



Современные технологии мониторинга эффективности диагностики и лечения эректильной дисфункции

Е.А. Ефремов, д.м.н., проф.¹, Ю.В. Кастрикин¹, А.О. Бутов¹,
С.Ю. Шеховцов, д.м.н., проф.¹, Т.А. Едоян¹, В.В. Симаков²

Адрес для переписки: Алексей Олегович Бутов, al_vasenov@mail.ru

Для цитирования: Ефремов Е.А., Кастрикин Ю.В., Бутов А.О. и др. Современные технологии мониторинга эффективности диагностики и лечения эректильной дисфункции // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 29. С. 24–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-29-24-27

Авторами проведено исследование, которое продемонстрировало, что длительный курсовой прием ингибитора фосфодиэстеразы пятого типа позволяет улучшить качество не только эрекции, но и эндотелиальной функции у пациентов с артериогенной эректильной дисфункцией. Отмечается, что для мониторинга эффективности такого лечения целесообразно отслеживать периферический артериальный тонус с помощью аппарата EndoPAT™.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, эндотелиальная дисфункция, ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа, индекс реактивной гиперемии

Ведущим этиопатофизиологическим механизмом развития артериогенной эректильной дисфункции (ЭД), наиболее часто встречаемой формы эректильных расстройств, является эндотелиальная дисфункция, которая носит генерализованный характер и охватывает более обширный, чем кавернозные артерии, сосудистый бассейн. Общеизвестно, что эректильная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, имеют общие факторы риска [1].

Современный метод неинвазивного исследования, обладающий высокой точностью оценки состояния функции эндотелия, – исследование периферического артериального тонуса с помощью аппарата EndoPAT™ (Itamar, США). Эта технология предназначена для измерения изменений артериального тонуса в периферических артериальных руслах путем регистрации изменений пульсирующего объема артерии на кончике пальца руки [2]. Ценность данного метода была доказана в целом ряде независимых исследований. Так, в клинике

Мейо (США) этот метод сравнивался с инвазивной оценкой эндотелиальной функции коронарных артерий, стандартом определения эндотелиальной дисфункции, и продемонстрировал 82%-ную чувствительность и 77%-ную специфичность [3]. Результаты исследования А. Nohria и соавт. показали, что при внутриаартериальном введении специального ингибитора эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) блокируется 46% вазодилатирующего ответа, измеряемого при помощи оценки периферического артериального тонуса. Полученные данные прямо подтверждают тот факт, что данный тест измеряет именно NO-опосредованный эндотелиальный ответ [4].

В отличие от ультразвукового посткомпрессионного измерения, которое оценивает эндотелиальную функцию только одного сосуда, метод EndoPAT™ позволяет проанализировать функцию сразу нескольких сосудов, поэтому он предпочтителен для оценки именно системных изменений в сосудистом русле. Точность результатов при исследовании на аппарате EndoPAT™ не зависит



от уровня подготовки оператора, в отличие от ультразвукового исследования брахиальной артерии. Следовательно, диагностическая процедура EndoPAT™ – более воспроизводимый метод.

Результат исследования на аппарате EndoPAT™ выводится в виде индекса реактивной гиперемии (ИРГ) – соотношения величины пре- и постокклюзионного периферического артериального тонуса (амплитуда на тестируемой руке, разделенная на аналогичную величину, измеренную на контрольной руке). Нижний предел ИРГ в норме составляет 1,67. Показатели ниже 1,67 свидетельствуют об эндотелиальной дисфункции, а значение в интервале от 1,67 до 2 определяется как «серая зона», которая свидетельствует о том, что повреждения эндотелия нет, но рекомендуется принять превентивные меры, направленные на улучшение эндотелиальной функции сосудов. ИРГ выше 2 свидетельствует о нормальной функции эндотелия [5].

С 2003 г. во Фрамингемское исследование включили оценку эндотелиальной функции у всех трех когорт (первоначально исследуемой, второй и третьей популяции). Была показана сильная обратная зависимость между ИРГ и множественными факторами сердечно-сосудистых заболеваний и, как следствие, ЭД: большой окружностью талии, высоким уровнем общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, сахарным диабетом, курением, гиполлипидемической терапией [6].

Известно, что степень улучшения эрекции, которой можно добиться, рекомендуя принимать пациентам препараты первой линии терапии ЭД – ингибиторы фосфодиэстеразы пятого типа (иФДЭ-5), зависит от изначального уровня эндотелиальной функции. Таким образом, точное измерение эндотелиальной функции аппаратом EndoPAT™ не только позволит оценить эффективность лечения ЭД, но и выступит в качестве ее прогностического критерия.

Ряд исследований доказали взаимосвязь эндотелиальной функции с такими факторами риска, как курение, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия. Известно, что у больных с артериальной гипертензией прирост процентного увеличения диаметра кавернозных артерий к концу курса приема иФДЭ-5 ниже, чем у больных, не страдающих артериальной гипертензией. То же самое можно сказать относительно курения, но в большей степени это проявляется у пациентов с ожирением. С помощью высокоточного оборудования можно оценить эффективность коррекции указанных факторов риска, влияющих на эндотелиальную функцию, и, соответственно, ЭД.

Длительное время препараты из группы иФДЭ-5 рассматривали в качестве симптоматической терапии, принимаемой «по требованию». Однако все больше данных указывают на целесообразность постоянного приема иФДЭ-5 [7]. По мнению некоторых авторов, именно регулярное применение препаратов иФДЭ-5 приводит к улучшению как эректильной, так и эндотелиальной функций. В рандомизированных исследованиях показано, что длительное применение тадалафила улучшает эндотелиальную функцию, обеспечивая эффект и после прекращения лечения [8, 9].

В 2009 г. группой ученых проведено исследование с целью изучения влияния ежедневного приема иФДЭ-5 на уровень молекулярных маркеров эндотелиальной функции у мужчин с ЭД. В исследование были включены 112 мужчин старше 18 лет и с изолированной ЭД, и с ЭД вследствие сахарного диабета. Все пациенты получали иФДЭ-5 ежедневно в течение четырех недель. По результатам исследования, у всех мужчин отмечено достоверное снижение уровня эндотелина 1, увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата и NO, а также значительное улучшение эректильной функции [10].

Поскольку положительный эффект от терапии препаратами иФДЭ-5 напрямую зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции, ее верификация имеет прогностическую ценность и может способствовать индивидуальному подходу к выбору лечения.

Цель исследования

Повышение эффективности терапии иФДЭ-5 у пациентов с ЭД на фоне эндотелиальной дисфункции.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 350 мужчин от 18 до 75 лет (средний возраст $38,1 \pm 10,2$ года) с артериогенной ЭД различной степени выраженности. Длительность течения ЭД составила $14 \pm 5,7$ месяца. В исследование не включались пациенты с гормональными, инфекционными, генетическими, онкологическими заболеваниями, приводящими к нарушению эрекции. Все мужчины прошли анкетирование с помощью Международного индекса эректильной функции (МИЭФ-15) (исходно и после курса терапии иФДЭ-5) и ряд обследований: измерение окружности талии и артериального давления, биохимический анализ крови, оценку липидно-гормонального профиля, фармакодоплерографию сосудов полового члена. Если пациенты принимали препараты по поводу сопутствующих заболеваний, способные повлиять на состояние эндотелиальной функции, их просили воздержаться от их употребления до исследования в течение времени, соответствующего не менее чем четырем периодам полувыведения.

У всех пациентов оценивалась системная эндотелиальная функция с использованием аппаратного комплекса EndoPAT™ до и на фоне ежедневного применения иФДЭ-5 (тадалафила) по 5 мг в течение 12 месяцев. При исследовании эндотелиальной функции определяли ИРГ.

Урология

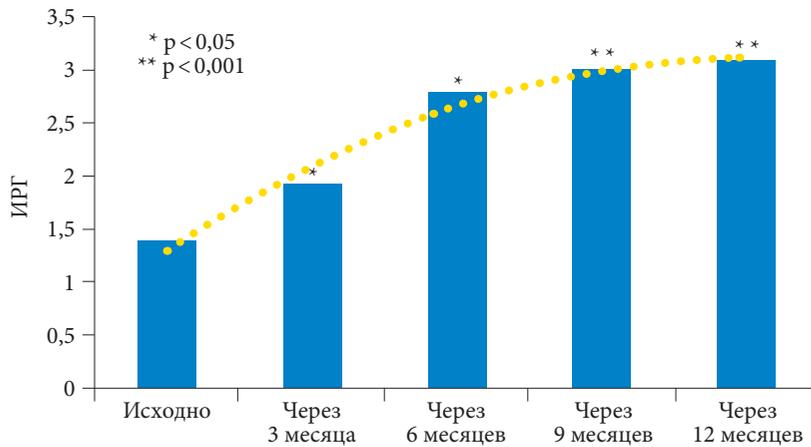


Рис. 1. Состояние эндотелиальной функции у пациентов с ЭД до и через 3, 6, 9, 12 месяцев ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг (n = 243)

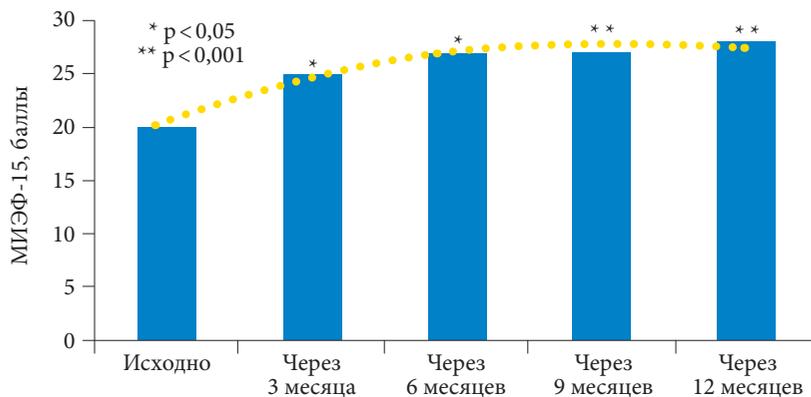


Рис. 2. Состояние эректильной функции у пациентов с ЭД до и через 3, 6, 9, 12 месяцев ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг (n = 243)

Статистическая обработка полученных данных проводилась посредством регрессионного анализа и определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Исходно все мужчины предъявляли жалобы на ухудшение качества эрекции различной степени тяжести.

У 243 (69,4%) мужчин, по данным обследования на аппарате EndoPAT™, имела место эндотелиальная дисфункция – ИРГ составил $1,38 \pm 0,15$. Значение ИРГ в диапазоне «серой зоны» ($1,75 \pm 0,1$) находилось у 53 (15,2%) мужчин. Нормальное функционирование эндотелия определено у 54 (15,4%) мужчин.

Пациенты с эндотелиальной дисфункцией ежедневно получали

иФДЭ-5 (тадалафил) по 5 мг в течение 12 месяцев. Каждые три месяца у них оценивалась эндотелиальная функция на аппаратном комплексе EndoPAT™ и эректильная функция с помощью анкетирования по МИЭФ-15. Через три месяца у 194 (79,8%) мужчин ИРГ статистически достоверно повысился, превысив 1,67 ($p < 0,05$). Кроме того, увеличилась сумма баллов по МИЭФ-15 ($p < 0,05$). При этом прирост значений сохранялся в течение всех 12 месяцев на фоне ежедневного приема 5 мг тадалафила (рис. 1).

Через 12 месяцев терапии иФДЭ-5 обследование на аппарате EndoPAT™ показало эндотелиальную дисфункцию (ИРГ ниже 1,67) только у 13 (5,4%) мужчин. В диапазоне «серой зоны» (от 1,67 до 2) ИРГ находился у 36 (14,8%) пациентов. Нормализация функциони-

рования эндотелия наблюдалась у 194 (79,8%) мужчин.

Согласно результатам, полученным с применением опросника МИЭФ-15, исходно у всех пациентов имела место ЭД различной степени тяжести. При анализе результатов повторного анкетирования отмечалось достоверное улучшение эректильной функции и прирост суммарного балла по МИЭФ-15 на протяжении 12 месяцев исследования (рис. 2).

Таким образом, общая эффективность ежедневного приема иФДЭ-5 в дозе 5 мг в течение 12 месяцев составила 79,8%.

Обсуждение результатов

Исследование показало тесную корреляцию ЭД и сосудодвигательной функции эндотелия. У пациентов с ЭД была достоверно снижена эндотелийзависимая дилатация периферических артерий по сравнению с таковой у здоровых людей [11]. Не вызывает сомнения и связь возраста с возникновением и прогрессированием дисфункции эндотелия. Считается, что с годами эндотелиальный синтез NO уменьшается и повышается реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов. Кроме того, обнаружено, что с возрастом увеличивается активность стереоспецифического фермента эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальной ткани, что может быть компенсаторной реакцией на снижение синтеза NO эндотелием. Расстройства эрекции также связывают с изменением активности различных изоформ NO-синтазы. Повышение с возрастом активности индуцибельной NO-синтазы может опосредованно приводить к ЭД, вызывая повреждение гладкомышечных клеток кавернозных тел. ЭД у пожилых мужчин может быть обусловлена снижением функции и изменением трабекулярной структуры кавернозных тел в результате хронической ишемии тканей полового члена, обусловленной фиброзом гладкомышечных волокон и нарушением синтеза NO [12].



Таким образом, дисфункция эндотелия ассоциируется с выраженными артериогенными нарушениями эрекции, о чем свидетельствуют полученные сравнительные статистические результаты между ИРГ и количеством баллов, набранных пациентами при заполнении опросника МИЭФ-15.

Выводы

Выполненное исследование демонстрирует целесообразность длительного курсового приема

иФДЭ-5 с целью улучшения качества не только эрекции, но и эндотелиальной функции у пациентов с артериогенной ЭД.

С учетом обратимости эндотелиальной дисфункции на фоне длительной терапии иФДЭ-5 можно отслеживать эффективность лечения артериогенной ЭД, оценивая периферический артериальный тонус с помощью аппаратного комплекса EndoPAT™. Благодаря простоте и неинвазивному характеру исследование

можно выполнять в амбулаторных условиях.

Отражение постокклюзионного периферического артериального тонуса в режиме реального времени, автоматический анализ полученных данных и высокая информативность позволяют использовать данный метод при обследовании пациентов с ЭД и возможными сосудистыми расстройствами, а также с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. 🌐

Литература

1. Stuckey B.G., Walsh J.P., Ching H.L. et al. Erectile dysfunction predicts generalized cardiovascular disease: evidence from a case-control study // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 194. № 2. P. 458–464
2. Hamburg N.M., Benjamin E.J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry // *Trends Cardiovasc. Med*. 2009. Vol. 19. № 1. P. 6–11.
3. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Research highlights – editorial review of a noninvasive test for endothelial dysfunction // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med*. 2005. Vol. 2. P. 64–65.
4. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A. et al. The role of nitric oxide in regulation of digital pulse volume amplitude in humans // *J. Appl. Physiology*. 2006. Vol. 101. № 2. P. 545–548.
5. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004. Vol. 44. № 11. P. 2137–2141.
6. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 117. № 19. P. 2467–2474.
7. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy // *Int. J. Clin. Pract*. 2006. Vol. 60. № 9. P. 1123–1126.
8. Rosano G.M., Aversa A., Vitale C. et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk // *Eur. Urol*. 2005. Vol. 47. № 2. P. 214–220.
9. Aversa A., Greco E., Bruzziches R. et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study // *Int. J. Impot. Res*. 2007. Vol. 19. № 2. P. 200–207.
10. Konstantinopoulos A., Giannitsas K., Athanasiou A. et al. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction // *Expert Opin. Pharmacother*. 2009. Vol. 10. № 2. P. 155–160.
11. Fonseca V., Jawa A. Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments? // *Am. J. Cardiol*. 2005. Vol. 96. № 12B. P. 13M–18M.
12. Gandaglia G., Briganti A., Jackson G. et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Eur. Urol*. 2013. Vol. 65. № 5. P. 968–978.

Modern Technologies for Monitoring the Effectiveness of Erectile Dysfunction Diagnosis and Treatment

E.A. Efremov, MD, PhD, Prof.¹, Yu.V. Kastrikin¹, A.O. Butov¹, S.Yu. Shekhovtsov, MD, PhD, Prof.¹, T.A. Edoyan¹, V.V. Simakov²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Aleksey O. Butov, al_vasenov@mail.ru

Provided the results of the study demonstrated that the long-term course administration of phosphodiesterase type 5 inhibitor can improve the quality of not only erection, but also endothelial function in patients with arteriogenic erectile dysfunction. It is noted that for monitoring the effectiveness of such treatment, it is advisable to keep under control peripheral arterial tone using the EndoPat™ apparatus.

Key words: erectile dysfunction, endothelial dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors, reactive hyperemia index

Урология