

Вивчення ефективності застосування інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу в терапії еректильної дисфункції у пацієнтів з метаболічним синдромом

Ю.М. Гурженко

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Метаболічний синдром (МС) є симптомокомплексом, що поєднує в собі абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемію, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію. Одним із ускладнень МС є порушення сексуальної функції у чоловіків.

Мета дослідження: оцінювання ефективності і переносимості уденафілу по 200 мг у лікуванні порушень еректильної функції у пацієнтів з МС.

Матеріали та методи. У клініці вивчалася клінічна ефективність інгібітору ФДЕ-5 IV покоління уденафілу у 76 пацієнтів з еректильною дисфункцією (ЕД) змішаного генезу та при наявності у хворих МС в динаміці. Середній вік пацієнтів становив $51,6 \pm 8,2$ року. Тривалість спостереження становила 12 тиж, але контроль показників МС (антропометрія, огляд, біохімічні дослідження крові) та оцінку еректильної функції проводили протягом 6 міс.

Результати. Через 12 тиж пацієнти досягли позитивних результатів у зниженні маси тіла, індексу маси тіла та зменшення обхвату талії, хоча недостовірно. Необхідно відзначити позитивні зміни в показниках діяльності серцево-судинної системи. Тенденцію до зменшення продемонстрували такі показники, як ЧСС, САТ, ДАТ. Дієтотерапія та прийом статинів дозволили покращити показники жирового обміну. Корекція метаболічних порушень у хворих супроводжувалася збільшенням рівня загального та вільного тестостерону. Однак за ступенем збільшення концентрації андрогенів не виявлено статистично достовірної різниці. Корекція метаболічних порушень у хворих супроводжувалася збільшенням рівня загального та вільного тестостерону.

Під час лікування достовірно зросли практично всі інтегративні показники Міжнародного індексу еректильної функції, а саме: показник «еректильна функція» покращився у 2,26 разу ($p < 0,01$), «задоволеність статевим актом» – у 2,59 разу ($p < 0,001$), «оргазм» – у 2,0 разу ($p < 0,01$), «лібідо» – у 2,9 разу ($p < 0,001$), «загальна задоволеність» – у 2,3 разу ($p < 0,01$). Статева функція чоловіків з МС та ЕД покращилася за даними різних показників у 2–2,9 разу. Зміни кавернозного кровотоку при доплерультрасонографії продемонстрували збільшення пікової швидкості систолічного кровотоку в 1,5 разу. Час дії препарату становив $24,6 \pm 5,8$ год, що пов'язано з періодом напіввиведення уденафілу. Отримані нами дані свідчать про перспективність застосування уденафілу у чоловіків з ЕД та МС та в осіб, які не мають стабільних сімейно-сексуальних стосунків, для забезпечення спонтанності сексуальних відносин.

Заключення. Уденафіл може розглядатися як препарат першого ряду в терапії розладів ерекції у пацієнтів із метаболічним синдромом.

Ключові слова: уденафіл, еректильна дисфункція, метаболічний синдром, лікування.

Study of the efficiency of using type 5 phosphodiesterase inhibitors in the therapy of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome

Iu.M. Gurzhenko

Metabolic syndrome is a symptom complex that combines abdominal obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and arterial hypertension. One of the complications of metabolic syndrome is sexual dysfunction in men.

The objective: is to evaluate the efficacy and tolerability of udenafil 200 mg in the treatment of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome.

Materials and methods. The clinical efficacy of the IV generation PDE-5 inhibitor medicine udenafil in 76 patients with erectile dysfunction of mixed origin and with metabolic syndrome in dynamics was studied. The average age was $51,6 \pm 8,2$ years. The observation period was 12 weeks, but the control of metabolic syndrome parameters (anthropometry, review, biochemical blood tests) and the assessment of erectile function were carried out for 6 months.

Results. After 12 weeks, patients achieved positive results in weight loss, BMI and waist circumference, although not significantly. It is necessary to note the positive changes in the indicators of the cardiovascular system. The downward trend was demonstrated by such indicators as heart. Diet therapy and taking statins have improved the indicators of fat metabolism. Correction of metabolic disorders in patients was accompanied by an increase in total and free testosterone. However, there was no statistically significant difference in the degree of increase in the concentration of androgens. Correction of metabolic disorders in patients was accompanied by an increase in total and free testosterone.

During treatment, almost all integrative indices of IIEF increased. Specifically, the index «erectile function» improved 2,26 times ($p<0,01$), «satisfaction with intercourse» 2,59 times ($p<0,001$), «orgasm» 2,0 times ($p<0,01$), «libido» – 2,9 times ($p<0,001$), «general satisfaction» 2,3 times ($p<0,01$). According to various indicators, the sexual function of men with metabolic syndrome and erectile dysfunction improved 2–2,9 times. Changes in cavernous blood flow on Doppler ultrasonography showed an increase in peak systolic blood flow rate by 1,5 times, which is associated with the udenafil half-life. Our data indicate that the use of the medicine udenafil is perspective in men with erectile dysfunction and metabolic syndrome and in those who do not have stable family-sexual relations to ensure spontaneity of sexual relations.

Conclusions. Udenafil can be considered as a first-line medicine in the treatment of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome.

Keywords: *udenafil, erectile dysfunction, metabolic syndrome, treatment.*

Изучение эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии эректильной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом Ю.М. Гурженко

Метаболический синдром (МС) является симптомокомплексом, сочетающим в себе абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию. Одним из осложнений МС является нарушение сексуальной функции у мужчин.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости udenafile по 200 мг в лечении нарушений эректильной функции у пациентов с МС.

Материалы и методы. В клинике изучалась клиническая эффективность ингибитора ФДЭ-5 IV поколения udenafile у 76 пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) смешанного генеза и при наличии у больных МС в динамике. Средний возраст составляет $51,6\pm 8,2$ года. Продолжительность наблюдения составила 12 нед, но контроль показателей МС (антропометрия, обзор, биохимические исследования крови) и оценку эректильной функции проводили в течение 6 мес.

Результаты. Через 12 нед пациенты добились положительных результатов в снижении массы тела, индекса массы тела и уменьшении окружности талии, хотя недостоверно. Необходимо отметить положительные изменения в показателях деятельности сердечно-сосудистой системы. Тенденцию к уменьшению продемонстрировали такие показатели, как ЧСС, САД, ДАД. Диетотерапия и прием статинов позволили улучшить показатели жирового обмена. Коррекция метаболических нарушений у больных сопровождалась увеличением общего и свободного тестостерона. Однако по степени увеличения концентрации андрогенов не выявлено статистически достоверной разницы. Коррекция метаболических нарушений у больных сопровождалась увеличением общего и свободного тестостерона.

При лечении достоверно выросли практически все интегративные показатели Международного индекса эректильной функции, а именно: показатель «эректильная функция» улучшился в 2,26 раза ($p<0,01$), «удовлетворенность половым актом» – в 2,59 раза ($p<0,001$), «оргазм» – в 2,0 раза ($p<0,01$), «либидо» – в 2,9 раза ($p<0,001$), «общая удовлетворенность» – 2,3 раза ($p<0,01$). Половая функция мужчин с МС и ЭД улучшилась по данным различных показателей в 2–2,9 раза. Изменения кавернозного кровотока при доплерультрасонографии показали увеличение пиковой скорости систолического кровотока в 1,5 раза, что связано с периодом полувыведения udenafile. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности применения udenafile у мужчин с ЭД и МС и у лиц, не имеющих стабильных семейно-сексуальных отношений, для обеспечения спонтанности сексуальных отношений.

Заключение. Udenafil может рассматриваться как препарат первого ряда в терапии расстройств эрекции у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: *уденафил, эректильная дисфункция, метаболический синдром, лечение.*

Метаболічний синдром (синдром Reaven) – симптомокомплекс, що поєднує в собі абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемію, дисліпідемію та артеріальну гіпертензію. Досить часто метаболічний синдром (МС) супроводжується гіперурікемією, порушенням гемостазу, явищами субклінічного запалення, синдромом обструктивного апное/гіпопное сну [1]. Усі зазначені вище симптоми є одним етіопатогенетичним ланцюгом.

Сам по собі МС досить поширений у популяції – близько третини населення (наприклад у країнах СНД цей показник становить 35%). Причин виникнення МС багато, але головна роль в етіології його належить поведінковим факторам – гіподинамії, нераціональному харчуванню, стану хронічного дистресу тощо. Неабияке значення має також спадкова схильність до атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, атеросклерозозалежних захворювань та цукрового діабету, особливо 2-го типу [2].

Велику роль в терапії та профілактиці МС відіграє вивчення груп ризику. До групи ризику належать па-

цієнти з початковими ознаками захворювання та його ускладненнями: артеріальна гіпертензія, зміни вуглеводного обміну, ожиріння та надмірне незбалансоване харчування, ішемічна хвороба серця, атеросклеротичні захворювання периферичних та мозкових артерій, порушення пуринового обміну, неалкогольна жирова хвороба печінки; еректильна дисфункція у чоловіків; гіподинамія, зловживання алкоголем, тютюнопаління, спадкова обтяженість серцево-судинними та обмінними захворюваннями [3,4].

Патогенез метаболічного синдрому

Однією з причин виникнення МС є інсулінорезистентність. В її основі лежить порушення утилізації глюкози в органах-мішенях, тобто поперечносмугастих м'язах, ліпоцитах та печінці, що пов'язано з дисфункцією інсуліну. Інсулінорезистентність гальмує засвоєння та надходження до клітин скелетної мускулатури глюкози, стимулює ліполіз і глікогеноліз, що призводить до порушення обміну ліпідів та вуглеводів. Інсулінорезис-

тентність посилює секрецію інсуліну, що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії та активації симпатоадреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем з формуванням артеріальної гіпертензії та подальшим порушенням метаболічних процесів, зокрема гіперкоагуляції. Зазначені вище метаморфози спричинюють посилення інсулінорезистентності, що знову стимулює патогенетичне «порочне коло».

Класифікація та стадії розвитку метаболічного синдрому

Враховуючи різноманітність клінічних симптомів та синдромів при МС, чіткої класифікації та розподілу за стадіями не існує. У деяких роботах МС поділяють на повний, що включає всі складові МС, і неповний. Незважаючи на це, вираженість симптомів, кількість компонентів МС та наявність ускладнень впливають на стратифікацію ризику та вибір тактики лікування у конкретного пацієнта.

Для цього слід враховувати:

- ступінь ожиріння та артеріальної гіпертензії;
- вираженість метаболічних змін;
- наявність або відсутність цукрового діабету та захворювань, пов'язаних з атеросклерозом.

Найважливішою, центральною патологічною ланкою МС є патологія вуглеводного обміну. Концентрацію глюкози оцінюють у капілярній крові (норма <5,6 ммоль/л) або у венозній плазмі (норма <6,1 ммоль/л) натщесерце. Гіперглікемією, тобто преддіабетом, вважається показник $\geq 5,6 < 6,1$ ммоль/л та $\geq 6,1$ ммоль/л; <7,0 ммоль/л; цукровий діабет – 6,1 ммоль/л і 6,1 < 7,0 ммоль/л відповідно. Через 2 год після вуглеводного навантаження (75 г глюкози або 125 г цукру, розчинених у 200 мл води) нормальний показник концентрації глюкози в капілярній та венозній крові становить <7,8 ммоль/л; порушення толерантності глюкози – $\geq 7,8 < 11,1$ ммоль/л, цукровий діабет – $\geq 11,1$ ммоль/л.

Залежно від індексу маси тіла (ІМТ), що розраховується розподілом маси тіла (кг) на зріст (m^2), класифікуються такі типи маси тіла (МТ):

- нормальна МТ – $\geq 18,5 < 25$;
- надмірна МТ – $\geq 25 < 30$;
- ожиріння I ступеня – $\geq 30 < 35$;
- ожиріння II ступеня – $\geq 35 < 40$;
- ожиріння III ступеня – ≥ 40 .

ІМТ < 18,5 характеризується як дефіцит маси тіла.

Також важливу роль у патогенезі МС відіграє розподіл жирової тканини. Існують два типи ожиріння: гіноїдний (на кшталт «груша»), коли надмірна жирова тканина розподіляється переважно на стегнах і сідницях; андройдний (на кшталт «яблуко»; абдомінальне ожиріння), з переважною локалізацією жиру в ділянці верхньої половини тіла (живіт, груди, плечі, спина).

Андройдний тип ожиріння є більш агресивним як фактор ризику виникнення серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. Це можна пояснити ожирінням внутрішніх органів, особливо печінки (вісцеральне ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки), зниженням сатурації крові киснем через перехід дихання на грудний тип, ендокринну активність вісцеральної жирової тканини з патологічною зміною вироблення адипокінів (лептин, адіпонектин).

Необхідно також зазначити наявність чіткої кореляції між збільшенням кількості абдомінальної жирової тканини та індексу маси тіла з ризиком супутніх захворювань. Встановлено, що ризик розвитку МС різко зростає зі збільшенням талії >80 см у жінок і >94 см у чоловіків, а при значеннях талії >88 см і >102 см відповідно ризик зростає значно.

Одним із важливих компонентів МС є артеріальна гіпертензія. Вона може мати вторинний характер. Нормальним вважається систолічний артеріальний тиск (САД) 120–129 мм рт.ст. та діастолічний артеріальний тиск (ДАД) 80–84 мм рт.ст. САД <120 і ДАД <80 називають оптимальним тиском, а САД 130–139 та ДАД 85–89 – високим нормальним артеріальним тиском.

Виділяють три ступеня артеріальної гіпертензії:

- I ступінь – САД 140–159 мм рт.ст., ДАД 90–99 мм рт.ст.
- II ступінь – САД 160–179 мм рт.ст., ДАД 100–109 мм рт.ст.
- III ступінь – САД ≥ 180 мм рт.ст., ДАД ≥ 110 мм рт.ст.

Відомо, що підвищення артеріального тиску характеризується підвищенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Для МС характерні також зміни ліпідного обміну. Їхня класифікація наведена в табл. 1.

Ускладнення метаболічного синдрому

Зважаючи на той факт, що МС є поєднанням факторів ризику цілої низки серцево-судинних та обмінних захворювань, саме ці захворювання і є його ускладненнями. Найчастіше це цукровий діабет, ішемічна хвороба

Таблиця 1

Класифікація змін ліпідного обміну у хворих на МС

Показники ліпідів	Ризик низький	Ризик помірний	Ризик високий	Ризик дуже високий
ЗХ, ммоль/л	$\leq 5,5$	≤ 5	$\leq 4,5$	≤ 4
ХС-ЛПНЩ, ммоль/л	$\leq 3,5$	≤ 3	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	чол. >1 жін. >1,2	чол. >1 жін. >1,2	чол. >1 жін. >1,2	чол. >1 жін. >1,2
Тригліцериди, ммоль/л	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$	$\leq 1,7$
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	$\leq 4,3$	$\leq 3,8$	$\leq 3,3$	$\leq 2,6$

Примітки: ЗХ – загальний холестерин; ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ХС не-ЛПВЩ – холестерин, не пов'язаний з ліпопротеїнами високої щільності.

серця та їхні ускладнення: діабетична ангіо-, нейро- та нефропатія, гостра коронарна недостатність, хронічна серцева недостатність, порушення серцевого ритму та провідності, раптова серцева смерть, цереброваскулярні захворювання, порушення мозкового кровообігу, нефропатії з розвитком хронічної ниркової недостатності та ретинопатії з подальшою втратою зору [5].

Прогресування артеріальної гіпертензії само собою призводить до ураження органів-мішеней та асоційованих клінічних станів. Одним із ускладнень МС є порушення сексуальної функції у чоловіків, насамперед порушення лібідо та еректильної функції.

Діагностика метаболічного синдрому

Для встановлення діагнозу МС необхідно насамперед виявити наявність у хворого основної ознаки – абдомінального ожиріння за вимірюванням талії (>80 см у жінок та >94 см у чоловіків) та хоча б двох додаткових критеріїв, а саме:

- артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст.);
- ліпідні показники (ммоль/л) – підвищення концентрації у крові тригліцеридів $\geq 1,7$; зниження ХС ЛПВЩ $< 1,0$ у чоловіків; $< 1,2$ у жінок та підвищення ХС ЛПНЩ $> 3,0$;
- вуглеводний обмін демонструє концентрацію глюкози в крові (ммоль/л) – гіперглікемія натще $\geq 6,1$ та порушення толерантності до глюкози $7,8 - < 11,1$ [6].

При встановленні діагнозу МС в клінічних умовах слід проводити диференційну діагностику МС із поєднанням факторів ризику. Найчастіше зустрічається поєднання артеріальної гіпертензії, надмірної маси тіла, але без абдомінального ожиріння, та підвищення рівня холестерину крові. За наявності сумнівів рекомендовано додаткове визначення інсулінорезистентності за такими методиками:

- оцінка базальної гіперінсулінемії в крові натще (гіперінсулінемія – > 18 мкод/мл);
- індекс НОМА-IR – добуток значення інсуліну натщесерце (мкод/мл) на величину глюкози (ммоль/л), розділити на 22,5; значення $> 2,27$ вважається інсулінорезистентністю;
- індекс CARO – співвідношення рівня глюкози натщесерце (ммоль/л) до інсуліну (мкод/мл) (інсулінорезистентність – значення $< 0,33$) [7].

Лікування метаболічного синдрому

Лікування метаболічного синдрому комплексне. Воно складається з немедикаментозних та медикаментозних призначень.

Немедикаментозне лікування МС – це здоровий спосіб життя, відмова від шкідливих звичок, на кшталт куріння та зловживання алкоголем, оптимальна рухова активність [8], раціональне харчування, а також раціональне використання природних та фізичних лікувальних факторів (масаж, фізіотерапевтичні процедури, такі, як підводний душ-масаж, водолікування, таласотерапія, бальнео- і термотерапія, внутрішній прийом мінеральних вод, загальні магнітотерапевтичні процедури) [9], психотерапевтичні методики [10].

Медикаментозне лікування МС завжди індивідуальне, залежить від наявності тих чи інших його ком-

понентів. Воно може включати гіполіпідемічні, антигіпертензивні препарати, медикаменти для зниження інсулінорезистентності, препарати для корекції постпрандіальної гіперглікемії та корекції маси тіла.

Основними препаратами, які використовують при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на МС та цукровий діабет, є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, сартани та агоністи імідазолінових рецепторів. Однак для досягнення цільового рівня артеріального тиску часто необхідне поєднання різних класів медикаментів, таких, як пролонговані блокатори повільних кальцієвих каналів, високоселективні бета-адреноблокатори і тіазидоподібні діуретики (індапамід) у поєднанні з медикаментами першої лінії терапії артеріальної гіпертензії [11].

Для корекції порушень ліпідного обміну при МС спочатку використовують статини, можливе їх поєднання з фібратами. Основний механізм дії статинів – зниження внутрішньоклітинного синтезу загального холестерину за рахунок зворотного блокування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктази. Воно сприяє збільшенню кількості рецепторів до ХС-ЛПНЩ на поверхні гепатоциту та зниження концентрації ХС-ЛПНЩ у крові. Окрім цього, статини справляють плейотропні ефекти, такі, як антитромбогенний, протизапальний, а також покращення функції ендотелію. Сучасні статини здатні разом зі зниженням ХС-ЛПНЩ до 55% зменшувати тригліцериди до 30% та підвищувати ХС-ЛПВЩ до 12%. Водночас ключова властивість статинотерапії – зниження серцево-судинних ускладнень та загальної смертності [12]. Найефективніше використовувати аторвастатин (10–80 мг/добу) чи розувастатин (5–40 мг/добу) [13].

Фібрати – ще один клас ліпідзнижувальних препаратів. Вони розщеплюють багаті на тригліцериди жирові частинки, знижують синтез вільних жирних кислот і підвищують ХС-ЛПВЩ шляхом збільшення розпаду ЛНЩ. Це приводить до значного зменшення тригліцеридів (до 50%), ХС-ЛПНЩ (до 20%) та збільшення ХС-ЛПВЩ (до 30%). Фібрати також справляють плейотропні ефекти: знижують концентрацію сечової кислоти, фібриногену та покращують інсуліночутливість, проте їхній позитивний вплив на прогноз пацієнтів не доведено. Найбільш ефективний та безпечний препарат цієї групи – фенофібрат у дозі 145 мг на добу.

Для зниження інсулінорезистентності препаратом вибору є метформін, який має доведений позитивний ефект на тканинну інсулінорезистентність через посилення поглинання глюкози тканинами-мішенями. Метформін зменшує швидкість всмоктування вуглеводів у тонкій кишці, виявляє периферичну анорексигенну дію, зменшує продукцію глюкози печінкою, покращує транспорт глюкози всередині клітин. Позитивний вплив метформіну (1500–3000 мг/добу) на кінцеві точки зумовлений зниженням інсулінорезистентності, системними метаболічними ефектами (зниження маси тіла, ліпідних порушень, факторів згортання крові тощо) [14].

Для зниження постпрандіальної гіперглікемії використовують акарбозу, яка зворотно блокує глюкоамілази, сахарози та мальтази у верхньому відділі тонкої кишки. Через це неперетравлені вуглеводи досяга-

ють нижніх відділів кишечника, і абсорбція вуглеводів пролонгується. Водночас у акарбози виявлено додаткові ефекти. У дослідженні STOP-NIDDM (2002 рік) у хворих на МС, які приймають акарбозу дозуванням 300 мг/добу, продемонстровано зниження розвитку цукрового діабету на 36%, нових випадків артеріальної гіпертензії на 34% та сумарного показника серцево-судинних подій на 46% [15].

За наявності у пацієнта МС і цукрового діабету 2-го типу можуть застосовуватися сучасні класи цукрознижувальних препаратів, такі, як аналоги глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітор дипептидилпептидази-4 та інгібітор натрійзалежного переносника глюкози другого типу.

Медикаментозна корекція *морбідного ожиріння* показана, якщо немедикаментозне лікування не призводить до зниження маси тіла на понад 5% від вихідного. Тоді використовують препарати для лікування ожиріння. Вони поділяються на аноретики центральної дії (сибутрамін) та засоби, що впливають на травний тракт, наприклад орлістат. Препарат для зниження апетиту сибутрамін меншою мірою впливає на дофамінові та холінергічні процеси, але зменшує споживання жирів та вуглеводів, що призводить до схуднення та покращує жировий та вуглеводний метаболізм. Артеріальний тиск та частота серцевих скорочень при цьому підвищується лише на 5%. Орлістат є інгібітором шлункової та панкреатичної ліпази, внаслідок чого третина харчових тригліцеридів не всмоктується, знижується їхня концентрація в крові, що приводить до зменшення калоражу їжі та зниження маси тіла. Крім того, знижується артеріальний тиск, рівень глюкози та інсулінорезистентності.

У медичній практиці лікування МС залежить від наявності та вираженості його компонентів. У табл. 2 показана тактика підбору терапії при варіантах МС, які найчастіше зустрічаються.

Наявність у хворих на МС додаткових патологічних станів, таких, як синдром обструктивного апное сну, подагра та інших, потребує їх специфічного лікування (СШАП-терапія, протиподагричні препарати – алопуринол, аденурикс).

Вплив метаболічного синдрому на еректильну функцію

МС поєднує в собі найважливіші судинні фактори ризику і є однією з причин розвитку еректильної дисфункції (ЕД) [16, 17, 18]. Клінічні дослідження продемонстрували підвищення частоти та тяжкості ЕД у міру збільшення кількості, тривалості та вираженості компонентів МС [19].

Окрім того, підвищення тяжкості ЕД негативно впливає на ефективність терапії, тому вкрай важливим

є запобігання розвитку тяжких форм еректильних порушень, зокрема у хворих з МС. Порушення ерекції у чоловіків, які страждають на МС, у більшості випадків носять артеріогенний характер і можуть розглядатися як один із судинних ускладнень даного синдрому [20].

Як зрозуміло із вказаного вище, своєчасна корекція компонентів МС вважається основним методом запобігання його серцево-судинним ускладненням [21]. Подібний підхід може сприяти зниженню частоти розвитку ЕД у даної категорії хворих. Серед методів профілактики судинних ускладнень у хворих з МС основне значення надається корекції факторів способу життя та зниження маси тіла [21, 22, 23].

За даними багатьох авторів, збільшення фізичної активності значною мірою сприяє збереженню еректильної функції у хворих з МС, навіть якщо її починають у зрілому віці, що було об'єктивно доведено у низці епідеміологічних досліджень [24, 25].

Корекція інших компонентів МС, включаючи артеріальну гіпертензію та дисліпідемію, може вимагати проведення медикаментозної терапії. Однак самі по собі ліки, що використовуються для подібної терапії, можуть негативно впливати на еректильну функцію, що потребує вибіркового підходу при виборі препаратів [26, 27].

Поява нових високоефективних пероральних препаратів для лікування ЕД дає можливість використовувати їх як профілактичний засіб у хворих із факторами ризику [28].

Кожного року у світі з'являється безліч нових лікарських препаратів для лікування ЕД, зокрема при наявності МС, що надає можливість оптимізувати результати терапії, зменшити кількість побічних явищ, покращити ерекцію, подовжити тривалість статевого акту, що призводить до покращення якості життя взагалі, в тому числі і статевого життя чоловіків.

Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) визнані в якості «золотого стандарту» в лікуванні ЕД. Розробка нових препаратів цієї групи з більш оптимальними показниками фармакокінетики та фармакодинаміки є важливим питанням фармакологів усього світу. Це надасть змогу забезпечити оптимальне співвідношення всіх властивостей сучасного лікарського засобу: ефективність, безпеку і, що дуже важливо для фармацевтичного ринку України, – економічну доступність [29, 30, 31, 32].

Сьогодні використовують кілька поколінь лікарських засобів групи ІФДЕ-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл, аванафіл, уденафіл). У Кореї вже розроблено і зареєстровано такі молекули, як міроденафіл [33, 34], лоденафіл і SLx-2101, які на даний момент проходять етапи досліджень [35, 36, 37].

Таблиця 2

Тактика підбору терапії при варіантах МС, які найчастіше зустрічаються

АО+АГ+ПТГ (ЦД) Помірний ССР	АО+АГ+ДЛ Високий ССР	АО+АГ+НТГ (СД)+ДЛ Високий та дуже високий ССР
Д/ФН+АГП+ГГП	Д/ФН+АГП+ГЛП	Д/ФН+АГП+ГГП+ГЛП

Примітка: ССР – серцево-судинний ризик; АГ – артеріальна гіпертензія; АО – абдомінальне ожиріння; ДЛ – дисліпідемія; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ЦД – цукровий діабет; Д/ФН – дієта/фізичне навантаження; АГП – антигіпертензивний препарат; ГГП – гіпоглікемічний препарат; ГЛП – гіполіпідемічний препарат.

У 2005 році в Кореї було розроблено та схвалено для лікування ЕД представник IV-покоління – уденафіл (ТМ Зидена; *Dong-A Pharmaceutical*, Сеул, Корея).

Це спонукало нас оцінити результати клінічного застосування препаратів інгібіторів ФДЕ-5 (уденафіл) у пацієнтів з МС та ЕД на базі клініки сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України».

Препарат уденафіл має декілька переваг перед препаратами минулих поколінь, він відрізняється своїм фармакокінетичним профілем (час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (t_{max}) становить 0,8–1,3 год; період напіввиведення ($t_{1/2}$) – 9,9–12,1 год), що забезпечує відносно швидкий початок дії та тривалий період її проявлення [38]. Молекулярна структура уденафілу подібна до інших молекул ІФДЕ-5, але відрізняється більш високим профілем селективності [38]. Клінічна ефективність і безпека уденафілу були оцінені у попередньо проведених міжнародних клінічних дослідженнях, в яких брали участь чоловіки з ЕД різноманітної етіології та важкості перебігу [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46].

Фармакокінетика препарату Зидена

Активна молекула уденафілу досить швидко всмоктується, досягаючи пікових концентрацій у плазмі за 0,8–1,3 год, що забезпечує швидкий початок дії з подальшим зниженням концентрації активної речовини. Період напіввиведення $t_{1/2}$ становить 9,9–12,1 год, що забезпечує довготривалий ефект препарату – до 24 год [47].

Площа під кривою «концентрація–час» та максимальна концентрація у плазмі (C_{max}) уденафілу збільшувалася надпропорційно при збільшенні дози за одноразового введення [48]. Абсолютна біодоступність уденафілу становила 38% [48, 49].

Фармакодинаміка препарату Зидена

Фермент ФДЕ-5 локалізується головним чином у кавернозній тканині статевого члена, судинних і вісцеральних гладеньких м'язях та тромбоцитах [50, 51]. Уденафіл демонструє інгібуючий ефект шляхом конкурентного зв'язування з каталітичним центром ФДЕ-5, тим самим сприяючи накопиченню цГМФ у клітинах гладеньких м'язів кавернозних тіл статевого члена. Інгібуючий ефект уденафілу щодо ферментів ФДЕ-5 у 10 тис. разів більший за інгібуючу дію на ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3, ФДЕ-4 (які локалізуються у серці, головному мозку, судинах, печінці тощо) та у 700 разів активніший до ФДЕ-5, ніж до ФДЕ-6, що знаходяться в сітківці ока.

Водночас уденафіл не інгібує ФДЕ-11, що локалізуються у різних органах, включаючи скелетні м'язи, тканини передміхурової залози, яєчок, кавернозного тіла статевого члена, серця і переднього відділу гіпофізу, та зумовлює відсутність побічних реакцій, а саме: міалгії, біль у попереку та тестикулярна токсичність.

Мета дослідження: оцінювання ефективності і переносимості препарату уденафіл (Зидена) у вигляді таблетки по 200 мг у лікуванні порушень еректильної функції у пацієнтів з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» вивчали клінічну ефек-

тивність препаратів інгібітору ФДЕ-5 IV покоління Зидена (уденафіл) у пацієнтів з ЕД змішаного генезу та при наявності у хворих МС.

У дослідження було включено 76 хворих з ЕД та з наявністю МС. Середній вік пацієнтів становив $51,6 \pm 8,2$ року. Усі хворі проходили комплексне клінічне обстеження, що включало звичайні методи дослідження (збір анамнезу, огляд, клінічний та біохімічний аналізи крові) та спеціальні методи, призначені для діагностики ЕД та МС.

Для оцінювання еректильної функції всім хворим проводили клінічне обстеження, що включало огляд пацієнта і оцінку вираженості еректильної дисфункції за допомогою опитувальника Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ), виконання необхідних лабораторних тестів (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, цукор крові, креатинін), шкали твердості ерекції.

Стан кавернозної гемодинаміки досліджували методом доплерографії судин статевого члена у стані спокою і через 45 хв після прийому Зидена на тлі еротичної відеостимуляції, а також після курсового прийому препарату (по 200 мг протягом 12 тиж).

Для діагностики МС використовували низку критеріїв. Наявність у хворого як мінімум 3 із 5 запропонованих критеріїв розцінювали як МС:

- абдомінальне ожиріння (окружність талії >102 см або ІМТ $\geq 28,8$ кг/м²),
- гіпертригліцеридемія $>1,7$ ммоль/л,
- зниження рівня ЛПВЩ <1 ммоль/л,
- артеріальна гіпертензія $>130/85$ мм рт.ст., підвищення концентрації глюкози в крові натщесерце $>6,1$ ммоль/л.

Рівень гормонів у плазмі крові досліджували методом імуноферментного аналізу.

Аналіз клінічних даних проводили за допомогою стандартних методів статистики з використанням програмного забезпечення персонального комп'ютера Microsoft Excel і Statistica 6.0.

Оскільки всі пацієнти, включені у дослідження, мали кілька судинних факторів ризику, то після початкового обстеження вони консультувалися з відповідними спеціалістами: найчастіше з кардіологами та ендокринологами.

Тривалість спостереження становила 12 тиж, але контроль показників МС (антропометрія, огляд, біохімічні дослідження крові) та оцінку еректильної функції проводили протягом 6 міс.

На момент початку дослідження 51 (67,1%) хворих регулярно отримували гіпотензивну, 16 (21,1%) – гіпоглікемічну, 7 (9,1%) – ліпідзнижувальну терапію. З гіпотензивних препаратів найчастіше були використані неселективні β -адреноблокатори (38 хворих – 50,0%) та інгібітори АПФ (16 пацієнтів – 21,1%). Одинадцять (14,5%) пацієнтів з артеріальною гіпертензією не отримували систематично гіпотензивну терапію. Для зниження рівня цукру в крові 18 (23,7%) хворих приймали цукрознижувальні пероральні препарати з групи похідних сульфанілсечовини та бігуанідів. Незважаючи на те, що 66 (86,8%) хворих мали дисліпідемію, тільки 8 (10,6%) з них отримували ліпідзнижувальну терапію у вигляді інгібітору синтезу холестерину із групи статинів.

Для зниження маси тіла переважно використовували дієтичні рекомендації та дозоване фізичне навантаження. Після консультації з кардіологом прийом неселективних β-адреноблокаторів (атенолол – 16 (21,1%) хворих) та тіазидних діуретиків (гіпотіазид – 11 (14,5%) хворих) з урахуванням негативного впливу їх на еректильну функцію замінили препаратами з групи інгібіторів АПФ (еналаприл), інгібіторів кальцієвих каналів (амлодипін) та селективних β-адреноблокаторів (небіволол).

Корекцію рівня глюкози в крові 16 пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу проводили за допомогою цукрознижувальних препаратів, а у 2 використовували інсулінотерапію. Тридцять восьми (50,0%) чоловікам з інсулінорезистентністю для підвищення чутливості тканин до інсуліну призначали метформін у дозі 1000 мг на добу.

Корекцію рівня ліпідів у 55 (72,4%) хворих проводили дієтою (за рекомендаціями Європейської програми холестерину), яку у 8 (10,6%) з них поєднували з прийомом статинів. У 6 (7,9%) хворих низькі рівні вільного та загального тестостерону поєднувалися зі зниженням лібідо, і вони отримували препарат замісної гормонотерапії тестостерону енантат у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій.

З метою медикаментозної терапії ЕД у хворих був використаний препарат Зидена. Пацієнти отримували Зидену у вигляді таблеток за годину до статевого акту протягом 12 тиж.

Після закінчення лікування кожен хворий заповнив опитувальник МІЕФ. Усі пацієнти, які закінчили курс лікування, пройшли стандартне клініко-лабораторне обстеження.

Критерії включення пацієнтів у групи оцінювання:

- чоловіки у віці 45–65 років, які мають сексуального партнера;
- ЕД середнього ступеня тяжкості (індекс МІЕФ повинна бути 16 балів);
- можливість мати не менше двох статевих контактів в тиждень;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці під час дослідження, наявність поінформованої згоди пацієнта.

Для досягнення гармонізованої за патогенезом ЕД статистичної оцінки, до груп оцінювання не включали пацієнтів у дослідження за такими критеріями:

- відома гіперчутливість до ІФДЕ-5;
- необхідність одночасного призначення нітратів або донаторів азоту;
- анатомічні деформації статевих органів (зокрема ангуляція, кавернозний фіброз, хвороба Пейрони тощо);
- наявність інших сексуальних розладів, які вважаються первинними щодо діагнозу ЕД;
- відсутність сексуальної активності без вказівки причини; використання будь-якого іншого методу лікування порушень еректильної функції;
- необхідність у призначенні методів лікування, що не рекомендуються;

- будь-які клінічно значущі відхилення лабораторних показників, що вимагають додаткового обстеження та інтерпретації даних;
- захворювання або стани, які, на думку дослідника, можуть підвищувати ризик для пацієнта або впливати на процедуру дослідження;
- одночасна участь в іншому клінічному випробуванні.

Загальноприйнятні критерії оцінювання клінічної ефективності лікування еректильної дисфункції:

- динаміка показників опитувальника Міжнародного індексу еректильної функції (еректильна функція, задоволеність статевим актом, оргазм, статевий потяг, загальна задоволеність);
- аналіз клінічної ефективності лікарем («відмінний ефект» – зростання показника «еректильна функція» на 50% і вище або досягнення значення шкали в 25 балів і вище; «хороший ефект» – збільшення показника на 30–50%; «задовільну відповідь» – на 10–30%; «без ефекту» – зміна показника на ±10%; «погіршення» – зниження показника на 10% і більше);
- оцінка змін кавернозної гемодинаміки за даними доплерографії судин статевого члена після курсового прийому препарату;

Розподіл пацієнтів за патогенетичними чинниками ЕД наведений у табл. 3.

Досліджуючи причини виникнення ЕД, необхідно відзначити, що вони мають найчастіше змішаний характер, з переважанням саме ендокринних і судинних причин як артеріального, так і венозного типу.

Виходячи з даних табл. 2, видно що дані показники роботи серцево-судинної системи (ЧСС та АТ) не знаходяться в межах норми, за рідкісними винятками. Індекс маси тіла та окружність талії у майже всіх пацієнтів виходять за межі норми.

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за патогенетичними чинниками ЕД

Вид ЕД	Група хворих, n=76
Психогенна	2 (2,6%)
Судинна артеріальна	18 (23,7%)
Судинна венозна	12 (15,8%)
Органічна нейрогенна	17 (22,4%)
Органічна ендокринна	62 (81,6%)

Таблиця 4

Вихідні характеристики хворих

Показник	Група хворих, n=76
Вік, років	51,6±8,2 (42-57)
Маса тіла, кг	76,3±2,7 (58-105)
ЧСС, уд./хв	88,4±4,9 (76-98)
САТ, мм рт.ст.	145,4±12,4 (110-160)
ДАТ, мм рт.ст.	92,4±4,5 (65-115)
ІМТ, кг/м ²	33,88±3,12
Окружність талії, см	118,31±8,43

Таблиця 5

Показники, що характеризують ЕД у хворих, які приймали препарат Зидена

Показник	Клінічна група (Зидена)
Вік появи ЕД, років	36,3±2,3
Давність ЕД, років	6,8±1,5
Виникнення ЕД:	
- раптове	2 (2,6%)
- поступове	74 (97,4%)
Частота ЕД:	
- рідкі	8 (10,6%)
- часті	44 (57,9%)
- постійні	22 (28,9%)
Наявність спонтанних ерекцій	19 (25,0%)
Інші сексуальні проблеми:	76 (100%)
- зниження лібідо	63 (82,9%)
- проблеми з еякуляцією	27 (35,5%)
Соціальні проблеми:	72 (94,7%)
- наявність частих стресів	63 (82,9%)
- сімейні стосунки	47 (61,8%)

У табл. 3 видно, що вік початку розвитку еректильної патології становив близько 36 років і давність захворювання ЕД була більше 5 років. Але в обох групах, крім ЕД, пацієнти мають також і інші проблеми із сексуальністю – зниження статевого потягу (82,9% пацієнтів), а також різні соціальні проблеми (94,7%).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Контрольне обстеження через 12 тиж продемонструвало, що пацієнти досягли позитивних результатів у зниженні маси тіла, ІМТ та зменшенні окружності талії, хоча недостовірно, тому що для більш достовірного результату необхідно більше часу (табл. 6).

Необхідно відзначити позитивні зміни в показниках діяльності серцево-судинної системи. Тенденцію

Таблиця 6

Антропометрична характеристика хворих до та після терапії

Показник	До лікування	Після лікування
Маса тіла, кг	76,3±2,7 (58–105)	71,8±2,2
ЧСС, уд./хв	88,4±4,9 (76–98)	82,6±4,1
САТ, мм рт.ст.	145,4±12,4 (110–160)	138,2±11,2
ДАТ, мм рт.ст.	92,4±4,5 (65–115)	84,2±4,1
ІМТ, кг/м ²	33,88±3,12	30,14±3,88
Окружність талії, см	118,31±8,43	106,12±7,33

до зменшення продемонстрували такі показники, як ЧСС, САТ, ДАТ.

Дієтотерапія та прийом статинів дозволили покращити показники жирового обміну. При динамічному спостереженні показники загального холестерину, тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності знизилися однаковою мірою, а рівень ЛПВЩ підвищився, наблизившись до нормальних значень (табл. 7).

Корекція метаболічних порушень у хворих супроводжувалася збільшенням рівня загального та вільного тестостерону. Однак за ступенем збільшення концентрації андрогенів не виявлено статистично достовірної різниці. Решта статевих гормонів достовірно не змінилася (табл. 8).

Динаміка показників анкети МІЕФ у процесі терапії препаратом Зидена наведено в табл. 9.

У хворих, які отримували препарат Зидена, достовірно зросли практично всі інтегративні показники індексу. Показник «еректильна функція» збільшився з 12,14±1,56 до 27,52±2,53 (p<0,001), «задоволеність статевим актом» з 6,31±0,48 до 16,32±2,05 (p<0,001), «оргазм» – з 4,22±0,28 до 8,41±1,16 (p<0,01), «лібідо» – з 3,47±0,31 до 10,12±2,42 (p<0,01), «загальна задоволеність» – з 4,21±0,47 до 9,79±1,62 (p<0,001). Якщо цю

Таблиця 7

Динаміка показників різних фракцій ліпідів до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування
Середній рівень загального холестерину, ммоль/л	6,88±1,12	4,74±0,62*
Середній рівень тригліцеридів, ммоль/л	2,36±0,78	1,62±0,52*
Середній рівень ЛПВЩ, ммоль/л	0,89±0,11	1,41±0,31*
Середній коефіцієнт атерогенності	6,86±1,64	2,81±0,75*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування, p<0,05

Таблиця 8

Середній рівень статевих та гонадотропних гормонів до та після лікування

Показник	До лікування	Після лікування
Тестостерон загальний, нмоль/л	16,98±3,11	19,75±3,49*
Тестостерон вільний, пг/мл	8,32±1,85	9,69±1,96*
Естрадіол, пмоль/л	92,5±19,3	84,7±14,3
ЛГ, МОД/мл	4,3±0,7	4,4±0,7
ФСГ, МОД/мл	6,2±0,6	6,1±0,6
Пролактин, МОД/мл	94,4±11,2	82,3±12,1

Примітка: * – статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування, p<0,05.

Динаміка показників МІЕФ на тлі прийому препарату Зидена

Показник	Вихідні дані	6 тиж	12 тиж
Досягнення ерекції (МІЕФ-1)	2,1±0,3	3,7±0,2*	4,8±0,2**
Ерекція при сексуальній стимуляції (МІЕФ-2)	2,4±0,4	3,3±0,1*	4,6±0,2*
Достатність ерекції (МІЕФ-3)	2,3±0,4	2,9±0,2*	3,7±0,3*
Збереження ерекції (МІЕФ-4)	2,4±0,3	3,5±0,1*	4,4±0,2*
Ерекція до завершення статевого акту (МІЕФ-5)	2,2±0,2	2,8±0,2*	3,7±0,2*
Кількість спроб здійснити статевий акт (МІЕФ-6)	2,0±0,3	3,7±0,2*	4,1±0,3*
Задоволеність статевим актом (МІЕФ-7)	2,5±0,3	4,4±0,4*	4,8±0,2**
Задоволення від статевого акту (МІЕФ-8)	2,2±0,2	3,1±0,2*	4,6±0,1*
Частота еякуляцій (МІЕФ-9)	2,2±0,3	3,3±0,4*	4,7±0,1*
Частота оргазмів (МІЕФ-10)	2,1±0,3	3,8±0,5*	5,3±0,2**
Частота сексуального бажання (МІЕФ-11)	2,0±0,3	3,2±0,2*	4,7±0,2**
Ступінь сексуального бажання (МІЕФ-12)	2,4±0,3	3,4±0,2*	4,4±0,2*
Задоволеність сексуальним життям у цілому (МІЕФ-13)	2,0±0,2	3,5±0,3*	3,9±0,3*
Задоволеність сексуальними відношеннями з партнеркою (МІЕФ-14)	2,1±0,3	3,7±0,4*	4,5±0,3*
Впевненість у досягненні та підтриманні ерекції (МІЕФ-15)	2,3±0,3	3,9±0,1*	4,9±0,2*
Інтегративні показники			
Еректильна функція	12,14±1,56	24,33±2,79**	27,52±2,53**
Задоволеність статевим актом	6,31±0,48	11,72±1,75*	16,32±2,05*
Оргазм	4,22±0,28	7,37±0,62*	8,41±1,16*
Лібідо	3,47±0,31	7,57±1,32*	10,12±2,42*
Загальна задоволеність	4,21±0,47	8,88±1,42*	9,79±1,62*

Примітка: * – p<0,05; ** – p<0,01 (щодо вихідного рівня).

динаміку надати у відсотках, то виходить, що всі інтеграційні показники збільшилися майже вдвічі, а саме: показник «еректильна функція» покращився у 2,26 разу (p<0,001), «задоволеність статевим актом» – у 2,59 разу (p<0,001), «оргазм» – у 2,0 разу (p<0,01), «лібідо» – у 2,9 разу (p<0,001), «загальна задоволеність» – у 2,3 разу (p<0,01). Статева функція чоловіків з МС та ЕД покращилася за даними різних показників у 2–2,9 разу.

Для комплексного дослідження кровотоку в судинах статевого члена нами був використаний метод доплерографії судин статевого члена, враховуючи що перевагами його є мінімальна інвазивність і можливість скринінгу пацієнтів для виявлення судинних порушень у статевому члені.

При нормальній еректильній функції повинен бути збільшений артеріальний приплив крові до кавернозних тіл та мінімальний або зовсім відсутній діастолічний кровоток у кавернозних артеріях через 15–20 хв після медикаментозної стимуляції ерекції. Оцінювання кровотоку в кавернозних судинах статевого члена наведена в табл. 10.

Зміни кавернозного кровотоку при доплерультрасонографії продемонстрували статистично і клінічно значущі зміни, а саме: збільшення пікової швидкості систолічного кровотоку має ознаки вірогідності, а зменшення кінцевої діастолічної швидкості означає лише тенденцію. Кінцева систолічна швидкість збільшилася з 21,4±2,1 мл/с до 31,5±2,7 мл/с, що демонструє виражене покращання систолічного кровотоку у статевому члені під час ерекції (збільшення в 1,5 раза).

Пацієнти в більшості випадків добре переносили лікування препаратом Зидена. Відзначено наявність

побічних явищ у 2 хворих (2,6%) у вигляді незначного перманентного головного болю. Жоден пацієнт не припинив лікування препаратом.

Характеристику швидкості настання ефекту (максимальної ерекції) та тривалість дії при прийомі препарату Зидена наведено в табл. 11.

Дані табл. 11 свідчать про швидке настання ефекту при пероральному прийомі препарату Зидена у пацієнтів з МС та ЕД. Час дії препарату становив

Таблиця 10

Показники кавернозного кровотоку за результатами доплерультрасонографії на тлі прийому препарату Зидена

Показник	Зидена	
	До лікування	Після лікування
Пікова систолічна швидкість, мл/с	21,4±2,1	31,5±2,7*
Пікова діастолічна швидкість, мл/с	3,0±0,4	2,7±0,3

Примітка: * – p < 0,05 порівняно з даними до лікування.

Таблиця 11

Порівняльна характеристика швидкості досягнення максимальної ерекції при прийомі препарату Зидена, хв, M±m

Показник	Група пацієнтів, n=76
Час досягнення максимальної ерекції, хв	24,6±5,8
Час дії препарату, год	25,7±5,2

Оцінка якості ерекції у пацієнтів, які страждали на сексуальні розлади, на тлі прийому препарату Зидена

Ступінь твердості ерекції	До лікування	Через 12 тиж
1 ступінь	45 (59,2%)	0 (0%)
2 ступінь	25 (32,9%)	9 (11,8%)
3 ступінь	6 (7,9%)	43 (56,6%)
4 ступінь	0 (0%)	24 (31,6%)

Таблиця 13

Відсоток успішних сексуальних спроб протягом доби після прийому препарату Зидена в дозі 200 мг

Показник	Кількість проаналізованих спроб	Кількість успішних сексуальних спроб	%
До 30 хв	85	58	68,2
30–60 хв	112	88	78,6
1–8 год	73	65	89,0
8–12 год	68	62	91,2
12–24 год	52	47	90,0
24–36 год	33	15	45,5

24,6±5,8 год, що пов'язано з періодом напіввиведення препарату. Отримані нами дані свідчать про перспективність застосування препарату Зидена у чоловіків з ЕД та МС, та в осіб, які не мають стабільних сімейно-сексуальних стосунків, для забезпечення спонтанності сексуальних відносин.

Через 12 міс від початку терапії нами було зроблено опитування пацієнтів про терапію, що застосовується для лікування ЕД у пацієнтів із МС. Було опитано 49 пацієнтів. Серед респондентів 44 (89,8%) продовжували приймати препарат. Припинили прийом через зниження ефективності 5 (10,2%) хворих.

Із 44 пацієнтів 11 (25%) користуються препаратом Зидена тільки епізодично через нормалізацію сексуальної функції (тільки у разі перевтоми, при психо-емоційних розладах та надмірному фізичному навантаженні). Отже, наведені вище дані не підтверджують наявності ефекту звикання при довгостроковому прийомі препарату.

Оцінка якості ерекції проводилася пацієнтами за запропонованою шкалою твердості ерекції:

1 ступінь – відсутність;

2 ступінь – тумесценція статевого члена без ригідності;

3 ступінь – ригідність, достатня для проведення коїтусу;

4 ступінь – повна ерекція (табл. 12).

Дані табл. 12 демонструють тенденцію до покращення ерекції за суб'єктивною оцінкою пацієнтів у результаті прийому препарату Зидена. Так, якщо до лікування повної ерекції не було в жодного з хворих, а часткова ерекція – лише у 6 (7,9%), то після курсу прийому препарату повна ерекція відновилася у 24 (31,6%), а загалом здібними до проведення статевому акту виявилася 67 (88,2%) пацієнтів.

Нами було вивчено ще один цікавий показник ефективності препарату Зидена в дозі 200 мг у пацієнтів із ЕД та МС – відсоток успішних сексуальних спроб протягом доби.

За оцінкою пацієнтів препарату Зидена 56 (73,7%) хворих розцінили ефективність препарату як «відмінну», 15 (19,7%) – як «хорошу», 5 (6,6%) – як «задовільну». Заключна оцінка ефективності терапії виявила «відмінний» і «хороший» результати у 93,4% пацієнтів.

Ключовим методом боротьби з МС є профілактика. Проведені дослідження демонструють, що ліквідація факторів ризику у людей, схильних до розвитку МС, знижує частоту та тяжкість ЕД, а також судинних ускладнень і цукрового діабету 2-го типу [52, 53].

В одній із наукових робіт показано і зворотну залежність, що ліквідація факторів ризику серцево-судинних захворювань немедикаментозними методами призводить до зниження ймовірності розвитку ЕД або зменшення її тяжкості [54].

Диспансеризація хворих у цьому дослідженні навіть протягом 12 тиж продемонструвала, що ступінь компенсації наявних метаболічних і судинних порушень залежить від характеру лікування, оскільки не всі пацієнти з МС та ЕД у практиці лікарів отримують адекватну та комплексну терапію. Якщо цього не відбувається, то основні компоненти МС прогресують та призводять до збільшення кількості хворих на цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність та компенсаторну гіперінсулінемію. Відсутність раціональної терапії спричинює виникнення більш тяжких порушень ліпідного профілю, підвищення концентрації тригліцеридів, що посилює вираженість наявних судинних порушень, зокрема й ЕД. Коли рівень загального та вільного тестостерону знижується, то це теж посилює тяжкість ЕД.

Висока ефективність патогенетичної терапії свідчить про необхідність корекції всіх метаболічних порушень у хворих на МС. У цих пацієнтів при адекватному лікуванні майже однаково знижується ІМТ, окружність талії, рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску, покращуються показники ліпідного профілю. Як гіпотензивний засіб у цих пацієнтів

рекомендується використовувати інгібітори АПФ, які збільшують чутливість тканин до інсуліну. Прийом інгібіторів АПФ разом із нормалізацією ліпідного обміну та використанням метформіну сприяє зменшенню вираженості інсулінорезистентності та попереджує подальше збільшення кількості хворих на ЦД 2-го типу. Зниження вираженості вісцерального ожиріння сприяє зростанню рівнів статевих гормонів.

Однак, незважаючи на проведення комплексної терапії та використання спеціальних препаратів для лікування порушень ерекції, не у всіх пацієнтів з МС вдалося запобігти виникненню ЕД. Цей факт ще раз демонструє різноманітність хворих з МС та диктує необхідність застосування диференційованого підходу до їх лікування та профілактики МС.

Отже, для профілактики та лікування ЕД у хворих з МС насамперед необхідно виключити наявні несприятливі фактори способу життя та провести корекцію всіх метаболічних порушень. Це дозволяє зменшити вираженість симптомів МС, знижують ймовірність розвитку порушення ерекції у таких пацієнтів. Однак для зниження ймовірності розвитку порушень ерекції у цієї категорії хворих, крім корекції метаболічних розладів, необхідний прийом препаратів, які використо-

вуються для лікування ЕД. Одним із таких препаратів є препарат групи ІФДЕ 5-го типу – Зидена.

ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату Зидена хворим з еректильною дисфункцією (ЕД) та метаболічним синдромом (МС) призводить до достовірного збільшення інтеграційних параметрів анкети МІЕФ у 2–2,9 раза. Клінічна ефективність препарату Зидена у пацієнтів із МС та ЕД становить 93,4%. Виявлено достовірне покращення більш ніж у 2 рази кавернозного кровотоку у пацієнтів на фоні курсового лікування.

2. За показником «ступінь твердості» до лікування повної ерекції у хворих з ЕД та МС не було у жодного з хворих, а часткова ерекція – лише у 6 (7,9%), то після курсу прийому препарату повна ерекція відновилася у 24 (31,6%), а загалом здібними до проведення статевого акту виявилось 67 (88,2%) пацієнтів.

3. Препарат Зидена може розглядатися як препарат першого ряду в терапії розладів ерекції у пацієнтів із МС. Лікарський засіб Зидена забезпечує тривалий ефект дії препарату на еректильну функцію чоловіків, що дозволяє зберегти більшу спонтанність і природність сексуальних відносин.

Відомості про автора

Гурженко Юрій Миколайович – Відділ сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України», 04053, м. Київ, вул. Винниченка, 9а; тел.: (050) 668-08-08. E-mail: 7espoir@rambler.ru
ORCID 0000-0002-9116-2157

Information about the author

Gurzhenko Yuriy M. – Department of sexopathology and andrology of the State University «Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str. E-mail: 7espoir@rambler.ru

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а. E-mail: 7espoir@rambler.ru

ПОСИЛАННЯ

- Mamedov M.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. M.: Multiprint, 2005. – 59–65 p.
- Mamedov M.N., Oganov R.G. Epidemiological aspects of metabolic syndrome. *Cardiology*. 2004; 9: 4–6.
- Mamedov M.N. Is it possible to diagnose and treat metabolic syndrome in real practice. *Attending physician*. 2006; 6: 34-9.
- Khutiev T.V. Chernyshev A.V., Mashkina E.A. Metabolic syndrome. Information and methodological guide for doctors. Sochi. 2007. – 102 p.
- Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrom. *European Heart Journal*. 2005; 7(12): 10-3.
- Khutiev T.V. Chernyshev A.V., Bykov A.T. Diagnostics, prevention and treatment of metabolic syndrome. Teaching aid. Sochi. – 2015. – 192 p.
- Chernyshev A.V. Diagnostics and rehabilitation treatment of metabolic syndrome and in sanatorium conditions. Questions of balneology, physiotherapy and exercise therapy. 2010; 3: 42-6.
- Chernyshev A.V., Bykov A.T., Sorochinskaya I.N. The use of the Kardiomed training system in the complex sanatorium treatment of patients with metabolic syndrome. *Doctor.Ru*. 2013; 10 (88): 9-13.
- Chernyshev A.V. Bykov A.T., Sorochinskaya I.N. Treatment program for patients with metabolic syndrome in a sanatorium. *Health resort medicine*. 2013; 3: 41-5.
- Chernyshev A.V. Sorochinskaya I.N. Optimization of sanatorium-resort treatment in patients with metabolic syndrome. Questions of balneology, physiotherapy and medical physical culture. 2012; 89 (6): 12-6.
- Chernyshev A.V. Tishakov A.Yu., Bitsadze A.N. Non-drug treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome in a resort. *Military Medical Journal*. 2009; 3: 80-1.
- Karpov Yu.A., Sorokin E.V. On lipid-lowering therapy in metabolic syndrome. *Heart*. 2006; 5(7): 356-9.
- Chernyshev A.V., Bykov A.T., Khutiev T.V. Optimization of rehabilitation treatment for patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome. *Bulletin of restorative medicine*. 2010; 1: 54-8
- Chazova I.E. Mychka V.B., Kislyak O.A. Recommendations of the experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. M., 2009. – 21 p.
- Mkrumyan A.M. Features of the course and treatment of carbohydrate metabolic disorders in metabolic syndrome. *Heart*. 2005; 4(5): 273-6.
- Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int. J. Urol*. 2006; 13 (4): 385-8.
- Esposito K., Giugliano F., Martedi E. et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabet. Care* 2005; 28 (5): 1201-3.
- Gunduz M.I. et al. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J. Androl*. 2004; 6 (4): 355-8.
- Parazzini F., Menchini F.F., Bortolotti A. et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur. Urol*. 2000; 37: 43-9
- Mazo EB, Gamidov SI, Mamedov MN, Iremashvili W Pathogenesis and diagnosis of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. In the book: Materials of the III All-Russian scientific-practical. conf. Topical issues of diagnostics and treatment of metabolic syndrome. 2006. 71 p.
- American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem-2003 update. AACE Male Sexual Dysfunction Task Force (Co-Chairman: Guay AT and Spark RF). *Endocrine Pract*. 2003; 9 (1): 77-95.

22. Ametov AS, Teodorovich OV, Kondratyeva LV, Popova A. Yu. Some aspects of the pathogenesis and treatment of erectile dysfunction in obese patients. *Ter. arch.* 2006; 78 (2): 92-4.
23. Anderson R.A., Bancroft W., Wu F.C.W. The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood in normal men. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 75: 1503-7.
24. Esposito K et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized trial. *J.A. M.A.* 2004; 291: 2978-84.
25. Rosen R. C., Fisher W. A., Eardley I. et al. Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) Study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (5): 607-17.
26. Derby C. A., Barbour M. M., Hume A. L., McKinlay J. B. Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts Male Aging Study cohort. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (6): 676-83.
27. Bruckert E., Giral P., Heshmati H. M., Turpin G. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 21 (2): 89-94.
28. Alyaev Yu. G., Ronkin MA, Esilevsky Yu. M. et al. A systemic approach to studying the effect of Levitra in patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. *Urology* 2005; 2: 53-9.
29. O. F. Vozyanov, I. I. Gorpichenko "Dosvid stosuvannya viagrii in Ukraine" *Sexology and Andrology*, Kiev, 2000, Issue 5, p. 3-5
30. I.I. Gorpichenko. Erectile dysfunction: diagnosis and modern methods of treatment. *Men's health.* 2002; 1:9-11.
31. Gorpichenko I.I., Miroshnikov Ya. O. Erectile dysfunction. L., "Medicine to light".
32. Buva J. Treatment with sildenafil, four years of experience. *Men's health.* 2002; 2:11-3.
33. Bell AS, Palmer MJ. Novel phosphodiesterase type 5 modulators: a patent survey (2008–2010). *Expert Opin Ther Pat.* 2011; 21 (10): 1631-41.
34. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2013; 63 (5): 902-12.
35. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: a phase II clinical trial. *J Sex Med.* 2009; 6 (2): 553-7.
36. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy of erectile dysfunction: a phase III clinical trial. *J Sex Med.* 2010; 7 (5): 1928-36.
37. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs.* 2008; 68 (2): 231-50.
38. Doh H, Shin CY, Son M, et al. Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. *Arch Pharm Res.* 2002; 25 (6): 873-8.
39. Paick JS, Kim SW, Yang DY, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2008; 5 (4): 946-53.
40. Park HJ, Park JK, Park K, Min K, Park NC. Efficacy of udenafil for the treatment of erectile dysfunction up to 12 hours after dosing: a randomized placebo-controlled trial. *J Sex Med.* 2010; 7 (6): 2209-16.
41. Moon DG, Yang DY, Lee CH, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zydena (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med.* 2011; 8 (7): 2048-61.
42. Chung BH, Lee JY, Lee SH, Yoo SJ, Lee SW, Oh CY. Safety and efficacy of the simultaneous administration of udenafil and an alpha-blocker in men with erectile dysfunction concomitant with BPH / LUTS. *Int J Impot Res.* 2009; 21 (2): 122-8.
43. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011; 60 (2): 380-7.
44. Paick JS, Kim SW, Park YK, et al. The efficacy and safety of udenafil [Zydena] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med.* 2009; 6 (11): 3166-76.
45. Orta M, ayan S, aliskan MK, et al. Efficacy and tolerability of udenafil in Turkish men with erectile dysfunction of psychogenic and organic aetiology: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Andrology.* 2013; 1 (4): 549-55.
46. Kim BH, Lim HS, Chung JY, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of udenafil, a novel PDE-5 inhibitor, in healthy young Korean subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65 (6): 848-54.
47. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, et al. Pharmacokinetics of DA-8159, a new erectogenic, after intravenous and oral administration to rats: hepatic and intestinal first-pass effects. *J Pharm Sci.* 2003; 92 (11): 2185-95.
48. Walker DK, Ackland MJ, James GC, et al. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica.* 1999; 29 (3): 297-310.
49. Wallis RM, Corbin JD, Francis SH, Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effect of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (5A): 3C-12C.
50. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001; 65: 1-52.
51. European Association of Urology. *Pocet Guidelines.* 2017 edition
52. Mychka VB et al. Drug treatment of obesity in patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc. ter. and profilact.* 2005; 4: 79-84.
53. Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14 (1): 27-31.
54. Feldman I. A., Goldstein I, Hatzichristou D. G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol. (Baltimore)* 1994; 151: 151-4.

Стаття надійшла до редакції 09.08.2021. – Дата першого рішення 12.08.2021. – Стаття подана до друку 23.09.2021