

# Комплексний підхід до терапії еректильної дисфункції у пацієнтів з ожирінням

Ю.М. Гурженко

«ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України»  
(раніше – ДУ «Інститут урології НАМН України»), м. Київ

Ще в середині ХХ ст. ожиріння стало однією з найважливіших медико-соціальних проблем у світі, особливо у населення розвинутих країн у зв'язку з високою поширеністю та величезними витратами на подолання його наслідків. Одним з ускладнень ожиріння є порушення сексуальної функції у чоловіків.

**Мета дослідження:** оцінка ефективності препарату уденафіл у формі таблеток по 200 мг у лікуванні порушень еректильної функції у пацієнтів з ожирінням.

**Матеріали та методи.** Вивчали клінічну ефективність інгібітору фосфодіестерази (ФДЕ) 5-го типу уденафілу у 125 пацієнтів з еректильною дисфункцією (ЕД) та ожирінням. Середній вік пацієнтів становив  $47,4 \pm 6,7$  року.

З метою об'єктивної оцінки результатів різних видів терапії пацієнтів було рандомізовано на групи, однорідні за віком, ступенем тяжкості ожиріння та ЕД.

До I групи були включені 37 хворих з ЕД та ожирінням, які отримували терапію для нормалізації еректильної функції (здоровий спосіб життя, модифікації індивідуальних факторів ризику, терапія локальним від'ємним тиском, інгібітор фосфодіестерази 5-го типу уденафіл по 200 мг за годину до статевого акту) та лікування ожиріння, що спрямоване на зниження маси тіла (психотерапія, дієтоterapia, лікувальна фізкультура, фармакотерапія за показами; адекватний рівень фізичної активності). До II групи увійшли 56 хворих з ЕД та ожирінням, які отримували аналогічну терапію для нормалізації ерекції. До III групи включені 32 хворих з ЕД та ожирінням, які проходили лікування ожиріння без використання інгібіторів ФДЕ 5-го типу. Тривалість спостереження становила 12 тиж.

Критерії оцінювання клінічної ефективності лікування: динаміка показників опитувальника Міжнародного Індексу Еректильної Функції (МІЕФ). Діагноз ЕД встановлювали при сумі балів у відповідях на запитання 1–5, 15, що дорівнює 26 і менше. Ступінь тяжкості оцінювали як тяжку – 1–10 балів, середньої тяжкості – 11–16 балів, легку – 17–25 балів; оцінка змін кавернозної гемодинаміки за даними доплерографії кавернозних судин; оцінка показника індексу маси тіла та окружності талії; динаміка показників ліпідів (загального холестерину, тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності); динаміка показників гормонального фону (тестостерон, естрадіол, ЛГ, ФСГ, пролактин); характеристика швидкості настання ефекту максимальної ерекції та тривалості дії уденафілу.

Статистичне оброблення даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0.

**Результати.** Через 3 міс отримано такі результати. У I групі середній сумарний бал МІЕФ (запитання 1–5, 15) збільшився із  $17,3 \pm 3,8$  до  $26,7 \pm 5,3$  бала, тобто в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ); у II групі – збільшився в 1,33 раза – із  $16,4 \pm 3,2$  до  $21,8 \pm 4,6$  бала ( $p < 0,05$ ); у III групі – збільшився із  $15,8 \pm 2,7$  до  $17,9 \pm 3,8$  бала, тобто в 1,13 раза ( $p > 0,05$ ). ІМТ знизився в I групі з  $38,7 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,3 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ); у II групі хворих – з  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,0 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ); у III групі ІМТ теж не зазнав значних змін (зниження з  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $32,4 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ )).

У результаті лікування покращилися показники загального холестерину, тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності та рівень ЛПВЩ, особливо у пацієнтів I та III груп, але вони не набули ознак достовірності. Збільшення рівня тестостерону теж не досягало статистично достовірної різниці. При вивченні показників кавернозного кровотоку пікова систолічна швидкість збільшилася з  $24,3 \pm 2,2$  см/с до  $32,3 \pm 2,6$  см/с у статевому члені під час ерекції (збільшення в 1,5 раза) у пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ), у хворих II та III груп – з  $21,7 \pm 2,5$  см/с до  $28,8 \pm 2,8$  см/с ( $p < 0,05$ ) та з  $23,2 \pm 2,2$  мл/с до  $24,3 \pm 2,1$  см/с ( $p > 0,05$ ) відповідно.

**Заключення.** За оцінкою пацієнтів I та II груп, які приймали препарат уденафіл, 74 (79,6%) із 93 хворих розцінили ефективність препарату як «відмінну», 12 (12,9%) із 93 пацієнтів як «хорошу», 4 (4,3%) хворих як «задовільну».

Заклучна оцінка ефективності терапії виявила «відмінний» і «хороший» результати у 95,7% пацієнтів. Зміни таких показників, як ІМТ, концентрація загального холестерину, тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності, рівень тестостерону, не досягли статистично достовірної різниці, тому що строк спостереження був занадто коротким.

Препарат уденафіл може розглядатися як препарат першого ряду в терапії розладів ерекції у пацієнтів з ожирінням.

**Ключові слова:** уденафіл, еректильна дисфункція, ожиріння, лікування.

## A comprehensive approach in the treatment of erectile dysfunction in obesity patients

Yu.M. Gurzhenko

As early as in the middle of the twentieth century, obesity became one of the most important medical and social problems in the world, especially among the population of developed countries due to its high prevalence and the enormous cost of overcoming its consequences. One of the complications of obesity is sexual dysfunction in men.

**The objective:** to evaluate the effectiveness of udenafil in the form of 200 mg tablets in the treatment of erectile dysfunction in obese patients.

**Materials and methods.** The clinical efficacy of udenafil PDE-5 inhibitor in 125 patients with ED and obesity was studied. The mean age of the patients was  $47.4 \pm 6.7$  years.

When dividing patients into groups in order to objectively assess the results of different types of therapy, the groups were homogeneous in age, severity of obesity and ED, and then randomized patients into groups.

Group I included 37 patients with ED and obesity who received therapy to normalize erectile function (healthy lifestyle, modification of individual risk factors, local negative pressure therapy, phosphodiesterase type 5 inhibitor udenafil) and obesity treatment aimed at weight loss; diet therapy, physical therapy, pharmacotherapy according to the indications, adequate level of physical activity). Group II – 56 patients with ED and obesity who received similar therapy to normalize erections. Group III 32 patients with ED and obesity treated with obesity without the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors. The follow-up was 12 weeks.

Criteria for assessing the clinical effectiveness of treatment: the dynamics of the International Erectile Function Index (ICEF). The diagnosis of ED was established by the total of points in the answers to questions 1–5, 15; which is 26 or less. The severity was assessed as severe – 1–10 points, moderate – 11–16 points, mild – 17–25 points; assessment of changes in cavernous hemodynamics according to Doppler data of cavernous vessels; assessment of body mass index and waist circumference; dynamics of lipid parameters (total cholesterol, triglycerides and atherogenic factor); dynamics of hormonal background indicators (testosterone, estradiol, LH, FSH, prolactin); Characteristics of the rate of onset of the effect of maximum erection and duration of action of udenafil.

Statistical data processing was performed using the application package Statistica for Windows v. 6.0.

**Results.** After 3 months, the following results were obtained. In group I, the average total ICEF score (questions 1–5, 15) increased from  $17.3 \pm 3.8$  to  $26.7 \pm 5.3$  points, ie 1.54 times ( $p < 0.05$ ). In group II – increased 1.33 times – from  $16.4 \pm 3.2$  to  $21.8 \pm 4.6$  points ( $p < 0.05$ ). In the third group – increased from  $15.8 \pm 2.7$  to  $17.9 \pm 3.8$  points, ie 1.13 times ( $p > 0.05$ ). BMI decreased in group I from  $38.7 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup> to  $35.3 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup> ( $p > 0.05$ ); in the second group of patients – from  $36.4 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup> to  $35.0 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $p > 0.05$ ); in group III BMI also did not undergo significant changes. (decrease from  $36.4 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup> to  $32.4 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p > 0.05$ )

As a result of treatment, the indicators of total cholesterol, triglycerides, atherogenic coefficient and HDL levels improved, especially in patients of groups I and III, but they did not acquire signs of reliability. The increase in testosterone levels also did not achieve a statistically significant difference. In the study of cavernous blood flow, peak systolic velocity increased from  $24.3 \pm 2.2$  cm/s to  $32.3 \pm 2.6$  cm/s in the penis during erection (1.5-fold increase) in patients of the first group.  $p < 0.05$ . In patients of the second and third groups, respectively, from  $21.7 \pm 2.5$  cm/s to  $28.8 \pm 2.8$  cm/s ( $p < 0.05$ ) and from  $23.2 \pm 2.2$  cm/s to  $24.3 \pm 2.1$  cm/s ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** According to the patients from the first and second groups taking udenafil, 74 (79.6%) of 93 patients rated the effectiveness of the drug as «excellent», 12 (12.9%) of 93 patients as «good», 4 (4.3%) as «satisfactory». The final evaluation of the effectiveness of therapy revealed «excellent» and «good» results in 95.7% of patients.

Changes of indicators such as BMI, total cholesterol, triglycerides and atherogenic factor, testosterone levels, did not achieve a statistically significant difference because the observation period was too short.

Udenafil can be considered a first-line drug in the treatment of erectile dysfunction in obese patients.

**Keywords:** *udenafil, erectile dysfunction, obesity, treatment.*

## Комплексный подход к терапии эректильной дисфункции у пациентов с ожирением

**Ю.Н. Гурженко**

Еще в середине XX века ожирение стало одной из важнейших медико-социальных проблем в мире, особенно у населения развитых стран в связи с высокой распространенностью и огромными затратами на преодоление его последствий. Одним из осложнений ожирения является нарушение сексуальной функции у мужчин.

**Цель исследования:** оценка эффективности препарата udenafil в форме таблеток по 200 мг в лечении нарушений эректильной функции у пациентов с ожирением.

**Материалы и методы.** Изучали клиническую эффективность ингибитора фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа udenafil у 125 пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) и ожирением. Средний возраст у пациентов составил  $47,4 \pm 6,7$  года.

С целью объективной оценки результатов различных видов терапии пациенты были рандомизированы в группы, однородные по возрасту, степени тяжести ожирения и ЭД.

В I группу были включены 37 больных с ЭД и ожирением, получавших терапию для нормализации эректильной функции (здоровый образ жизни, модификации индивидуальных факторов риска, терапия локальным отрицательным давлением, ингибитор ФДЭ 5-го типа udenafil по 200 мг за час до полового акта) и лечение ожирения, направленное на снижение массы тела (психотерапия, диетотерапия, лечебная физкультура, фармакотерапия по показаниям, адекватный уровень физической активности). Во II группу вошли 56 больных с ЭД и ожирением, получавших аналогичную терапию для нормализации эрекции. В III группу включены 32 больных с ЭД и ожирением, проходивших лечение ожирения без использования ингибиторов ФДЭ 5-го типа. Продолжительность наблюдения составляла 12 нед.

Критерии оценки клинической эффективности лечения: динамика показателей опросника Международного Индекса Эректильной Функции (МИЭФ). Диагноз ЭД устанавливали при сумме баллов в ответах на вопросы 1–5, 15, что равно 26 и менее. Степень тяжести оценивали как тяжелую – 1–10 баллов, средней тяжести – 11–16 баллов, легкую – 17–25 баллов; оценка изменений кавернозной гемодинамики по данным доплерографии кавернозных сосудов; оценка показателя индекса массы тела и окружности талии; динамика показателей липидов (общего холестерина, триглицеридов и коэффициента атерогенности); динамика показателей гормонального фона (тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, пролактин); характеристика скорости наступления эффекта максимальной эрекции и длительности действия udenafil. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета приложений Statistica for Windows v. 6.0.

**Результаты.** Через 3 мес получены следующие результаты. В I группе средний суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) увеличился с  $17,3 \pm 3,8$  до  $26,7 \pm 5,3$  балла, то есть в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ); во II группе – увеличился в 1,33 раза – с  $16,4 \pm 3,2$  до  $21,8 \pm 4,6$  балла ( $p < 0,05$ ); в III группе – увеличился с  $15,8 \pm 2,7$  до  $17,9 \pm 3,8$  балла, то есть в 1,13 раза ( $p > 0,05$ ). ИМТ снизился в I группе с  $38,7 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,3 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ); во II группе больных – с  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,0 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ); в III группе ИМТ тоже не претерпел значительных изменений (снижение с  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $32,4 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p > 0,05$ ).

В результаті лікування улучшилися показателі загального холестерину, тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності і рівень ЛПВП, особливо у пацієнтів I і III груп, але вони не набули ознак достовірності. Збільшення рівня тестостерону теж не досягло статистички достовірної різниці. При вивченні показателів кавернозного кровотоку пікова систолічна швидкість збільшилася з  $24,3 \pm 2,2$  см/с до  $32,3 \pm 2,6$  см/с в половому члені в час ерекції (збільшення в 1,5 рази) у пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ). У хворих II і III груп – з  $21,7 \pm 2,5$  см/с до  $28,8 \pm 2,8$  см/с ( $p < 0,05$ ) і з  $23,2 \pm 2,2$  см/с до  $24,3 \pm 2,1$  см/с ( $p > 0,05$ ) відповідно.

**Заключення.** По оцінці пацієнтів I і II груп, приймалих препарат уденафіл, 74 (79,6%) з 93 хворих оцінили ефективність препарату як «відмінну», 12 (12,9%) з 93 пацієнтів як «хорошу», 4 (4,3%) хворих як «удовлетворительну». Заключительна оцінка ефективності терапії виявила «відмінний» і «хороший» результат у 95,7% пацієнтів. Зміни таких показателів, як ІМТ, концентрація загального холестерину, тригліцеридів і коефіцієнт атерогенності, рівень тестостерону, не досягли статистички достовірної різниці, оскільки термін спостереження був занадто коротким.

Препарат уденафіл може розглядатися як препарат першого ряду в терапії розладів ерекції у пацієнтів з ожирінням.

**Ключові слова:** уденафіл, еректильна дисфункція, ожиріння, лікування.

Батько медицини Гіпократ писав у своїх працях: «Раптова смерть більш характерна для товстих, ніж для худих». Можна модифікувати його тезу з погляду сексопатолога «Сексуальні розлади більш характерні для товстих, ніж для худих».

Питання надмірної маси тіла та ожиріння є глобальною проблемою всього людства. Це захворювання не має меж. Воно приносить страждання всім, незалежно від соціального статусу, віку, статі та країни та місця проживання.

Ще у 60–70 роках ХХ сторіччя ожиріння стало однією з найважливіших медико-соціальних проблем у світі, особливо у населення розвинутих країн у зв'язку з високою поширеністю та величезними витратами на подолання його наслідків. Надмірна маса тіла та ожиріння розглядаються як найважливіші фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, порушень сексуальної та репродуктивної функції та підвищеного ризику розвитку онкологічних захворювань.

Загалом, ожиріння, за експертними оцінками, призводить до збільшення ризику смертності від серцево-судинних захворювань у 4 рази та смертності внаслідок онкологічних захворювань у 2 рази. Ризик виникнення проблем зі здоров'ям виникає навіть при незначній надмірній масі тіла та зростає зі збільшенням маси тіла [1]. У світі, за опублікованими у 2016 році даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 1,9 млрд дорослих віком понад 18 років мали надмірну масу тіла, з них понад 650 млн страждали на ожиріння [2]. Ще у 2007 році у світі зареєстровано 523 млн хворих на ожиріння і прогнозується, що до 2025 року приблизно половина населення планети матиме надмірну масу тіла [3].

За даними американських дослідників, дві третини населення американського континенту мають надмірну масу тіла чи ожиріння, що є причиною передчасної смерті близько 300 тис. жителів США на рік [4]. За статистикою, в Європі близько 30% дорослого населення мають надмірну масу тіла, хоча у деяких країнах частка повних людей досягла 38%. У країнах СНД також близько 30% осіб працездатного віку страждають на ожиріння. Трохи менше ожиріння зустрічається у населення Азії (Японія, Китай, Корея), хоча відзначається значний приріст кількості людей, які мають надмірну масу тіла. Наприклад, серед жителів Японії 17–24% дорослого населення країни мають зайву вагу. У Китаї навіть оголошено епідемію

ожиріння, тому що близько 25% жителів Піднебесної мають надмірну масу тіла [5, 6].

В еволюції можливість мати та збільшувати кількість жирової тканини дозволяло людині вижити у суворих умовах. Ця величезна перевага забезпечувала виживання людства. Але в наш час накопичення жирової тканини понад всі розумні норми в організмі (ожиріння) розглядається з точки зору патології як хронічне, рецидивне захворювання, яке призводить до ранньої втрати працездатності, передчасних інволютивних змін і навіть до смерті [7]. І в наш вік щорічно у світі від захворювань, пов'язаних з ожирінням, помирають понад 2 млн людей [8]. Ожиріння є одним з головних, але усунувим фактором ризику цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних та онкологічних захворювань, патології опорно-рухової та травної системи, а також сексуальної та репродуктивної дисфункції як у жінок, так і у чоловіків.

Головна причина ожиріння та надмірної маси тіла – енергетичний дисбаланс, при якому калорійність раціону перевищує енергетичні потреби організму. Причинами цього явища є зростання споживання продуктів з високою енергетичною щільністю та високим вмістом жиру; зниження фізичної активності у зв'язку з наростаючим нерухомим характером багатьох видів діяльності; змінами у способах пересування та зростаючою урбанізацією.

Маса тіла є найважливішим показником стану здоров'я. При надмірній масі тіла страждають майже всі органи та системи нашого організму.

Надмірна маса тіла – це надмірне накопичення жирової тканини в організмі людини, яке розвивається при перевищенні кількості надходження кількості калорій з їжею над енергетичними потребами людини. За такого тривалого дисбалансу в організмі відбуваються якісні порушення, характерні для ожиріння.

На сьогодні найбільш поширеним показником для оцінки надмірної маси тіла та ступеня ожиріння є індекс маси тіла (індекс Кетле), рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

$$IMT = \text{Маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$$

(одиниця виміру – кг/м<sup>2</sup>)

Нормальна маса тіла відповідає ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. При значеннях ІМТ 25,0 кг/м<sup>2</sup> та більше маса тіла оцінюється як надмірна, при ІМТ 30,0 кг/м<sup>2</sup> та більше – ожиріння (табл. 1).

Класифікація ожиріння за індексом маси тіла (ВООЗ, 1997 з доповненням)

Класифікація	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Ризик супутніх захворювань
Нормальна маса тіла	18,5–24,9	Середній
Надмірна маса тіла	25,0–29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0–34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0–39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня (морбідне)	Понад 40,0	Надмірно високий

Для клініки, чим ближче показники маси тіла до нормальних значень, тим краще, але можливі невеликі відхилення, пов'язані з будовою тіла, віком, станом здоров'я.

Для визначення типу ожиріння рекомендовано в комплексі з ІМТ враховувати окружність талії та окружності стегон (ОТ/ОС). ОТ вимірюється по середньо-пахвовій лінії на середині відстані між вершиною гребня клубової кістки та нижнім краєм останнього ребра. Діагностичним критерієм абдомінального ожиріння (рекомендації для європейської раси) є окружність талії  $\geq 94$  см у чоловіків та  $\geq 80$  см у жінок [9]. Співвідношення окружності талії до окружності стегон використовується для оцінки відкладення жиру.

Показники окружності талії понад 80 см у жінок та 94 см у чоловіків свідчать про наявність абдомінального ожиріння та є загрозою для здоров'я.

*Індекс «талія / стегна» = окружність талії / окружність стегон*

Показник «індекс талія/стегна» при нормальній масі тіла у жінок має бути меншим за 0,85, у чоловіків – менше ніж 0,9.

Ризик для здоров'я визначається не лише кількістю зайвої жирової тканини, а й її локалізацією та розподілом.

Розрізняють такі **типи ожиріння** за локалізацією та розподілом жиру:

**1. Ожиріння типу «груша».** Жирові відкладення розподіляються безпосередньо під шкірою по всій поверхні тіла, але відрізняється за товщиною та щільністю (більша частина в ділянці стегон та сідниць). Ці жирові відкладення менш небезпечні для здоров'я та їх простіше позбутися. Даний тип ожиріння найчастіше зустрічається у жінок і зазвичай супроводжується розвитком захворювань хребта, суглобів та вен нижніх кінцівок.

**2. Ожиріння типу «яблуко» (черевне).** Жирові відкладення локалізуються всередині черевної порожнини навколо внутрішніх органів і його називають вісцеральним. Це «чоловічий» тип ожиріння – характеризується надмірним відкладенням жирової тканини в ділянці живота та верхній частині тулуба, фігура стає схожою на яблуко. Такий тип ожиріння найчастіше призводить до серцево-судинних захворювань та їх ускладнень (артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця, інфаркт, інсульт, порушення сексуальної функції), до метаболічних порушень (наприклад, дисліпідемії, гіперглікемії, цукрового діабету, тобто до метаболічного синдрому).

**3. Змішаний, або проміжний тип ожиріння** характеризується рівномірним розподілом жиру по всьому тілу.

Розвиток ожиріння зумовлює багато факторів, серед яких важливу роль відіграють:

- психологічні та поведінкові (харчування, фізична активність, алкоголь, куріння, стреси);
- спадкова схильність;
- демографічні (стаття, вік, етнічна приналежність);
- соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан).

Ці причини здебільшого діють разом, але головним чинником ожиріння є надмірна калорійність харчування разом із малорухливим способом життя в осіб зі спадковою схильністю. Надмірна маса тіла на 40–70% залежить від спадкових факторів. Крім того, виявлено безліч генів, що кодують роботу певних ланок регуляції маси тіла та обміну речовин. Але спадкова схильність зазвичай реалізується під впливом перелічених вище чинників. Наявність ожиріння має серйозні наслідки та впливає на якість та рівень життя населення.

Фактично ризик виникнення проблем зі здоров'ям виникає навіть при дуже незначній надмірній масі тіла та зростає зі збільшенням маси тіла, що проявляється розвитком ускладнень:

- цукровий діабет 2-го типу;
- захворювання серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, атеросклероз, сексуальні дисфункції);
- хронічні захворювання бронхолегеневої системи (бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легень);
- злоякісні новоутворення (асоціація зі збільшенням ризику ракових захворювань ендометрія, передміхурової залози, товстої кишки, грудної залози, жовчного міхура і, можливо, легенів) [10].

Крім того, пацієнти з надмірною масою тіла та ожирінням мають високий ризик розвитку супутніх захворювань, пов'язаних із впливом надмірної маси тіла на різні види обміну речовин в організмі.

**Вплив ожиріння на порушення вуглеводного обміну.** Більше половини пацієнтів з ожирінням та надмірною масою тіла мають порушення вуглеводного обміну за рахунок розвитку інсулінорезистентності, тобто зниження чутливості тканини організму до дії інсуліну. У нормі інсулін виробляється підшлунковою залозою у кількості, достатній для підтримки фізіологічного рівня глюкози у крові. При інсулінорезистентності чутливість тканин до інсуліну знижена, тому глюкоза не може потрапити до клітин, її концентрація в крові зростає, тоді як клітини відчувають енергетичний голод. Центральна нервова система, отримавши від голодуючих клітин відповідний імпульс, стимулює підшлункову залозу збільшити вироблення інсуліну, що з часом ви-

снажує резерви підшлункової залози. Клітини, відповідальні за секрецію інсуліну, працюючи тривалий час із навантаженням, гинуть – розвивається цукровий діабет 2-го типу. Розвиток цукрового діабету 2-го типу визначається також тривалістю ожиріння та особливостями відкладення жирової тканини в організмі.

**Вплив надмірної маси тіла на ризик розвитку серцево-судинних захворювань.** Наявність ожиріння у молодому віці прискорює розвиток атеросклерозу коронарних артерій. Частота високого нормального артеріального тиску (АТ) та артеріальної гіпертонії при ожирінні прямо корелює зі збільшенням ІМТ та окружності талії. Надбавка у масі тіла на 1 кг сприяє підвищенню АТ на 1 мм рт.ст., а підвищення артеріального тиску у пацієнтів збільшує ризик розвитку судинних проблем. Ожиріння є незалежним фактором ризику серцевої недостатності – у міру зростання ІМТ на кожний 1 кг/м<sup>2</sup> ризик розвитку серцевої недостатності підвищується на 5% у чоловіків [10], при цьому має значення не лише тяжкість, а й тривалість ожиріння.

**Вплив ожиріння на ризик розвитку злоякісних новоутворень.** Підвищений ризик злоякісних новоутворень спричинений змінами гормонального статусу, основну роль при цьому відіграють стероїдні гормони. Ожиріння може розглядатися не тільки як фактор ризику розвитку пухлин та обтяжуючий критерій у лікуванні (хірургія, хіміотерапія та радіотерапія), але і як фактор, що погіршує прогноз при вже діагностованих злоякісних новоутвореннях [10].

**Вплив ожиріння на обструктивні захворювання легень.** Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) – це прогресуюче загрозливе для життя захворювання легень, що викликає задишку, спричиняє загострення і розвиток важкого перебігу захворювання. Існує чіткий зв'язок між розвитком ХОЗЛ, задишкою та ожирінням: ожиріння збільшує роботу дихальних м'язів через зниження податливості грудної клітки та, одночасно, зниження м'язової сили, виникає дисбаланс між навантаженням на дихальні м'язи та їхньою здатністю генерувати напругу, що призводить до відчуття утрудненого дихання. Пацієнти з ожирінням часто скаржаться на задишку, яка може бути ознакою інших легеневих та серцевих захворювань. Надмірна маса тіла або ожиріння може поєднуватися з ХОЗЛ, тому що пацієнти з ХОЗЛ найчастіше ведуть малорухливий спосіб життя, що зі свого боку також сприяє розвитку ожиріння [10].

На тлі надмірної маси тіла нерідко проявляється апное (синдром обструктивного апное сну). Основний симптом – важке хрипіння, яке супроводжується короткочасними зупинками дихання уві сні. У цей час організм перестає отримувати кисень, і після пробудження людина відчувається розбитою. На тлі апное можуть виникнути порушення серцевого ритму та захворювання судин.

Надмірна маса тіла підвищує ризик розвитку **порушень опорно-рухового апарату** (особливо остеоартриту – інвалідного дегенеративного захворювання суглобів, остеохондрозу, спондилозу), захворювань органів травлення, гепатобіліарної системи, хвороб нирок та сечовивідної системи та ін.

Ожиріння призводить до зниження репродуктивної функції як у чоловіків, так і у жінок.

У чоловіків важливою особливістю ожиріння є його тісний взаємозв'язок із **рівнем статевих гормонів**. Найчастіше андрогенний дефіцит розвивається як «вторинний» процес на тлі аліментарного ожиріння, який виник раніше, що призводить до зміни метаболізму статевих гормонів. Збільшення жирової тканини призводить до підвищення кількості ферменту, що бере участь у перетворенні андрогенів на естрогени, які пригнічують продукцію лютеїнізуючого гормону гіпофізом та вироблення тестостерону. Чим більше накопичується жиру в організмі чоловіка, тим більше виробляється естроген (жіночих статевих гормонів), що призводить до зниження рівня тестостерону. При зменшенні маси тіла у хворих на ожиріння відзначається нормалізація рівня тестостерону. Отже, ожиріння є важливим фактором зниження рівня циркулюючого тестостерону, у тому числі у чоловіків віком до 40 років [10].

**Іншою актуальною проблемою є еректильна дисфункція (ЕД).** У структурі статевих порушень на частку ожиріння припадає понад 30% випадків. ЕД – типове ускладнення ожиріння, яке поряд з іншими вивченими ускладненнями (атеросклероз, артеріальна гіпертонія та ін.) призводить до значного погіршення якості життя пацієнта.

Отже, можна дійти невтішного висновку, що ожиріння порушує життєдіяльність майже всіх органів та систем організму людини.

**Сучасні підходи до лікування ожиріння.** Незалежно від причини, що спонукали пацієнта почати терапію, спрямовану на зменшення маси тіла, важливо поставити реальні цілі як щодо зменшення маси тіла, так і відносно темпів її зменшення. Лікування ожиріння – тривалий, часто довічний процес, основна мета якого – зменшення ризику розвитку та перебігу супутніх ожирінню захворювань та збільшення тривалості життя.

При лікуванні ожиріння поетапно вирішуються такі питання:

1. Стабілізація маси тіла.
2. Зниження надмірної маси тіла на тлі зміни способу життя з метою зменшення ризику ускладнень.
3. Зниження надмірної маси тіла на 10% від вихідної величини з явним зменшенням факторів ризику.
4. Нормалізація маси тіла (досягається рідко).

На сьогодні найбільш безпечною та ефективною вважається методика поступового (0,5–1,0 кг на тиждень) зниження маси тіла протягом 3–6 міс та утримання результату протягом тривалого часу (етап стабілізації – до 6–12 міс), при цьому втрачається 5–15% від вихідної маси тіла, переважно з допомогою жирової тканини, а не з допомогою втрати м'язової маси, рідни чи кісткової маси. Такий темп зниження маси тіла досягається пацієнтом легше, є безпечним та має найменший ризик повторного набору ваги.

Усі пацієнти з ожирінням обстежуються для виявлення причин та ускладнень ожиріння. Перелік необхідного обстеження визначається індивідуально. Зміни способу життя за допомогою корекції харчування та розширення обсягу фізичних навантажень є основою у лікуванні ожиріння та рекомендуються на

першому та постійному етапі лікування. Насамперед у пацієнта необхідно сформувати нову психологічну установку на зміну способу життя та розуміння його особистої відповідальності за власне здоров'я.

У клінічній практиці застосовують різні **методи лікування ожиріння**:

- психотерапію,
- дієтотерапію,
- лікувальну фізкультуру,
- фармакотерапію,
- хірургічне лікування,
- фізіотерапію.

Для контролю за масою тіла необхідна відповідність калорійності раціону індивідуальним енергетичним витратам організму.

Фізична активність рекомендується як невід'ємна частина лікування ожиріння та підтримання досягнутої в процесі лікування маси тіла.

Фізична активність (за визначенням ВООЗ) – це будь-який рух тіла, що виробляється скелетними м'язами, який потребує витрати енергії, включаючи активність під час роботи, ігор, виконання домашньої роботи, поїздок та рекреаційних занять. Фізично активний спосіб життя – такий спосіб життя, при якому повсякденні заняття людини органічно включають ті чи інші форми фізичної активності. Кожна доросла людина повинна прагнути, щоб щоденна тривалість її фізичної активності становила щонайменше півгодини.

Загалом оздоровча фізична активність передбачає як мінімум помірну інтенсивність. Помірно інтенсивна фізична активність після завершення тренування призводить до частішого пульсу більше вихідного на 10–25%, відчуття тепла та невеликої задишки. Вона підвищує рівень метаболізму у 3–6 разів порівняно зі станом спокою, для більшості людей з малорухливим способом життя відповідає ходьбі у середньому темпі. Для активніших і тренуваних людей помірковано інтенсивна фізична активність – еквівалент прискореної ходьби або повільному бігу підтюпцем.

Високоінтенсивна фізична активність призводить до посиленого потовиділення та різкого частішого дихання. Йдеться зазвичай про заняття спортом або про цілеспрямовані фізичні вправи, такі, як біг або швидка їзда на велосипеді. Високоінтенсивна фізична активність підвищує рівень метаболізму не менше ніж у 6 разів порівняно зі станом спокою.

Рекомендується забезпечувати адекватний рівень фізичної активності протягом усього життя. Крім фізичних вправ також корисні для здоров'я будь-які інші види фізичної активності, що здійснюються під час відпочинку, поїздок чи під час роботи.

Дорослі люди віком 18–64 років повинні займатися фізичною активністю помірної інтенсивності не менше 150 хв на тиждень або фізичною активністю високої інтенсивності не менше 75 хв на тиждень, або приділяти час аналогічному за навантаженням поєднанню фізичної активності середньої та високої інтенсивності. Силові вправи, в яких задіяні основні групи м'язів, слід виконувати двічі на тиждень і більше. Для того, щоб заняття приносили додаткову користь для здоров'я, дорослі цієї вікової категорії повинні збіль-

шити тривалість фізичної активності середньої інтенсивності до 300 хв на тиждень.

Дорослі віком  $\geq 65$  років повинні приділяти фізичній активності помірної інтенсивності не менше 150 хв на тиждень. Пацієнти цієї вікової категорії з обмеженою рухливістю повинні займатися фізичною активністю, спрямованою на поліпшення рівноваги та запобігання ризику падінь тричі на тиждень і більше. Щоб заняття сприяли зміцненню серцево-судинної і дихальної систем, їх слід розбивати на тимчасові відвіски тривалістю щонайменше 10 хв.

Найбільш значний позитивний ефект фізичної активності полягає у зниженні ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Фізична активність сприяє також запобіганню інсульту та позитивно впливає на багато факторів ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі на артеріальний тиск та вміст холестерину в крові.

Регулярна фізична активність сприяє запобіганню цукрового діабету 2-го типу, зниженню сумарного ризику щодо злоякісних новоутворень, сприяє запобіганню остеопорозу, уповільненню процесу вікової деградації кістково-м'язової системи, зниженню проявів депресії, стресу і тривоги [11].

Основні завдання фізичної активності при надмірній масі тіла та ожирінні:

- полегшують зниження маси тіла,
- допомагають тривало підтримувати досягнутий результат,
- підвищують фізичну працездатність,
- покращують діяльність та функціональний стан серцево-судинної, дихальної систем, опорно-рухового апарату,
- сприяють зменшенню абдомінально-вісцерального жиру,
- посилюють обмін речовин для створення значного енергетичного дефіциту,
- сприяють нормалізації жирового та вуглеводного обміну,
- зміцнюють мускулатуру черевного преса та спини,
- позитивно впливають на здоров'я та якість життя пацієнта незалежно від його маси тіла.

Здорове харчування передбачає дотримання основних принципів раціонального харчування. Для контролю за масою тіла необхідна відповідність калорійності раціону індивідуальним енергетичним витратам організму.

#### **Перший принцип – енергетична рівновага**

Енергетична добова потреба людини залежить від віку (з кожним десятиліттям після 30 років вона зменшується на 5–7%); залежить від статі та від професії, тобто інтенсивності праці. У чоловіків-містян віком від 40 до 60 років, робота яких не пов'язана з фізичною працею, вона становить близько 2100–2500 ккал/добу, для жінок – 1800–2200 ккал/добу, а для спортсменів або лісорубів, працівників тяжкої праці може досягати 4000–5000 ккал на добу.

#### **Другий принцип – збалансованість раціону**

Кожен організм потребує строго певної кількості харчових речовин, які мають надходити у встановлених оптимальних пропорціях. Йдеться переважно про основні харчові речовини – білки, жири, вуглеводи.

Білки є основним будівельним матеріалом організму, джерелом синтезу гормонів, ферментів, вітамінів, антитіл. Вони сприяють транспорту різних речовин: наприклад, ліпопротеїни транспортують жири, гемоглобін – залізо тощо. Жири мають не тільки енергетичну, а й пластичну цінність завдяки вмісту в них жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), стеринів, поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), фосфоліпідів.

Вуглеводи – основний енергетичний матеріал, необхідний життєдіяльності організму. Вуглеводи бувають прості та складні. Прості вуглеводи (глюкоза, фруктоза, сахароза) швидко засвоюються і дають миттєве відчуття насичення, але вони підвищують рівень цукру в крові, у результаті сповільнюються обмінні процеси. Складні вуглеводи (крохмаль, клітковина, пектин) містяться в рослинних продуктах (бобові, зернові культури, фрукти, овочі, ягоди, горіхи) [12]. Вуглеводів рекомендовано вживати не менше 300–400 г на добу.

За останні десятиліття велику увагу, особливо з профілактичної точки зору, стали приділяти харчовим волокнам, які відіграють істотну роль у процесі травлення та засвоєння їжі, а також необхідні для виведення з організму холестерину і токсинів, підвищують моторику травного тракту, знижують всмоктування харчових речовин, особливо жиру. Фізіологічна потреба у харчових волокнах для дорослої людини становить не менше 20 г на добу.

Величезне значення для правильного обміну речовин та забезпечення функціонування організму мають мінеральні речовини та вітаміни.

### Третій принцип – дотримання режиму харчування

Харчування має бути дробовим (3–4 рази на добу), регулярним (одночасно) і рівномірним. Останній прийом їжі – не пізніше ніж за 2–3 год до сну.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у здорових осіб із нормальною масою тіла 10–15% калорійності раціону мають забезпечувати білки, 15–30% – жири, 55–65% – вуглеводи (прості вуглеводи обмежені – 7% калорійності від загальної кількості).

### Основні правила побудови раціону при надмірній масі тіла:

1. Різке обмеження споживання легкозасвоюваних вуглеводів, цукрів не більше 10–15 г (3 чайні ложки) на добу. Тут мається на увазі не тільки цукор у чистому вигляді, а й солодощі у вигляді варення, джему, меду, цукерок. Необхідно повністю виключити солодкі газовані напої, кондитерські вироби (містять також висококалорійний жир).
2. Обмеження крохмалевмісних продуктів: хліба, виробів та страв із круп, картоплі. Білий хліб більш калорійний (має більш високий глікемічний індекс), ніж чорний хліб та хліб з висівками. На день можна вживати до трьох шматків чорного або двох шматків білого хліба. Можна з'їсти порцію каші та/або порцію картоплі, макаронні вироби краще виключити.
3. Рекомендовано достатнє споживання білкової їжі (до 250–300 г на добу): м'яса, риби, птиці, яєць, молочних продуктів. Але при виборі сортів віддають перевагу менш жирним (калорійність таких продуктів набагато нижча).

4. Включення до раціону достатньої кількості овочів (крім картоплі) та фруктів (до 1 кг всього за добу), оскільки ці продукти та страви, які приготовані з них, низькокалорійні, а за рахунок більшого обсягу їжі створюють почуття ситості. Перевагу слід віддавати кислим сортам фруктів та листовим овочам (цитрусові, ягоди, яблука, капуста, салат, шпинат тощо).
5. Обмеження споживання жиру, переважно тваринного походження. Не рекомендується додавати вершкове масло в каші і варити їх на знежиреному молоці або воді, бутерброди краще готувати без вершкового масла. Для зменшення кількості жиру можна зрізати видимий жир, зняти шкірку з курки, прибрати плівку з молока і т.д.
6. Зниження споживання кухонної солі для нормалізації водно-сольового обміну. Необхідно обмежити сіль як у чистому вигляді, так і у вигляді вживання солоних продуктів (соління, маринади, солена риба тощо).
7. Обмеження споживання збуджуючих апетит гострих закусок, соусів, прянощів.
8. Рекомендуються часті прийоми їжі – до 5–6 разів на день, але невеликими порціями.

Для створення негативного енергетичного балансу добова калорійність зменшується на 500 ккал, при цьому вона повинна бути не менше 1200 ккал/добу, для чоловіків – 1500 ккал.

Алкоголь є висококалорійною речовиною (1 г=7 ккал). Надмірне вживання алкоголю може сприяти розвитку вісцерального ожиріння. Крім того, вживання алкогольних напоїв зазвичай супроводжується рясною їжею. Тому важливо суворо контролювати вживання алкоголю.

### Фармакологічна терапія ожиріння

Модифікація життя з контролем дієти та підвищення рівня фізичної активності залишається основним знярядям терапії пацієнтів з ожирінням. Проте чи завжди пацієнтам вдається підтримувати сприятливий зниження маси тіла спосіб життя? В окремих випадках необхідно додатково застосовувати методи фармакологічної терапії. При ожирінні вони ніколи не розглядаються як самостійний метод лікування.

Фармакотерапія повинна застосовуватися у поєднанні з поведінковою терапією у пацієнтів з ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> або ІМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> за наявності супутніх патологічних станів. Призначені лікарем препарати пригнічують ліпази травного тракту, тим самим пригнічуючи абсорбцію жирних кислот у кишечнику. Також використовують препарати для лікування ожиріння центрального механізму дії, що мають властивості інгібіції зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. Препарат посилює відчуття насичення, тим самим зменшує кількість їжі, що споживається.

Ще одна група препаратів – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду, які накопичуються в ділянках головного мозку, що регулюють апетит, у тому числі в гіпоталамусі та стовбурі. Вони пригнічують суб'єктивне відчуття голоду, підвищують насичення, що призводить до зниження споживання їжі, а також

затримують перехід шлункового вмісту до дванадцятипалої кишки.

У разі відсутності ефекту від консервативної терапії слід обговорювати з пацієнтом перспективи застосування бариатричної хірургії.

### Резюме рекомендацій щодо позбавлення від надмірної маси тіла

1. Виявити причину набору маси тіла. Це первинне (аліментарне) ожиріння чи вторинне, пов'язане із захворюваннями ендокринної чи нервової системи? Як давно порушено харчову поведінку? Чи є хронічний стрес, тривожні чи депресивні розлади, чи є обмежувальна поведінка (дієти)? Дуже важливо розібратися в причині порушення харчової поведінки для того, щоб підібрати комплексні заходи для корекції або лікування. Оскільки у багатьох випадках тривожно-депресивні розлади передують розвитку ожиріння, то для виявлення ступеня депресії і тривоги можна використовувати госпітальну шкалу тривоги і депресії.

2. Відмова від емоційного переїдання. Емоційне переїдання – «заїдання» негативних емоцій солодкою та/або жирною їжею. Оскільки солодке та жирне підвищують рівень серотоніну в крові, це працює як своєрідне розслаблення. Проте важливо пам'ятати, що рівень серотоніну стане нижчим, а маса тіла залишиться. Чим повільніше відбувається процес їди, тим більше відбувається насичення. Також важливо не вживати їжу «на бігу», інакше почуття голоду з'явиться швидше.

3. Вирішення психологічних проблем. У разі аліментарного ожиріння необхідно проконсультуватися з психологом або психотерапевтом.

4. Нормалізація режиму сну та неспання.

Невелика кількість сну пов'язана з високою концентрацією греліну (гормону, що стимулює апетит) у плазмі крові та наступним ожирінням: чим довше триває сон, тим нижчою стає концентрація греліну в плазмі крові і меншою ймовірність виникнення ожиріння. Отже, нестача сну провокує бажання споживати більше їжі.

5. Першою лінією терапії у чоловіків з ожирінням повинні залишатися фізичні вправи та дотримання дієти. У тих випадках, коли пацієнт не може дотримуватись цих рекомендацій або коли підтримати досягнутий результат виявляється неможливо, слід вдаватися до фармакологічної терапії ожиріння. Коли фармакологічна терапія морбідного ожиріння виявляється неефективною, можливе виконання бариатричних операцій.

### Вплив ожиріння на сексуальну функцію

ЕД є частим ускладненням ожиріння. Її патогенез при ожирінні має змішаний характер, що включає органічний та психогенний компоненти. Органічний компонент має васкулогенні, нейрогенні, анатомічні та гормональні порушення. ЕД має загальні ланки з ожирінням, насамперед це розвиток ендотеліальної дисфункції, яка має найбільш тісний патофізіологічний зв'язок з ожирінням, тому препаратами першої лінії в лікуванні ЕД при ожирінні є інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) 5-го типу (силденафіл, варденафіл, тадалафіл і уденафіл). Механізм їхньої дії – вплив на ендотеліальну функцію кавернозних судин статевого

члена. У літературі описані й інші загальні патофізіологічні ланки між ожирінням та ЕД. Це високий рівень вільних жирних кислот та адипокінів у крові, вираженість системного запалення, оксидативного стресу та інсулінорезистентності.

При розвитку ендотеліальної дисфункції зниження продукції оксиду азоту (NO) спричиняє порушення реактивності гладкої мускулатури судин, що ускладнює її перехід від скорочення до розслаблення [14], що доведено у дослідженні на лабораторних щурах, корм яких мав високий вміст жирів [15].

Результати імуногістохімічних досліджень довели, що при високому вмісті жирів у раціоні знижується експресія ферментів ендотеліальної NO-синтази у тканині статевого члена. Жирні кислоти індукують пошкодження клітин ендотелію за допомогою дії активних форм кисню, що було продемонстровано у дослідженнях *in vitro* [16]. Крім того, у поєднанні з іншими несприятливими факторами вільні жирні кислоти викликають індукцію активних форм кисню та пригнічення нітроксид-синтази, що перешкоджає розслабленню гладком'язових структур кавернозних тіл та нормальному фізіологічному процесу виникнення ерекції.

У літературі описано роль системного запалення у патогенезі ЕД у пацієнтів з ожирінням. Вільні жирні кислоти стимулюють Toll-подібні рецептори, що призводить до запуску каскаду внутрішньоклітинних сигнальних модифікацій за участю великої кількості різноманітних прозапальних цитокінів [17]. Вони пригнічують активність ендотеліальної NO-синтази і тим самим провокують ендотеліальну дисфункцію [18]. Базальний рівень С-реактивного білка, який є маркером системного запалення, вищий у чоловіків з ожирінням, а його рівень корелює з тяжкістю ЕД. В експериментальному дослідженні вживання ацетил-саліцилової кислоти чинив протективний ефект щодо ЕД у щурів з діабетом [19]. В одному з досліджень у чоловіків вживання препаратів ацетилсаліцилової кислоти підвищував індекс еректильної функції у пацієнтів з васкулогенною ЕД за даними Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ) [20].

Порушення ерекції мають чіткий зв'язок з ожирінням і з супутніми йому метаболічними порушеннями. В одній із публікацій у 79% чоловіків з ЕД та ІМТ >25 кг/м<sup>2</sup> ризик сексуальної дисфункції був утричі вищим, ніж у загальній популяції [21]. Більш того, продемонстровано, що рівень ЕД у пацієнтів з ожирінням вищий, ніж у пацієнтів без ожиріння; у пацієнтів з важким морбідним ожирінням висока ймовірність рефрактерності до застосовуваної терапії інгібіторами ФДЕ 5-го типу. Частота рефрактерності до силденафілу, тадалафілу та варденафілу у даної категорії хворих становить від 30% до 35%, але при усуненні супутніх несприятливих факторів та коморбідності (насамперед ожиріння) цей показник знижується до 20% [22].

Отже, ожиріння чинить значний несприятливий вплив на сексуальну функцію чоловіка. Викликаючи системне запалення та ендотеліальну дисфункцію, воно здатне призводити до ЕД. Крім того, залежно від вираженості ожиріння ЕД може бути рефрактерною до традиційних методів симптоматичного лікування.



Ожиріння часто асоційоване зі зміною рівня статевих гормонів. Доведено, що гормони можуть впливати на розвиток різних фенотипів ожиріння. Наприклад, зв'язок між фенотипом ожиріння та рівнем андрогенів у чоловіків та жінок. Дефіцит тестостерону у чоловіків призводить до збільшення кількості жирової тканини, а надлишок жирової тканини зі свого боку індукує гіпогонадізм. Ожиріння у чоловіків асоційоване з низьким рівнем загального тестостерону та ГСПГ [23]. Пов'язане з ожирінням зниження рівня ГСПГ частково пояснює падіння загального рівня тестостерону. Незважаючи на це, рівень біодоступного тестостерону при високому ІМТ також знижується. В одному з досліджень, в якому брали участь 160 чоловіків з ожирінням, більше 40% суб'єктів з ІМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> мали рівень тестостерону нижче за норму [24].

Механізми патогенезу гіпогонадізму при ожирінні складні й остаточно не вивчені. Ожиріння найчастіше пов'язане із вторинним гіпогонадізмом (гіпогонадотропним). Асоційований з ожирінням чоловічий гіпогонадізм автори пов'язують з обструктивним апное сну, цукровим діабетом 2-го типу, артеріальною гіпертензією та впливом адипокінів, що виробляються жировою тканиною [25]. Обструктивне апное сну спричинює розвиток гіпогонадізму, оскільки здатне знижувати амплітуду пульс-секреції лютенізуєчого гормону (ЛГ), зменшуючи концентрацію ЛГ та тестостерону в сироватці крові у чоловіків. Крім того, обструктивне апное порушує зв'язок між підвищенням рівня тестостерону у сироватці крові та переходом до фази швидкого сну.

У деяких дослідженнях було показано, що тривале ожиріння знижує продукцію тестостерону клітинами Лейдіга і призводить до їхнього руйнування, що є результатом підвищення рівня прозапальних цитокінів, таких, як фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), та активності макрофагів. Ожиріння знижує інтратестикулярний рівень тестостерону через вплив лептину, і навіть призводить до пригнічення експресії гена цитохрому р450 ферменту Cyp11a1 у синтезі тестостерону [26].

Вторинний гіпогонадізм у чоловіків посилює ожиріння і призводить до ще більшого накопичення жирової тканини. Низький рівень тестостерону знижує м'язову масу та сприяє накопиченню жиру, особливо вісцерального, і цей ефект може бути оборотним при призначенні тестостерон-замісної терапії [27]. З підвищенням кількості жирової тканини зростає активність ароматази, що викликає посилене перетворення тестостерону на естрадіол, а він пригнічує активність нейронів, що виробляють гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ). У результаті рівень тестостерону падає ще нижче, а жир продовжує відкладатися у вісцеральне депо, формуючи порочне коло ожиріння та гіпогонадізму. Проте активність гонадотрофів у чоловіків з ожирінням може відновлюватися, а гіпогонадізм є оборотним станом. У кількох дослідженнях показано, що нормалізація маси тіла призводила до підвищення рівня тестостерону [23].

Виходячи з викладеного вище, ожиріння у чоловіків часто асоційоване з низьким рівнем андрогенів. У патогенезі гіпогонадізму бере участь безліч факторів, у тому числі патологічні стани, що супроводжують ожиріння, доведено роль адипокінів та запальних медіаторів. Найчастіше ці зміни оборотні при втраті маси тіла.

При призначенні терапії чоловікам з гіпогонадізмом не можна обмежуватися лише замісною гормональною терапією. Необхідно звертати увагу на ІМТ та, за наявності супутнього ожиріння, рекомендувати додаткові заходи, спрямовані на зниження маси тіла.

Отже, можна зробити висновок, що ожиріння є серйозною проблемою, здатною вплинути на сексуальність, якість та тривалість життя чоловіків. Повноцінна корекція сексуальної дисфункції у чоловіків неможлива без контролю за масою тіла. Крім того, нормалізація ІМТ супроводжується низкою позитивних ефектів щодо загального соматичного здоров'я, зокрема щодо зменшення серцево-судинних ризиків та досягнення еугонадного стану. Часто своєчасне зниження маси тіла при гіпогонадізмі дозволяє уникнути призначення тестостерон-замісної терапії.

Усім пацієнтам із надмірною масою тіла слід рекомендувати модифікацію способу життя, хоча комплаєнтність до цих заходів може виявитися невисокою. На щастя, сьогодні існує велика кількість методів фармакологічної терапії, здатних допомогти чоловікам з ожирінням досягти та підтримати оптимальну масу тіла.

Щорічно у світі з'являється велика кількість нових лікарських препаратів для лікування ЕД, в тому числі за наявності ожиріння, що надає можливість оптимізувати результати терапії, зменшити кількість побічних явищ, покращити ерекцію, подовжити тривалість статевого акту, що призводить до покращення якості життя взагалі, зокрема і статевого життя чоловіків, та зменшити масу тіла чоловіка.

Інгібітори ІФДЕ-5 визнані в якості «золотого стандарту» в лікуванні ЕД всіх видів. Розроблення нових препаратів цієї групи з більш оптимальними показниками фармакокінетики та фармакодинаміки є важливим питанням. Розроблення його надає можливість забезпечити оптимальне співвідношення всіх властивостей сучасного лікарського засобу: ефективність, безпеку та, що дуже важливо для фармацевтичного ринку України, – економічну доступність [28, 29, 30, 31].

Сьогодні використовують кілька поколінь лікарських засобів групи ІФДЕ-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл, аванафіл, уденафіл). У Кореї вже розроблено і зареєстровано такі молекули, як міроденафіл [32, 33] та лоденафіл і SLx-2101, які зараз проходять етапи досліджень [34, 35, 36].

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 ожирінням та ЕД на базі клініки сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України».

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 ( $t_{1/2}$ ) становить 9,9–12,1 год), що забезпечує відносно швидкий початок дії та тривалий період її прояву [37]. Молекулярна струк-

тура уденафілу подібна до інших молекул ІФДЕ-5, але відрізняється більш високим профілем селективності [37]. Клінічна ефективність і безпека уденафілу були оцінені у попередніх проведених міжнародних клінічних дослідженнях, в яких брали участь чоловіки з ЕД різноманітної етіології та важкості перебігу [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

#### 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 [46]. Площа під кривою «концентрація–час» та максимальна концентрація у плазмі ( $C_{max}$ ) уденафілу збільшувалася надпропорційно при збільшенні дози за одноразового введення [47]. Абсолютна біодоступність уденафілу становила 38% [47, 48].

#### Фармакодинаміка препарату Зидена

Фермент ФДЕ-5 локалізується головним чином у кавернозній тканині статевого члена, судинних і вісцеральних гладеньких м'язях та тромбоцитах [49, 50]. 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 та ін.) та у 700 разів активніший до ФДЕ-5, ніж до ФДЕ-6, що знаходяться в сітківці ока. При цьому уденафіл не інгібує ФДЕ-11, що локалізуються в різних органах, включаючи скелетні м'язи, тканини передміхурової залози, яєчок, кавернозного тіла статевого члена, серця і переднього відділу гіпофізу, та обумовлює відсутність побічних реакцій, а саме: міалгії, біль у попереку та тестикулярна токсичність.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності препарату уденафіл (Зидена) у формі таблеток по 200 мг у лікуванні порушень еректильної функції у пацієнтів з ЕД та ожирінням, що відповідали критеріям включення та виключення у дослідження.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініці сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» вивчали клінічну ефективність препаратів інгібітору ФДЕ-5 IV покоління Зидена (уденафіл) у пацієнтів з ЕД змішаного генезу та у хворих з ожирінням різного ступеня.

*Критерії для включення пацієнтів у групи оцінювання, результати обстежень і досягнутий ефект лікування, яких досліджувались:*

- чоловіки віком 45–65 років, які мають сексуального партнера;
- ЕД середнього ступеня тяжкості (індекс МІЕФ повинна бути 16 балів);

- можливість мати не менше двох статевих контактів на тиждень;
- ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>;
- здатність пацієнта до адекватного співпраці під час дослідження;
- наявність поінформованої згоди пацієнта.

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

- відома гіперчутливість до ІФДЕ-5;
- необхідність одночасного призначення нітратів або донаторів азоту;
- анатомічні деформації статевих органів (зокрема ангуляція, кавернозний фіброз, хвороба Пейроні та ін.);
- 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 нерекomenдованих методів лікування;
- 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 надавати будь-який вплив процедур дослідження;
- одночасна участь в іншому клінічному випробуванні.

*Загальноприйнятні критерії для оцінки клінічної ефективності лікування ЕД:*

- динаміка показників опитувальника МІЕФ:
  - 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» – зростання показника на 30–50%,
  - «задовільна відповідь» – на 10–30%,
  - «без ефекту» – зміна показника на  $\pm 10\%$ ,
  - «погіршення» – зниження показника на 10% і більше;
- оцінка змін кавернозної гемодинаміки за даними доплерографії судин статевого члена після курсового вживання препарату.

*Фізикальне обстеження включало:*

- вимірювання зросту (зріст усіх хворих вимірювали стандартним ростоміром);
- вимірювання маси тіла хворого (вимір маси тіла хворих проводили на одних і тих самих стандартних вагах у клініці вранці натщесерце при кожному відвідуванні);
- визначення рівня артеріального тиску.

Під час оцінювання андрогенного статусу звертали увагу на розвиток зовнішніх статевих органів та вторинних статевих ознак. Для оцінювання ступеня ожиріння та його характеру визначали ІМТ та індекс «талія–стегно». Масу тіла, ІМТ, відношення ВІД/ПРО вивчали під час первинного обстеження хворого та по закінченню курсу лікування, що становив 3 міс.

Визначення концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ) проводили у всіх хворих до початку лікування та через 3 міс від початку дослідження. Цільові параметри ліпідного спектра визначалися відповідно до Європейських рекомендацій з профілактики атеросклерозу у пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, зокрема цукрового діабету (заг. ХЛ  $\leq 4,5$ , ТГ  $\leq 1,7$ , ЛПНЩ  $\leq 2,5$ , ЛПВЩ – чоловіки  $> 1,0$ , жінки  $> 1,2$ ). Дослідження ліпідного профілю у всіх хворих проводили за допомогою напівавтоматичного аналізатора.

Рівень гормонів у плазмі крові досліджували методом імуноферментного аналізу. Гормональний профіль досліджували при первинному обстеженні та на фоні терапії через 3 міс (концентрації у сироватці крові лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину та тестостерону). Кров для дослідження отримували з вени вранці натще (останнє вживання їжі не менше ніж за 8 год до забору крові).

З метою об'єктивізації скарг хворих та отримання порівнянних оцінок використовували Міжнародний індекс еректильної функції (МІЕФ, ІЕФ). Під час відповідей на запитання хворі давали оцінку сексуальної функції протягом останніх 4 тиж. Діагноз ЕД встановлювали при сумі балів у відповідях на запитання 1–5, 15, що дорівнює 26 і менше. Ступінь тяжкості оцінювали як тяжку – 1–10 балів, середньої тяжкості – 11–16 балів, легку – 17–25 балів. Хворі заповнювали опитувальник самостійно перед початком дослідження та після закінчення курсу терапії.

Для оцінювання еректильної функції всім хворим проводили клінічне обстеження, що включало огляд пацієнта і оцінку вираженості ЕД за допомогою опитувальника МІЕФ, виконання необхідних лабораторних тестів (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, цукор крові, креатинін). Стан кавернозної гемодинаміки досліджували методом доплерографії судин статевого члена у стані спокою і через 45 хв після вживання препарату Зидена на тлі еротичної відеостимуляції, а також після курсового вживання препарату (по 200 мг протягом 12 тиж).

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

Статистичне оброблення даних виконували на індивідуальному комп'ютері за допомогою пакета прикладних програм Statistica for Windows v. 6.0 StatSoft Inc. (США). Для кожного кількісного параметра було визначено середнє значення (М), середньоквадратичне відхилення (δ), помилку середнього значення (m). Для

порівняння числових даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) використовували метод дисперсійного аналізу ANOVA (для кількох груп) та t-критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок.

Аналіз кількісних даних, що змінюються динамічно, здійснювали за допомогою критеріїв Вілкоксона і Стьюдента для пов'язаних сукупностей. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$  (95% рівень значимості) і при  $p < 0,01$  (99% рівень значимості). Кореляційний аналіз взаємозв'язку різних ознак – з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена rS. За достовірну межу різниці було прийнято значення rS при рівні значущості  $< 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 125 хворих на ЕД з наявністю ожиріння. Хворі були рандомізовані за групами з метою максимально об'єктивної оцінки результатів різних видів терапії та ступеня їхнього впливу на захворювання. Групи були однорідними за такими показниками, як вік, ступінь тяжкості ожиріння та ЕД.

До групи I були включені 37 хворих з ЕД та ожирінням, які отримували комбіновану терапію інгібітором ФДЕ 5-го типу уденафіл (Зидена) та програму, спрямовану на зниження маси тіла (дієта та фізичне навантаження).

До II групи увійшли 56 хворих з ЕД та ожирінням, які отримують монотерапію інгібітором ФДЕ 5-го типу (Зидена).

До групи III були включені 32 хворих з ЕД та ожирінням, які проходили лише програму зі зниження маси тіла.

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 ожиріння.

Тривалість спостереження становила 12 тиж.

На момент початку дослідження 88 (70,4%) хворих регулярно отримували гіпотензивну, 47 (37,6%) – гіпоглікемічну, 28 (22,4%) ліпідзнижувальну терапію. З гіпотензивних препаратів найчастіше були використані неселективні β-адреноблокатори та інгібітори АПФ. Сімнадцять (16,2%) із 105 пацієнтів з артеріальною гіпертензією не отримували систематично гіпотензивну терапію. Для зниження рівня цукру в крові 47 (37,6%) хворих приймали цукрознижувальні пероральні препарати з групи похідних сульфанілсечовини та бігуанідів. Незважаючи на те, що 98 (78,4%) хворих діагностовано дисліпідемію, тільки 6 (6,1%) із 98 отримували ліпідзнижувальну терапію у вигляді інгібітору синтезу холестерину із групи статинів.

Для зменшення маси тіла переважно використовували дієтичні рекомендації та дозоване фізичне навантаження. Після консультації з кардіологом вживання неселективних β-адреноблокаторів (атенолол) та тіазидних діуретиків (гіпотіазид) 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 із цукровим діабетом 2-го типу проводили за допомогою цукрознижувальних препаратів, а у 2 використовували інсулінотерапію. Для підвищення чутливості тканин до інсуліну 53 (42,4%) чоловікам з інсулінорезистентністю призначали метформін у дозі 1000 мг на добу.

Корекцію рівня ліпідів у 69 (55,2%) із 125 хворих проводили дієтою (за рекомендаціями Європейської програми холестерину), яку у 12 (17,4%) із 69 них поєднували з вживанням статинів. У 68 (54,5%) 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 формі 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.

Ефективність терапії оцінювали через 3 міс лікування.

У табл. 2 представлені вихідні дані на всіх пацієнтів проведеного дослідження.

При повторному анкетуванні через 3 міс отримано такі результати. У I групі середній сумарний бал МІЕФ (запитання 1–5, 15) через 3 міс терапії збільшився з  $17,3 \pm 3,8$  до  $26,7 \pm 5,3$  бала, тобто в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ). У II групі середній сумарний бал МІЕФ (запитання 1–5, 15) через 3 міс терапії становив до лікування  $16,4 \pm 3,2$ , а після –  $21,8 \pm 4,6$  бала, тобто збільшився в 1,33 раза ( $p < 0,05$ ). У 12 (21,4%) хворих через 3 міс терапії сумарний бал збільшився до 26 і більше, що відповідає нормальній еректильній функції. У III групі середній сумарний бал МІЕФ (запитання 1–5, 15) через 3 міс терапії збільшився з  $15,8 \pm 2,7$  до  $17,9 \pm 3,8$  бала, тобто в 1,13 раза ( $p > 0,05$ ).

Показники ІМТ у пацієнтів I групи змінилися меншою мірою, ніж показники МІЕФ. ІМТ знизився з  $38,7 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,3 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup>, що у середньому становило  $3,4 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>. Вираженість зниження ІМТ мала негативну кореляцію з вихідними показниками

ІМТ (коефіцієнт кореляції для відносного зниження ІМТ становив  $-0,57$ , для абсолютного –  $-0,34$ ). Це демонструє, що чим вище був вихідний ІМТ, тим менше було зниження цього показника. Щодо кореляційного зв'язку зниження ІМТ та зміни еректильної функції, було виявлено, що у групі хворих, у яких на фоні терапії нормалізувалися характеристики еректильної функції за даними опитувальника МІЕФ (сумарний бал більше 26), відносне зниження ІМТ становило 15,7% (з  $37,5$  кг/м<sup>2</sup> до  $32,4$  кг/м<sup>2</sup>), тоді як у решти хворих воно становило 6,3% (з  $40,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $37,9$  кг/м<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ). Окружність талії зменшувалася у пацієнтів I групи за 3 міс терапії з  $123,43 \pm 7,86$  см до  $102,23 \pm 6,12$  см, тобто на 21% ( $p < 0,05$ ).

Показники ІМТ у II групі хворих не зазнали значних змін. Зниження ІМТ з  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $35,0 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup> у середньому становило  $1,4 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). Незначні коливання та різниця в ІМТ до та через 3 міс лікування не виявили кореляційну залежність зміни цього показника від вихідних значень ІМТ та вираженості зміни якості еректильної функції, хоча було виявлено тенденцію до менш вираженого поліпшення еректильної функції у хворих з вищими показниками ІМТ на початок терапії (коефіцієнт кореляції  $-0,21$ ). Окружність талії у пацієнтів II групи за 3 міс терапії зменшилася з  $118,47 \pm 6,69$  см до  $116,78 \pm 6,43$  см, тобто на 1,4% ( $p > 0,05$ ).

Показники ІМТ у III групі хворих не зазнали значних змін. Зниження ІМТ з  $36,4 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> до  $32,4 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup> у середньому становило  $4,0 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). Вираженість зниження ІМТ так само, як і в I групі пацієнтів мала негативну кореляцію з вихідними показниками ІМТ (коефіцієнт кореляції для відносного зниження ІМТ становив  $-0,61$ , для абсолютного –  $-0,38$ ). Це також демонструє, що чим вищим був вихідний ІМТ, тим менше було зниження цього показника. Різниця в ІМТ до та через 3 міс лікування не виявили кореляційну залежність зміни цього показника від вираженості зміни якості еректильної функції. Виявлено лише тенденцію до поліпшення еректильної функції, яка не досягає значень достовірності. Окружність талії зменшувалася у пацієнтів III групи за 3 міс терапії зі  $125,32 \pm 7,99$  см до  $106,33 \pm 5,87$  см, тобто на 18% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

Середні показники віку, ІМТ, окружності талії та МІЕФ

Група	Вік (роки)	ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Окружність талії (см)	МІЕФ (середній сумарний бал показників 1–5, 15)
I, n=37	$48,2 \pm 5,3$	$38,7 \pm 4,7$	$123,43 \pm 7,86$	$17,3 \pm 3,8$
II, n=56	$45,2 \pm 5,8$	$36,4 \pm 4,3$	$118,47 \pm 6,69$	$16,4 \pm 3,2$
III, n=32	$44,8 \pm 4,9$	$40,7 \pm 5,3$	$125,32 \pm 7,99$	$15,8 \pm 2,7$

Таблиця 3

Розподіл хворих за ступенем тяжкості ЕД до лікування та через 3 міс терапії (кількість/відсотки)

Ступінь ЕД	I група до терапії, n=37	I група після терапії, n=37	II група до терапії, n=56	II група після терапії, n=56	III група до терапії, n=32	III група після терапії, n=32
Легкий	18 (48,6%)	19 (51,4%)	28 (50,0%)	27 (48,2%)	16 (50,0%)	16 (50,0%)
Середній	12 (32,4%)	6 (16,2%)	19 (33,9%)	17 (30,4%)	10 (31,3%)	8 (25,0%)
Тяжкий	7 (18,9%)	0	9 (16,1%)	5 (8,9%)	6 (18,8%)	5 (15,6%)

Динаміка показників різних фракцій ліпідів до та після лікування

Показник	I група До лікування	I група Після лікування	II група До лікування	II група Після лікування	III група До лікування	III група Після лікування
Середній рівень загального холестерину, ммоль/л	6,34±1,04	4,83±0,71*	6,12±0,71	5,02±0,42*	6,32±1,21	4,65±0,74*
Середній рівень тригліцеридів, ммоль/л	2,42±0,66	1,73±0,49*	2,84±0,81	1,80±0,62*	2,77±0,62	1,79±0,72*
Середній рівень ЛПВЩ, ммоль/л	0,74±0,13	1,35±0,36*	0,78±0,12	1,53±0,39*	0,85±0,13	1,65±0,38*
Середній коефіцієнт атерогенності	6,22±1,41	2,93±0,65*	6,53±0,94	2,88±0,63*	6,22±1,43	2,72±0,62*

Примітка. \* – Статистично значущі відмінності (p<0,05) між показниками до та після лікування.

Таблиця 5

Середній рівень статевих та гонадотропних гормонів до та після лікування

Показник	I група До лікування	I група Після лікування	II група До лікування	II група Після лікування	III група До лікування	III група Після лікування
Тестостерон загальний, нмоль/л	12,45±3,02	15,22±3,12*	11,52±2,86	14,76±3,57*	13,45±3,36	15,07±3,73*
Тестостерон вільний, пг/мл	8,12±1,12	9,45±1,52*	8,54±1,52	9,37±1,32*	8,37±1,74	9,92±1,47*
Естрадіол, пмоль/л	88,5±16,8	85,7±15,31	81,3±12,7	80,8±14,27	94,5±14,5	86,7±14,79
ЛГ, мОд/мл	4,2±0,7	4,4±0,7	4,4±0,7	4,3±0,7	4,5±0,7	4,3±0,7
ФСГ, мОд/мл	6,1±0,6	6,2±0,6	6,7±0,6	6,5±0,6	6,7±0,6	6,4±0,6
Пролактин, мОд/мл	83,3±14,2	86,3±12,2	80,9±13,3	85,2±11,5	80,7±13,1	81,9±10,4

Примітка. \* – Статистично значущі відмінності (p<0,05) між показниками до та після лікування.

Наступний аналізований показник цього дослідження – розподіл хворих за ступенем тяжкості ЕД до лікування та через 3 міс терапії продемонстровано у табл. 3.

Аналізуючи дані табл. 3 необхідно зазначити, що у 8 (21,6%) хворих I групи при повторному анкетуванні через 3 міс терапії сумарний бал МІЕФ становив понад 26 балів. Отже, хворі досягли нормальних показників еректильної функції. Причому у 4 (10,8%) хворих він становив 30 балів. Це свідчить, що статеве життя нормалізувалося у 83,8% пацієнтів.

У хворих II групи, які отримували Зидену у формі монотерапії лише у 7 (12,5%) при повторному анкетуванні через 3 міс терапії сумарний бал МІЕФ становив понад 26 балів. Отже, хворі досягли нормальних показників еректильної функції. Це свідчить, що статеве життя нормалізувалося у 60,5% пацієнтів.

У хворих III групи, які отримували Зидену у формі монотерапії, лише у 3 (9,4%) при повторному анкетуванні через 3 міс терапії сумарний бал МІЕФ становив понад 26 балів. Водночас у цих пацієнтів було ожиріння I-го ступеня.

Дієтотерапія та вживання 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, особливо у пацієнтів I та III груп.

Корекція метаболічних порушень у хворих на ЕД та ожиріння супроводжувалася збільшенням рівня загального та вільного тестостерону. Однак за ступенем

збільшення концентрації андрогенів не виявлено статистично достовірної різниці (табл. 5).

Для комплексного дослідження кровотоку в судинах статевого члена нами був використаний метод доплерографії судин статевого члена.

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.

Зміни кавернозного кровотоку при доплерультрасонографії продемонстрували статистично і клінічно значущі зміни: збільшення пікової швидкості систолічного кровотоку має ознаки вірогідності, а зменшення кінцевої діастолічної швидкості відзначає лише тенденцію. Кінцева систолічна швидкість збільшилася з 24,3±2,2 см/с до 32,3±2,6 см/с, що демонструє виражене покращання систолічного кровотоку в статевому члені під час ерекції (збільшення в 1,5 раза) у пацієнтів I групи (p<0,05). У хворих II та III груп з 21,7±2,5 см/с до 28,8±2,8 см/с (p<0,05) та з 23,2±2,2 см/с до 24,3±2,1 см/с (p>0,05) відповідно.

Пацієнти в більшості випадків добре переносили лікування препаратом Зидена. Відзначено наявність побічних явищ у 3 (3,2%) із 93 хворих у вигляді незначного перманентного головного болю. Жоден пацієнт не припинив лікування препаратом.

Також вивчали характеристику швидкості настання ефекту (максимальної ерекції) та тривалості їхньої дії при вживанні препарату Зидена (табл. 6).

Порівняльна характеристика швидкості досягнення максимальної ерекції при вживанні препарату Зидена, М±m

Показник	I група, n=37	II група, n=56
Час досягнення максимальної ерекції, хв	23,8±5,3	25,7±5,1
Час дії препарату, год	27,3±4,8	24,2±4,2

Дані табл. 6 свідчать про швидке настання ефекту при пероральному застосуванні препарату Зидена у пацієнтів з ожирінням та ЕД. Час дії препарату становив у пацієнтів I і II груп 27,3±4,8 та 24,2±4,2 год відповідно, що пов'язано з періодом напіввиведення препарату. Отримані нами дані свідчать про перспективність застосування препарату Зидена у чоловіків з ЕД та ожирінням та в осіб, які не мають стабільних сімейно-сексуальних відносин для забезпечення спонтанності сексуальних відносин.

Після 9 міс від початку терапії нами було зроблено опитування пацієнтів щодо терапії, яка застосовується для лікування ЕД у пацієнтів з ожирінням. Було опитано 51 (54,8%) із 93 пацієнтів. Серед респондентів 46 (90,2%) із 51 хворого продовжували приймати препарат. Припинили терапію препаратом через зниження ефективності 4 (9,8%) хворих.

За оцінкою пацієнтів I і II груп, які приймали препарат Зидена, 74 (79,6%) із 93 хворих розцінили ефективність препарату як «відмінну», 12 (12,9%) із 93 пацієнтів як «хорошу», 4 (4,3%) як «задовільну». Заключне оцінювання ефективності терапії виявила «відмінний» і «хороший» результати у 95,7% пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату Зидена хворим з еректильною дисфункцією та ожирінням приводить до достовірного збільшення параметрів ерекційної складової статевого циклу анкети МІЕФ. За оцінкою пацієнтів I і II груп, які приймали препарат Зидена, 79,6% хворих розцінили ефективність препарату як «відмінну», 12,9% пацієнтів як «хорошу», 4,3% хворих як «задовільну». Заключне оцінювання ефективності терапії виявила «відмінний» і «хороший» результати у 95,7% пацієнтів.

2. Модифікації таких показників, як ІМТ, концентрація загального холестерину, тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності, рівень тестостерону не досягли статистично достовірної різниці, позаяк строк спостереження був занадто коротким.

3. Препарат Зидена може розглядатися як препарат першого ряду в терапії розладів ерекції у пацієнтів з ожирінням у комплексній терапії, яка, окрім Зидени, передбачає модифікацію способу життя, профілактику гіподинамії, дієтотерапії.

4. Препарат 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 імені академіка О.Ф. Возіанова НАМН України», 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а; тел.: (050) 668-08-08. E-mail: [7espoir@rambler.ru](mailto: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 named by Acad. O.F. Vozianov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 04053, Kyiv, 9a V. Vinnichenko Str.; tel.: (050) 668-08-08. E-mail: [7espoir@rambler.ru](mailto:7espoir@rambler.ru)  
ORCID 0000-0002-9116-2157

## Сведения об авторе

**Гурженко Юрий Николаевич** – Отдел сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии имени академика О.Ф. Возианова НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (050) 668-08-08. E-mail: [7espoir@rambler.ru](mailto:7espoir@rambler.ru)  
ORCID 0000-0002-9116-2157

## ПОСИЛАННЯ

- Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Troshina YeA, Mazurina NV, Shestakova YeA. National clinical guidelines for the treatment of morbid obesity in adults. 3rd revision. Moscow; 2018. 18 p.
- Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес [Интернет]. ВОЗ; 2021. Доступно на: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
- World Health Organization. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/>.
- Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. Epidemiol Rev 2007;29:1-5. doi: 10.1093/epirev/mxm012.
- Heymisfield S.B, Segal K.R, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. Arch Intern Med. 2000;5(8):1321-6. doi: 10.1001/archinte.160.9.1321.
- International Association for the Study of Obesity. International Obesity Taskforce prevalence data: global obesity prevalence in adults. London: International Association for the Study of Obesity; 2005. p. 9.
- Melnichenko GA, Romantsova TI, Dedova II, editors. Obesity: epidemiology, classification, pathogenesis, clinical symptoms and diagnosis. Obesity: ethology, pathogenesis, clinical aspects. Moscow: Medical Information Agency; 2004, p. 16-42.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organization: 2000.30. Wilding JPH. Treatment strategies for obesity. Obesity Reviews. 2007;8(s1):137-44.
- Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines Obesity. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; 2019. p. 43.
- Shlyakhto YeV, Neugoda SV, Konrady AA. Diagnostics, treatment, prevention of obesity and associated diseases» (national clinical guidelines). Saint Petersburg; 2017. 64 p.
- Cavill N, Kahlmeier S, Racioppi F, editors. Physical activity and health in Europe: case for action [Internet]. Geneva: WHO; 2006. 46 p. Available from: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0011/87545/E89490.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/87545/E89490.pdf).

12. Eganyan RA, Kalinin AM, editors. Manual for doctors School of health. Overweight and obesity. Moscow, 2010. p. 47.
13. Hamidov SI, Shatylo TV, Hasanov NG, Naumov NP. The use of tadalafil on demand for erectile dysfunction in special categories of patients. // *Andrology and genital surgery*. 2018;19(4):15-20.
14. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):50. doi: 10.1186/s12929-017-0357-5.
15. De Souza ILL, Barros BC, De Oliveira GA, Queiroga FR, Toscano LT, Silva AS, et al. Hypercaloric Diet Establishes Erectile Dysfunction in Rat: Mechanisms Underlying the Endothelial Damage. *Front Physiol*. 2017;8:760. doi: 10.3389/fphys.2017.00760.
16. Kim JE, Kim YW, Lee IK, Kim J-Y, Kang YJ, Park S-Y. AMP-activated protein kinase activation by 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside (AICAR) inhibits palmitate-induced endothelial cell apoptosis through reactive oxygen species suppression. *J Pharmacol Sci*. 2008;106(3):394-403. doi: 10.1254/jphs.fp0071857.
17. Ryu SY, Choi YJ, Park SY, Kim JY, Kim YD, Kim YW. Udenafil, a Phosphodiesterase 5 Inhibitor, Reduces Body Weight in High-Fat-Fed Mice. *World J Mens Health*. 2018;36(1):41-9. doi: 10.5534/wjmh.17028.
18. Li S, Xu J, Yao W, Li H, Liu Q, Xiao F, et al. Sevoflurane pretreatment attenuates TNF-alpha-induced human endothelial cell dysfunction through activating eNOS/NO pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(3):879-86. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.03.126.
19. Hafez G, Gonulalan U, Kosan M, Arioglu E, Ozturk B, Cetinkaya M, et al. Acetylsalicylic acid protects erectile function in diabetic rats. *Androl*. 2014;46(9):997-1003. doi: 10.1111/and.12187.
20. Bayraktar Z, Albayrak S. Antiplatelet (aspirin) therapy as a new option in the treatment of vasculogenic erectile dysfunction: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(3):411-8. doi: 10.1007/s11255-018-1786-0.
21. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2015;12(4):856-875. doi: 10.1111/jsm.12828.
22. Patel JP, Lee EH, Mena CI, Walker CN. Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction. *Transl Androl Urol*. 2017;6(3):556-65. doi: 10.21037/tau.2017.03.52.
23. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Lucconi M, Lucchese M, Facchiano E, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):829-43. doi: 10.1530/EJE-12-0955.
24. Hofstra J, Loves S, Van Wageningen B, Ruinemans-Koerts J, Jansen I, De Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth J Med*. 2008;66(3):103-9.
25. Saboor Aftab SA, Kumar S, Barber TM. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):330-7. doi: 10.1111/cen.12092.
26. Wagner IV, Kloting N, Atanassova N, Savchuk I, Spröte C, Kiess W et al. Prepubertal onset of obesity negatively impacts on testicular steroidogenesis in rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;437:154-62. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.027.
27. Kapoor MS, Khan SA, Gupta SK, Choudhary R, Bodakhe SH. Animal models of erectile dysfunction. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2015;76:43-54. doi: 10.1016/j.vascn.2015.07.013.
28. Vozianov OF, Gorpichenko II. Experience of Viagra in Ukraine. *Sexol Androl*. 2000;(5):3-5.
29. Gorpichenko I. Erectile dysfunction: diagnosis and modern methods of treatment. *Men's health*. 2002;(1):9-11.
30. Gorpichenko II, Miroshnikov Ya. O. Erectile dysfunction. Lviv: Medicine to light; 2019. 432 p.
31. Buva J. Treatment with sildenafil, four years of experience. *Men's health*. 2002;(2):11-3.
32. Bell AS, Palmer MJ. Novel phosphodiesterase type 5 modulators: a patient survey (2008–2010). *Expert Opin Ther Pat*. 2011;21(10):1631-41. doi: 10.1517/13543776.2011.614435.
33. Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu YL, Tian JH 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. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.012.
34. Glina S, Toscano I, Gomatzky C, De Góes PM, Júnior AN, De Almeida Claro JF, 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01079.x.
35. Glina S, Fonseca GN, Bertero EB, Damião R, Rocha LCA, Jardim CRF, 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01711.x.
36. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. Looking to the future for erectile dysfunction therapies. *Drugs*. 2008;68(2):231-50. doi: 10.2165/00003495-200868020-00006.
37. Doh H, Shin CY, Son M, Yoo M, Kim SH, Kim WB. Mechanism of erectogenic effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, DA-8159. *Arch Pharm Res*. 2002;25(6):873-8. doi: 10.1007/BF02977007.
38. Paick JS, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Lee SW, Ahn TY, 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00723.x.
39. 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. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02268.x.
40. Moon DG, Yang DY, Lee CH, Ahn TY, Min KS, Park K, et al. A therapeutic confirmatory study to assess the safety and efficacy of Zyderna (udenafil) for the treatment of erectile dysfunction in male patients with diabetes mellitus. *J Sex Med*. 2011;8(7):2048-61. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02268.x.
41. 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. doi: 10.1038/ijir.2009.2.
42. Zhao C, Kim SW, Yang DY, Kim JJ, Park NC, Lee SW 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. doi: 10.1016/j.eururo.2011.03.025.
43. Paick JS, Kim SW, Park YK, Hyun JS, Park NC, Lee SW, et al. The efficacy and safety of udenafil [Zyderna] for the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men taking concomitant antihypertensive agents. *J Sex Med*. 2009;6(11):3166-76. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01456.x.
44. Ortaç M, Çayan SÇ, Çalişkan MK, Yaman MÖ, Okutucu TM, Semerci MB, 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.
45. Kim BH, Lim HS, Chung JY, Kim J-R, Lim KS, Sohn D-R, 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. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03107.x.
46. Shim HJ, Kim YC, Park KJ, Kwo Jong WN, Ki Won BM, Lee MG. 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. doi: 10.1002/jps.10482.
47. Walker DK, Ackland MJ, James GC, Rance DJ, Wastall P, Wright PA. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica*. 1999;29(3):297-310. doi: 10.1080/004982599238687.
48. 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):3-12. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00042-9.
49. Francis SH, Turko IV, Corbin JD. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 2001;65:1-52. doi: 10.1016/s0079-6603(00)65001-8.
50. European Association of Urology. Guidelines: 2017 ed [Internet]. EAU; 2017. 413 p. Available from: [https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines\\_Web\\_Version\\_Complete-1.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_Web_Version_Complete-1.pdf).

*Стаття надійшла до редакції 15.11.2021. – Дата першого рішення 17.11.2021. – Стаття подана до друку 20.12.2021*