

С.Ю. КАЛИНЧЕНКО

д.м.н., профессор,
зав. кафедрой
эндокринологии РУДН

Значение нейропатии в диагностике и лечении эректильной дисфункции

Сексуальные отношения – это не просто биологическая функция, необходимая для продолжения рода, но и важнейшая часть жизни, источник радости и любви (2), поэтому не случайно сексуальные расстройства рассматриваются как серьезная медицинская проблема. В структуре сексуальных расстройств доминирует эректильная дисфункция, которая, согласно последним данным, является крайне распространенным заболеванием. Более 30% мужчин в возрасте от 18 до 59 лет имеют разной степени выраженности расстройства половой функции. Увеличение за последние 10 лет продолжительности жизни привело к повышению количества мужчин с нарушениями половой функции, которые обращаются за помощью к врачу (3).

В структуре половых нарушений на долю сахарного диабета приходится более 40% случаев (4), т.е. практически каждый второй больной, страдающий нарушением половой функции, – пациент с сахарным диабетом. Эректильная дисфункция (ЭД) – типичное осложнение сахарного диабета, которое наряду с другими более хорошо изученными осложнениями (диабетическая микро- и макроангиопатия, диабетическая полинейропатия, диабетическая ретинопатия и др.) приводит к значительному ухудшению качества жизни пациента.

Даже сама мысль о возможности развития нарушения половой функции у любого мужчины не-

гативно воздействует на психическое состояние, может стать причиной депрессии, которая, в свою очередь, может вести к развитию ЭД. Понятно, что для активного выявления ЭД необходимо как понимание данной проблемы, так и знание способов ее решения. Не только уролог, андролог, сексопатолог, диабетолог и эндокринолог, но и врач общей практики должен понимать биологические и психологические основы сексуальности, уметь собирать сексуальный анамнез. Врач, избегающий этих крайне важных для больного вопросов, фактически признает, что сексуальные проблемы больного его не интересуют (2).

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОГЕННОЙ ЭД

Эректильная дисфункция – неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию достаточную для проведения полового акта в половине и большем числе случаев (1).

При постановке диагноза эректильной дисфункции необходимо определить причину нарушений, только на основании знания которой возможно провести дифференциальную диагностику разных форм ЭД и подобрать соответствующее патогенетическое лечение. Различать ее формы очень важно, поскольку они отличаются не только подходами к лечению, но и прогнозом в отношении восстановления половой функции. Классификация различных форм эрек-

тивной дисфункции представлена в таблице 1.

Предположить **психогенный характер** эректильной дисфункции следует у пациентов резко возникшей ЭД на фоне отсутствия соматической патологии. Любая сексуальная неудача может сопровождаться страхом ожидания неудачи. Результатом этого является частая концентрация внимания на эрекции и как следствие – уменьшение психогенного компонента ее возникновения.

Длительное течение ЭД нередко приводит к тому, что половая жизнь отходит на второй план, возникает, так называемый, «синдром дезактуализации», при котором происходит уменьшение влияния психогенного компонента на течение эректильной функции.

Органический характер эректильной дисфункции следует предположить у пациентов с наличием тех или иных соматических заболеваний (артериальная гипертония, ожирение, гипогонадизм и т.д.). В таблице 2 представлены признаки, помогающие в проведении дифференциальной диагностики между психогенной и органической формами эректильной дисфункции.

Выявление у пациента определенных факторов риска, ведущих к возникновению органической эректильной дисфункции, также помогает в проведении дифференциальной диагностики.

К выявлению нарушений половой функции стоит относиться очень внимательно, поскольку нередко именно нарушение со стороны половой функции, особенно у пациен-

тов с сахарным диабетом, являются первым признаком возникновения **нейропатии**. На ранних стадиях нейропатии единственной жалобой может являться ощущение холода в области головки полового члена, что мы называем **синдромом холодной головки полового члена**.

Помочь в постановке диагноза органической ЭД, обусловленной нейропатией, может проведение достаточно простого теста – определение температурной чувствительности полового члена (метод Калинченко-Роживанова).

Определение нейропатии полового члена проводится с помощью прибора Тиотерм (рисунок 1), у которого имеются два разных конца – металлический (холодный) и пластмассовый (теплый). Пациенты с нейропатией не ощущают разницы между холодным и теплым концом прибора

Нейротрансмиттеры, которые опосредуют эректильный ответ, еще недостаточно изучены, но, по крайней мере, включают ацетилхолин и другие не-адренергические, не-холинергические (NANC) мессенжеры. Конечным нейротрансмиттером является активный вазодиллятор – оксид азота, NO (6), который проникает внутрь гладкомышечных клеток кавернозных тел, т.е. действует внутриклеточно, вызывая повышение уровня циклического гуанозин-моно-фосфата (цГМФ). ЦГМФ запускает сложную цепочку реакций (рисунок 2), которая, что в конечном итоге ведет к расслаблению гладкомышечных клеток и возникновению эректильного ответа. ЦГМФ в дальнейшем расщепляется в кавернозных телах под действием фермента фосфодиэстеразы V типа, которая является специфичной для кавернозных тел, и таким образом происходит спад эрекции – детумисценция.

Основным источником секреции оксида азота – основного нейромедиатора эрекции являются кавернозные нервы, поэтому нейропатия играет важную, если не доминирующую роль в развитии ЭД, поскольку при нормальном состоянии сосудов и нормальном эндокринном статусе, при наличии нейропатии возникновение нормальной эрек-

Таблица 1. Классификация эректильной дисфункции		
Формы эректильной дисфункции		Причина возникновения
Психогенная		Психологическая проблема (синдром ожидания неудачи)
Органическая		
васкулогенная	нейрогенная	вследствие эндокринопатии
Смешанная		Органическая патология и психологические проблемы
Медикаментозная		Прием лекарственных препаратов

Таблица 2. Характеристика психогенной и органической эректильной дисфункции у мужчин	
Органическая ЭД	Психогенная ЭД
Постепенное начало	Внезапное начало
Прогрессирующая	Периодическая
Постоянная	Ситуационная
Имеется связь с заболеванием или приемом лекарственных препаратов	В анамнезе - стресс
В течение полового акта напряжение полового члена сохраняется	В течении полового акта напряжение полового члена может исчезнуть
Нет зависимости от поведения половой партнерши	Имеется зависимость от поведения половой партнерши
Ночная/утренняя эрекция отсутствуют	Ночная/утренняя эрекция сохранены

ции невозможно.

Определение чувствительности полового члена (метод Калинченко-Роживанова) не вошло в рутинную практику обследования даже пациентов с сахарным диабетом и ЭД, хотя известно что нейропатия является у пациентов с сахарным диабетом как 1, так и 2 типа, – основным патогенетическим фактором в развитии и поддержании ЭД, а также фактором, снижающим эффективность как ингибиторов ФДЭ-5 типа, так и других методов терапии.

Следует отметить, что сахарный диабет является не единственной причиной развития нейрогенной эректильной дисфункции. Когда определение чувствительности полового члена вошло в нашу рутинную практику мы стали выявлять достаточную распространенность нейрогенной ЭД и у мужчин без сахарного диабета.

Мы предлагаем следующую рабочую **классификацию нейрогенной ЭД**:

- диабетическая нейрогенная ЭД;
- травматическая нейрогенная ЭД (нередко наблюдается после операций на органах малого таза и половом члене);
- токсическая нейрогенная ЭД (развивается на фоне алкогольной



Рисунок 1. Выявление уrogenитальной нейропатии

зависимости, длительного приема лекарственных препаратов);

- возрастная нейрогенная ЭД (возникает на фоне снижения секреции тестостерона).

В настоящее время наиболее изучена диабетическая нейропатия, и дискуссии о патогенезе диабетической нейропатии касаются в основном взаимного влияния и взаимодействия метаболических и васкулогенных факторов. Наиболее популярной метаболической гипотезой является возможность полиолового обмена, в основе которой лежит тот факт, что неиспользованная глюкоза при СД метабо-



лизируется по полиоловому пути и под воздействием ферментов альдозоредуктазы и сорбитолдегидрогеназы превращается в сорбитол и фруктозу. Накопление в нервных клетках этих продуктов обмена, как известно, ведет к развитию нейропатии, поскольку сорбитол и

фруктоза – продукты ферментативного гликозилирования глюкозы, – плохо проникают через клеточные мембраны, что приводит к осмотическому дисбалансу и отеку.

Выраженность нейропатии коррелирует со степенью компенсации сахарного диабета. Гипергли-

кемия – важный фактор прогрессирования нейропатии, поскольку поступление глюкозы в нейроны, шванновские клетки и их отростки не зависит от инсулина. Клинически это положение подтверждается данными о снижении на 40-60% прогрессирования нейропатии при оптимальном контроле содержания глюкозы в крови у пациентов. Выявляемые объективными морфологическими методами изменения нейронов, редукция числа аксонов, демиелинизация, дегенерация волокон, реиннервация за счет спрутинга (ветвление аксона и дендритов нейрона), обусловлены изменениями метаболизма нервных клеток и их отростков.

Комплекс других звеньев, сопровождающихся повреждением нервных волокон и снижением скорости нервного проведения, включает нарушение соотношения лактат/пируват, т.е. формирование псевдоишемии при активации полиолового пути метаболизма избытка глюкозы. При этом истощается содержание НАДФ, что ведет к снижению синтеза основного нейромодулятора и вазодилатора – NO, так как NO-синтетаза и альдозоредуктаза используют НАДФ в качестве субстрата. Усиление же оксидации глюкозы ведет к образованию активных кислородных радикалов и к **окислительному стрессу**, что влечет прямое повреждение особо чувствительных мембран нервных клеток и их отростков. Патогенез окислительного стресса представлен на рисунке 3. Истощение миоинозитола, нарушение активности протеинкиназы C, уменьшение активности Na⁺, K⁺-АТФазы нервных волокон также являются прямым следствием избытка глюкозы.

Окислительный стресс наблюдается не только при сахарном диабете, окислительный стресс является одной из основных причин старения, кроме того, на фоне приема лекарственных препаратов или несбалансированного питания также отмечается усиление окислительного стресса. Поэтому, скорее всего, патогенез нейропатии при сахарном диабете, возрастной нейропатии и токсической нейропатии схож, в связи



Тиоктацид®



**Единственное патогенетическое средство
в лечении диабетической полиневропатии**



**Уникальный по эффективности и безопасности
оригинальный препарат α -липоевой кислоты:**

- быстро купирует все основные невропатические симптомы, улучшает невропатический дефицит;
- Тиоктацид® БВ – единственная лекарственная форма α -липоевой кислоты, у которой отсутствуют выраженные колебания концентрации в плазме крови;
- Тиоктацид® показал эффективность и безопасность в многоцентровых рандомизированных плацебо–контролируемых исследованиях.

Представительство ООО «Меда Фармасьютикалс Швейцария Гмбх»
125167, г. Москва, Нарышкинская аллея, д. 5, стр. 2
Тел.: +7 (495) 748-51-93, факс: +7 (495) 748-51-94
www.medapharma.ru
www.itb-thioctacid.ru

MEDA

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОГЕННОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В настоящее время выбор средств для лечения эректильной дисфункции достаточно велик, что позволяет практически каждому пациенту с нарушением эрекции подобрать эффективное лечение, начиная от медикаментозных и заканчивая, в случае их неэффективности, хирургическими методами лечения. Таким образом, следует помнить о том, что **неизлечимых форм эректильной дисфункции на сегодняшний день нет**. Тем не менее количество пациентов резистентных к классической терапии, которой сегодня по праву является применение ингибиторов ФДЭ 5 типа, достаточно велико. Значительный вклад в резистентность к терапии ингибиторами ФДЭ 5 типа вносит гиподиагностика нейрогенной ЭД.

В последние годы в качестве патогенетической терапии диабетической нейропатии используется альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (**Тиоктацид**), обладающая выраженным антиоксидантным действием. Кроме того, что крайне важно при эректильной дисфункции, **прием тиоктацида ведет к усилению проведения возбуждения по нерву (рисунок 4)**.

Патогенетическое действие Тиоктацида при эректильной дисфункции было наглядно показано в работе N.E. Cameron (2002), который индуцировал диабет у крыс и показал, что назначение альфа-липоевой кислоты восстанавливает вызванное нейропатией нарушение расслабления гладких мышц кавернозной ткани до показателей, наблюдаемых в группе контроля (рисунок 5).

Важно отметить, что чем раньше начато лечение препаратом, тем большего эффекта мы ожи-

даем, поскольку процент обратимых изменений уменьшается с длительностью нейрогенной ЭД. Установлено, что альфа-липоевая кислота (Тиоктацид) является физиологическим антиоксидантом, оказывающим воздействие на избыточное образование свободных радикалов, происходящее вследствие окислительного стресса (рисунок 6).

Высокая эффективность и патогенетическое действие Тиоктацида доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY). По мнению М.И. Балаболкина, при участии альфа-липоевой кислоты также происходит регенерация и восстановление других важнейших антиоксидантов в организме (цикл витаминов E и C). Кроме того, Тиоктацид оказывает выраженное нейропротективное, эндопротективное, а также гепатопротективное действие, способствуя уменьшению выраженности жирового гепатоза, обладает липотропным действием.

В исследовании ALADIN (таблица 3) было показано, что парентеральное введение Тиоктацида в дозе 600 мг в течение трех недель уменьшает симптомы диабетической полинейропатии, поэтому при тяжелых формах нейрогенной ЭД мы рекомендуем начинать терапию парентерально (10-15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток 1 раз в день за 30-40 мин. до еды в течение 3 месяцев (7).

В России имеется несколько препаратов альфа-липоевой кислоты, но только Тиоктацид показал свою эффективность в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, что подтверждается в мета-анализе. Тиоктацид – один из самых изученных антиоксидантов для лечения полинейропатий.

Важно, что альфа-липоевая кислота – является действующим веществом с критической биодоступностью. В отдельных случаях это приводит к тому, что при пероральной терапии альфа-липоевой кислотой терапевтически эффективный уро-

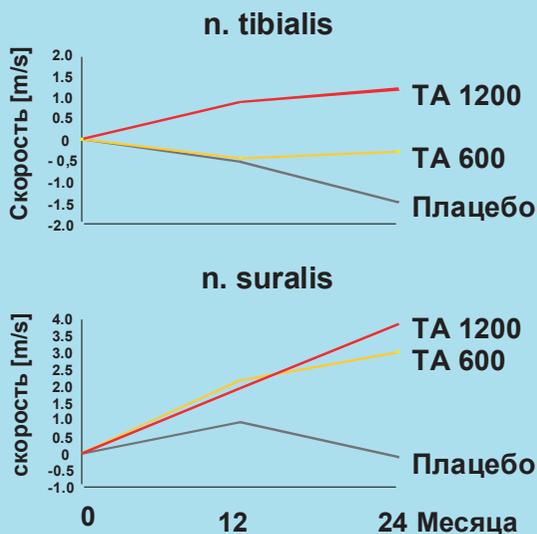


Рисунок 4. Увеличение скорости проведения возбуждения на фоне приема тиоктацида в дозе 600 мг (ТА 600) и 1200 мг (ТА 1200)

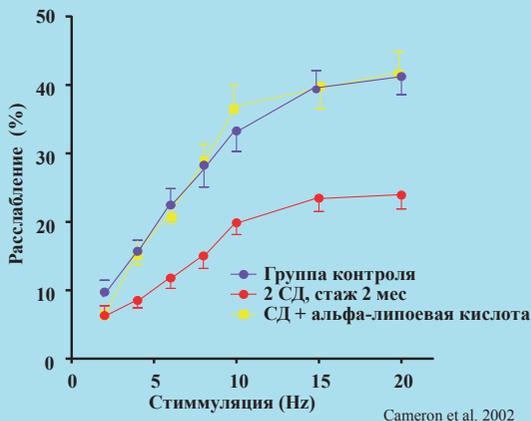


Рисунок 5. Эффект альфа-липоевой кислоты на NO-зависимое расслабление гладких мышц кавернозной ткани у крыс

с чем и подходы к лечению нейропатии должны быть такие же как подходы к лечению диабетической нейропатии.

Патогенетическое действие Тиоктацида при эректильной дисфункции было наглядно показано в работе N.E. Cameron (2002), который индуцировал диабет у крыс и показал, что назначение альфа-липоевой кислоты восстанавливает вызванное нейропатией нарушение расслабления гладких мышц кавернозной ткани до показателей, наблюдаемых в группе контроля.

вень не достигается, и отклик пациента на лечение отсутствует. Около 20-30% пациентов не отвечают на пероральное лечение обычной формулой альфа-липоевой кислоты.

Компания «МЕДА» создала особую формулу, Тиоктацид БВ (быстрое высвобождение), с высокой биодоступностью альфа-липоевой кислоты, которая обеспечивает высокий уровень всасывания препарата и особую концентрацию действующего вещества в плазме крови, что ведет к усилению терапевтического эффекта. Таким образом, Тиоктацид БВ – единственная лекарственная форма АЛК, у которой отсутствуют выраженные колебания концентрации в плазме крови.

Вышеуказанные данные, к сожалению, не могут быть экстраполированы на другие (джернерические) аналоги тиоктовой кислоты так, как их эффективность не была подтверждена двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями по стандартам GCP.

И главное – дженерики тиоктовой кислоты до сих пор создаются с применением старых технологий, не предусматривающих БВ-форм таблетированных препаратов.

Таким образом, сегодня – **альфа-липоевая кислота является единственным патогенетическим средством в лечении нейрогенной ЭД.**

Механизм действия Тиоктацида обеспечивает:

- увеличение эндоневрального кровотока,
- уменьшение эндоневрального окислительного стресса за счет восстановления эндоневральной антиоксидантной системы;
- увеличение эндоневрального поглощения глюкозы, что ведет к увеличению запаса энергии в нерве;
- повышение исходно понижен-



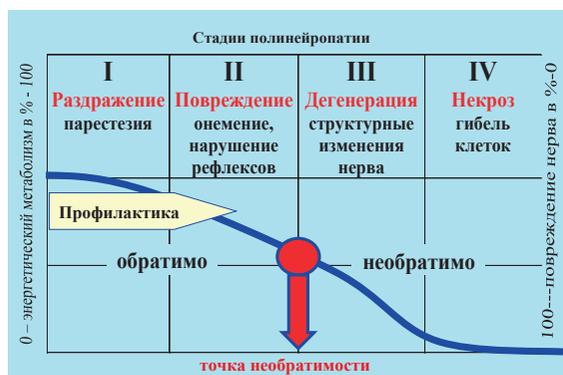
ного уровня миоинозитола в диабетическом нерве;

- нейротрофическую поддержку;
- улучшение эндотелиальной дисфункции.

Накопленный нами значительный опыт применения Тиоктацида у пациентов с нейрогенной ЭД на фоне сахарного диабета наглядно демонстрирует значительно большую эффективность препарата в отношении улучшения эрекции у пациентов, которые принимают Тиоктацид **в постоянном режиме, без перерывов** (рисунок 7). Это и понятно, окислительный стресс – основная причина развития нейрогенной ЭД у больных с сахарным диабетом присутствует всегда, поскольку нет пациентов с сахарным диабетом, имеющих постоянную нормогликемию.

В связи с этим мы считаем, что необходимо изменение подходов к назначению Тиоктацида у пациентов не только сахарным диабетом, но и с возрастной нейропатией, и токсической (до тех пор, пока имеет место воздействие токсического фактора).

Исследование	Количество пациентов	Клинические эффекты
ALADIN-I	328	TSS + NDS
ALADIN-II	65	NCV + SNAP
ALADIN-III	508	TSS + NIS
ORPIL	24	TSS + NIS
SYDNEY-I	120	TSS + NIS
NATHAN-II	478	TSS + NIS
DEKAN	78	HRV
NATHAN-I	460	NIS + 7
SYDNEY-II	181	TSS + NIS



Литература

1. Д.А. Мериних. В кн.: Майкл Т. МакДермотт. Секреты эндокринологии. М.: Бином, 1998. 308 с.
2. Джон Нобель. Общая врачебная практика. Пер. с англ. М.: Практика, 2005. 1760 с.
3. Benet A.E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. Urol. Clin. North Am. 1995. P. 699-709.
4. Feldman H.A., Golstein I., Hatzichristou D.G., Krane R.J., McKinlay J.B. Importance and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // J. Urology. 1994. V. 151. P. 54-61.
5. Cameron N.E., Jack A.M., Cotter M.A. Effect of alpha-lipoic acid on vascular responses and nociception in diabetic rats // Free Radic. Biol. Med. 2001. Vol. 31. P. 125-135.
6. Sildenafil Citrate. Three years later. Columbia University. 2001.
7. А.С. Аметов, И.А. Строков, А.Н. Бабинов с соавт. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии. Symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. 11 (88): 69-73.