных дозах, поскольку меньшие дозы не всегда являются достаточно эффективными. Всем пациентам с пониженными уровнями общего тестостерона в крови необходимо назначать заместительную терапию препаратами тестостерона до достижения уровней гормона в пределах нормальных колебаний. Необходимы дальнейшие исследования эффектов ИФДЭ-5 у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа для повышения эффективности данных препаратов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, эректильная дисфункция, фосфодиэстераза 5-го типа.

Luchytskyi V. Ye.

SI «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komissarenko of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

### TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN TYPE 2 DIABETIC MEN

**Summary. Background.** One of the most frequent complications of diabetes in men is erectile dysfunction. Phosphodiesterase-5 inhibitors (IPDE-5): sildenafil, vardenafil and tadalafil are the drugs of choice for the treatment of erectile dysfunction. **Objective.** To study the effectiveness and safety of treatment of erectile dysfunction with inhibitor of phosphodiesterase 5 in type 2 diabetic men. **Material and methods.** The study involved 89 men aged 39–69 years old. Patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction with diabetes duration of 1–12 years were examined in a state of diabetes mellitus compensation (average glycated hemoglobin  $7.3 \pm 1.1$  %). Sildenafil 100 mg on demand before coitus during 12 weeks led to the significant growth rate of domain of «Erectile function» on 10.54 score. Sildenafil was effective in 76.2 % of patients. Increment of such parameter as erectile function during

tadalafil treatment was 9.81 scores. Efficacy of tadalafil was 73.1 %. Application of vardenafil led to the improvement of erectile function to an average of  $25.22 \pm 1.80$  scores. Efficacy of vardenafil in our patients was 76.2 %. **Conclusions.** The study confirmed the high efficiency of three IPDE-5 as the first-line drugs for the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. All three drugs were used in maximum doses, as lower doses are not always effective enough. All patients with reduced blood levels of total testosterone should receive replacement therapy to achieve levels of testosterone within the normal hormone fluctuations. Further study of the effects IPDE-5 in type 2 diabetic men are necessary to improve their effectiveness.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5.