

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.Р. Вінтонів

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"
Кафедра урології (зав. - проф. Є.А. Литвинець)

Реферат

Вивчено ефективність комбінованої терапії силденафілом; силденафілом та тівортіном; силденафілом, тівортіном та вакуум-терапією у 87 хворих з еректильною дисфункцією на тлі артерійної гіпертензії.

Мета - вивчити ефективність комбінованої терапії силденафілом, тівортіном та вакуум-терапією у комплексному лікуванні пацієнтів з еректильною дисфункцією на тлі артерійної гіпертензії.

Матеріал і методи. Хворих поділено на групи: I група (18 пацієнтів) - отримували терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 типу (силденафіл) "на вимогу"; II група (18 пацієнтів) отримували силденафіл дозою 50 мг через день; III група (18 пацієнтів) - силденафіл 50 мг через день + тівортін; IV група (18 пацієнтів) силденафіл + тівортін + вакуум-терапія; V група (15 пацієнтів) - група порівняння.

Результати й обговорення. Через 1 місяць відмінний і добрий результати у 94,4% пацієнтів 4-ї групи й у 77,7% пацієнтів 3-ої групи. У 5-ій контрольній групі показники еректильної функції не змінилися, а у 2-ій групі у 13,0% пацієнтів результати погіршилися.

Висновок. За результатами проведеного дослідження встановлено, що терапія із включенням у схему лікування тівортину та вакуум-терапії дозволяє значно покращити результат лікування.

Ключові слова: еректильна дисфункція, силденафіл, тівортін, вакуум-терапія

Abstract

COMBINED THERAPY OF THE ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

O.R. VINTONIV

SHEE Ivano-Frankivsk National Medical University

Erectile dysfunction (ED) is a typical complication of arterial hypertension (AH) which stands among other more studied complications such as: micro- and macroangiopathy, retinopathy etc. It often causes damage to patients' health and also initiates depression. Vascular ED constitutes 70% of all etiological and organic factors of sexual disorders. Thus, it is necessary to seek prolonged safe and effective treatment of the erectile dysfunction, including the following cardiologic pathology.

Aim. The aim is to study the prolonged combined therapy with sildenafil, tivantin and therapy with local negative pressure (LNP) in hypertensive patients with erectile dysfunction.

Material and Methods. The investigation of the effective

combined therapy with sildenafil + tivantin, sildenafil + tivantin and LNP therapy was used for hypertensive patients with erectile dysfunction. The examination of patients and complex therapy were carried out. Group 1 (25 patients) received therapy with inhibitors of phosphodiesterase - the 5th type (sildenafil) "on demand". Group 2 (25 patients) received sildenafil in a dose of 50 mg every other day; Group 3 (25 patients) received sildenafil 50mg every other day + tivantin; Group 4 (25 patients) - sildenafil 50mg every other day + tivantin + LNP therapy; Group 5 (20 patients) was a comparative group. The effectiveness of the administered therapy was evaluated by means of IIEF. Patients' answers to the questions were evaluated by scores (from 1 to 5); the higher score - the better sexual function of male. The subdivision of the erectile function included 6 questions, with a maximum of 30 scores. The erectile dysfunction was diagnosed when the patient scored less than 26. Therapy results were excellent with a rise of the erectile dysfunction indices to 50%; indices of 25-30% were good; indices of 10% were satisfactory, and indices lower than 10% were poor.

Results and Discussion. One month after the start of therapy the erectile dysfunction index rose in Group 2, Group 3, and Group 4. In Group 3 with the use of sildenafil, tivantin and LNP therapy indices were higher. Thus, in Group 4 excellent results were observed in 19 patients (76,0%); good results were observed in 5 patients (20,0%); satisfactory results were seen in 1 patient (4,0%). In Group 3, excellent results were observed in 15 patients (60,0%); good results were noted in 6 patients (24,0%) and satisfactory results - in 4 patients (16,0%). The final evaluation of complex therapy effectiveness showed excellent and good results in 96,0% of patients of Group 4 and 84,0% of patients in Group 3. Poorer indices were revealed in patients of Group 1: 21 patients (84,0%) had satisfactory results, 10 patients of Group 2 had excellent results (25,0%) and 12 patients (48,0%) had satisfactory results. In Group 5 indices of erectile dysfunction were unchanged; in 2 patients (10,0%) results were poor. The obtained data show high effect of complex therapy in the male erectile dysfunction. For such hypertensive patients, tivantin and LNP therapy were used. The effect of such therapy was significant. It was due to antihypoxic and antioxidant action of tivantin, since the role of NO in the genesis of hypertensive patients with erectile dysfunction is significant. LNP therapy finds out additional arterial sources which do not function and the intensive enrichment of cavernous tissue with oxygen also takes place. This process promotes NO release.

Conclusion. The use of tivantin and LNP therapy in addition to sildenafil for hypertensive patients with erectile dysfunction allows increasing the effectiveness of therapy and may be recommended for clinical use.

Keywords: *erectile dysfunction, IIEF, sildenafil, tivantin, LNP therapy*

Вступ

Сексуальний розлад - це патологічний прояв однієї або кількох фаз копулятивного циклу внаслідок міжособистісних, дисрегуляторних порушень, які можуть виражатися різною мірою - від незначних відхилень до повної втрати статевої функції [2]. Органічну природу сексуальних розладів прийнято називати еректильною дисфункцією (ЕД). Чоловічою ЕД вважають тривалу (щонайменше 6 місяців) неспроможність досягати та підтримувати ерекцію, достатню для виконання задовільного статевого акту [10]. Ця назва більш повно і точно характеризує різноманітність виражених статевих порушень. Вона включає в себе не лише нездатність утримувати статевий член в стані ерекції, але й порушення оргазму (що представляє собою вищу ступінь задоволення, що виникає в момент завершення статевого акту) і зниження лібідо (статевого потягу) [5].

Тривалий час вважалося, що статеві порушення в чоловіків в 90% випадків носять психогенний характер, що викликало переваги психотерапевтичному підходу в діагностиці та лікуванні [6]. Однак останнім часом обґрунтовано нове уявлення про етіологію і патогенез ЕД, заснований на різнобічних дослідженнях з клінічної фізіології і патології ерекції, вивченні судинних, нейрогенних і гормональних механізмів ерекції. У зв'язку із цим вважається, що 50-80% випадків ЕД є наслідком органічних захворювань, причому 25-70% посідає частка судинній ЕД [1,4].

Сучасні погляди на розвиток сексуальних розладів у чоловіків хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) є неоднозначними, існує низка дискусійних позицій, які потребують подальшого глибокого вивчення із використанням новітніх методичних підходів.

У хворих на АГ спостерігається знижена продукція оксиду азоту (NO) - вазодилатора, що вивільняється з ендотелію судин кавернозних тіл при сексуальній стимуляції. У свою чергу, NO викликає підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), який зумовлює розслаблення гладких м'язів кровеносних судин статевого члена, що в результаті призводить до збільшення притоку крові і виникнення ерекції. Зворотний процес - детумісценція - відбувається в

результаті розщеплення цГМФ у кавернозних тілах під дією ферменту - фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5) [4, 5,7]. Саме тому препаратом вибору для лікування ЕД є силденафіл.

Багато наукових праць полягало в дослідженні впливу гіпотензивних препаратів на еректильну функцію у чоловіків з АГ [10]. Доказано, що вираженим еректотоксичним ефектом володіють тiazидні діуретики [9] та β -блокатори [5]. Бісопролол вважається найоптимальнішим варіантом, якщо є необхідність у призначенні препарату цієї групи [7]. При використанні бісопрололу, кількість ускладнень (12%) вірогідно нижчі у порівнянні із атенололом і метопрололом (30%, 35%) [3]. Подібні висліди відомі для небіволулу (30%) [8]. Дослідження останніх років показали, що вживання фібратів і статинів може призвести до ЕД [5]. Не всі антигіпертензивні препарати викликають ЕД [4]. Немає вірогідних даних про негативний вплив на сексуальну можливість чоловіків щодо блокаторів кальцієвих каналів та інгібіторів АПФ. Про антагоністи ангіотензійних рецепторів відомо, що на тлі прийому валсартану у чоловіків відмічено тенденцію до підвищення сексуальної активності [7].

У низці контрольованих досліджень на більше ніж 3700 пацієнтах у віці 19-87 років було доведено безпечність, хорошу сприйнятливості і високу ефективність застосування у кардіологічних хворих силденафілу, який став першим препаратом із цієї групи, що отримав широке застосування у клінічній практиці [1, 7].

За прогностичними даними експертів у найближчі 15 років кількість хворих з ЕД буде посилено збільшуватися. Поширення цієї патології вимагає шукати нові методи діагностики і удосконалювати лікування ЕД. Частина пацієнтів, які отримували монотерапію силденафілом, не відмічали позитивних результатів при лікуванні ЕД. Такі хворі переходять на лікування ЛВТ-терапією, інтракавернозними ін'єкціями та на хірургічне лікування. Недостатня ефективність, протипоказання і побічні ефекти медикаментів, що є в арсеналі андролога для лікування ЕД, спонукають до пошуку нових фармпрепаратів і опрацюванню схем комплексної терапії на основі вже відомих препаратів. Перспективним є одночасний вплив на різні ланки етіології і патогенезу ЕД шляхом комбінованої терапії. Позитивний

ефект одночасного призначення препаратів різних груп синергічно посилюють загальний позитивний ефект, дозволяють знизити дозу інгібіторів ФДЕ-5 і їх побічний ефект (у пацієнтів із супровідною серцево-судинною патологією) [5].

Мета - вивчити ефективність комбінованої терапії силденафілом, тівортіном та вакуум-терапією у комплексному лікуванні пацієнтів із еректильною дисфункцією на тлі артерійної гіпертензії.

Матеріал і методи

Обстежено та комплексно проліковано 87 хворих із АГ та еректильною дисфункцією. Пацієнтів поділено на групи: I група (18 пацієнтів) - отримували терапію інгібіторами фосфодіестерази-5 типу (силденафіл) "на вимогу":

- II група (18 пацієнтів) отримували силденафіл у дозі 50 мг через день;
- III група (18 пацієнтів) - силденафіл 50 мг через день + аргінін (тівортін);
- IV група (18 пацієнтів) силденафіл + тівортін+вакуум-терапія;
- V група (15 пацієнтів) - група порівняння.

Для виявлення еректильної дисфункції у чоловіків з АГ та оцінки ефективності терапії використано спеціальний опитувальник - Міжнародний індекс еректильної функції (International Index of Erectile Function- IIEF), що містить 15 питань. Відповідь пацієнта на кожне питання оцінювали у балах (від 1 до 5); чим вища сума балів, тим краща сексуальна функція чоловіка. Підрозділ еректильної функції містив 6 питань, максимально можлива сума балів - 30, ЕД діагностували при сумі балів менше 26. Ступінь вияву еректильної дисфункції встановлювали залежно від сумарного балу: 21-25 балів - відсутність статевих порушень, 16-20 балів - легкий, 11-15 балів - помірний, 5-10 балів - значний ступінь еректильної дисфункції.

Для покращення ефективності лікування та тривалого терапевтичного ефекту пацієнтам 3 і 4 груп у комплексну терапію додано тівортін (діюча речовина аргінін, яка є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тром-

боцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки.

Пацієнтам 4 групи консервативну терапію поєднували із фізіотерапевтичною процедурою - вакуум-терапією. Для проведення ЛВТ-терапії статевий член поміщали у прозору міні-барокамеру і створювали розрідження. При цих умовах внутрішній тиск крові на стінки судин перевищував зовнішній тиск на величину створеного тиску (0,2-0,4 МПа), завдяки чому створюється притік крові у кавернозні тіла. Розкривалися додаткові, не функціонуючі артерійні джерела, відбувалося інтенсивне збагачення кавернозної тканини киснем, що викликало посилення виділення NO. Посилення кровонаповнення кавернозної тканини блокувало венозний відтік, що є основним механізмом розвитку ерекції. Пацієнти усіх груп отримували індивідуальний комплекс рекомендацій з корекції способу життя (раціональне харчування, дотримання режиму дня, режим активних прогулянок)

Критеріями, що дозволяли брати участь у дослідженні були вік від 34 до 65 років; маса тіла у середньому $78,3 \pm 5,2$ кг; індекс маси тіла - $25,6 \pm 2,3$ кг/м², АГ II ступеню, які отримували базисну терапію. Виключено вияви ендокринної та психогенної ЕД. Ефективність проведеної терапії аналізували через 1 місяць отриманої терапії та оцінювали безпечність застосування препаратів - згідно із відсутністю або зменшенням побічних явищ протягом курсу лікування. Оцінку ефективності терапії оцінювали як відмінну, коли показники "еректильної функції" зростали більше, ніж на 50%, добру - на 25-30%, задовільну - при покращанні показників до 10%, погану - при зниженні показників понад 10%.

Статистичне опрацювання отриманих вислідів проведено з допомогою програми електронних таблиць Microsoft Excel 2007 та програми статистичного опрацювання "STATISTICA 7". При статистичному опрацюванні отриманих результатів, що відповідали нормальному розподілу використовували загальноприйняті методи статистики. Оцінку типу розподілу проводили з допомогою комп'ютерних програм із визначенням міри центральної тенденції між середньою арифметичною, середньою геометричною, серед-

ньою гармонійною, модою та медіаною, мінімумом та максимумом.

Опрацювання вислідів проведено як за генеральною сукупністю масиву даних так й за досліджуваними показниками. Усі результати значень подано у табл. 1, 2.

Для встановлення статистичної значимості різниці середніх використовували критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок.

Результати й обговорення

Отримані результати при опрацюванні статистичних даних встановили вірогідну відмінність між пацієнтами усіх 4 груп.

Дослідження закінчили всі пацієнти, і дані про їх стан було враховано під час аналізу результатів дослідження. Серед скарг до лікування найчастіше спостерігали послаблення адекватних ерекцій, порушення еякуляції, порушення оргазму, зменшення лібідо.

Через 1 місяць від початку лікування показ-

ник еректильної функції збільшився у 2-ій, 3-ій та 4-ій групах, але у 3-ій групі, пацієнти якої отримували силденафіл + тівортін та у 4-ій групі пацієнти, яким проведено терапію силденафілом, тівортіном та вакуум-терапією, показники були значно кращими (табл. 1). Так, у пацієнтів 4 групи відмінний ефект терапії відмічали у 13 (72,2%), добрий - у 4 (22,2%), задовільний - у 1 (5,5%) хворого. У 3 групі відмінний ефект у 10 (55,5%), добрий - у 4 (22,0%) та задовільний - у 4 (22,2%) хворих. Заключна оцінка ефективності комплексної терапії показала відмінний і добрий результати у 94,4% пацієнтів 4-ї групи й у 77,7% пацієнтів 3-ої групи. Значно гірші показники виявлено у пацієнтів 1-ої групи, а саме тільки задовільний ефект у 15 пацієнтів (83,3%), добрий у 3 (16,6%) в 2-ій групі відмінний ефект у 5 (27,7%) пацієнтів, а у 9 (50,0%) пацієнтів добрий результат. У 5-ій контрольній групі показники еректильної функції не змінилися, у 2-ій групі пацієнтів (13,0%) результати погіршилися. Побічні

Таблиця 1

Описова статистика для показників МІЕФ за групами

	% надійність спостереження	\bar{x}	G	A	Мед	Мо	?	Похибка
1 гр.МІЕФд.л.	93,33	19,82	19,77	19,72	20	19	1,389	0,262535
2 гр.МІЕФд.л.	93,33	19,92	19,87	19,80	20	21	1,561	0,295148
3 гр.МІЕФд.л.	93,33	19,61	19,53	19,45	19,5	21	1,770	0,334677
4 гр.МІЕФд.л.	93,33	19,36	19,29	19,23	19	19	1,568	0,296426
Контр. МІЕФд.л.	26,67	24,87	24,87	24,87	25	25	0,353	0,125000
1 гр.МІЕФп.л.1м.	93,33	20,14	20,12	20,08	20	20	1,044	0,197298
2 гр.МІЕФп.л.1м.	93,33	22,07	21,98	21,90	22	22	2,017	0,381200
3 гр.МІЕФп.л.1м.	93,33	24,18	24,06	23,94	2300	23	2,465	0,465911
4 гр.МІЕФп.л.1м.	93,33	25,42	25,29	25,14	2500	25	2,630710	0,497157
Контр.МІЕФп.л.1м.	26,67	24,87	24,87	24,87	2500	25	0,353553	0,125000

Таблиця 2

Значення t-критерію Стьюдента для показників індексу МІЕФ

		Перед лікуванням				1-й місяць п/л.				3-й місяць п/л.			
		1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
Перед лікуванням	1 гр.		-0,26*	0,45*	1,24*	-2,78	-4,67	-7,89	-8,53	-3,91	-5,66	-8,90	-12,59
	2 гр.	0,79		0,72*	1,37*	-0,55*	-6,61	-7,93	-11,77	-1,42*	-7,75	-9,66	-15,14
	3 гр.	0,65	0,47		0,64*	-1,28*	-5,12	-8,91	-12,89	-2,23	-6,80	-10,26	-17,70
	4 гр.	0,22	0,18	0,52		-2,37	-5,60	-8,35	-10,20	-3,73	-6,66	-9,61	-15,23
1-й місяць п/л.	1 гр.	0	0	0	0		-4,24	-7,71	-8,78	-2,77	-5,51	-8,81	-13,82
	2 гр.	0,59	0	0	0	0		-3,66	-6,05	3,69	-2,64	-4,80	-9,36
	3 гр.	0	0	0	0	0	0		-1,75*	7,05	3,44	-2,64	-3,77
	4 гр.	0,02	0	0	0	0	0	0,09		8,55	5,61	1,30*	-2,78

У верхній частині таблиці подано значення t-критерію при (d.f.=29), у нижній значення p.

* - статистично вірогідна відмінність

Зміни показників ПЕФ за опитуванням пацієнтів після лікування

Показники ПЕФ після 1-го місяця лікування	1 група (n=18)	2 група (n=18)	3 група (n=18)	4 група (n=18)	5 група (n=15)
Відміні показники ? 50% від початкового рівня	-	5 (27,7%)	10 (55,5%)	13 (72,2%)	-
Добрі $\geq 25-30\%$	3 (16,6%)	9 (50,0%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	-
Задовільні? 10%	15(83,3%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	1 (5,5%)	-
Погані $\leq 10\%$	-	-	-	-	2(13,0%)
Показники не змінилися					13(87,0%)

ефекти протягом проведення курсу лікування не було виявлено у жодного пацієнта із чотирьох груп (табл. 3).

Отже, отримані дані свідчать про вірогідно значний ефект від комплексного лікування чоловіків із еректильною дисфункцією, які терплять на АГ із включенням у схему тівортину та вакуум-терапії. За допомогою вакуум-терапії ефект лікування артерійної еректильної дисфункції помітно посилюється. Ефективність цієї схеми зумовлена вираженою антигіпоксичною та антиоксидантною дією препарату тівортин, оскільки роль NO у генезі еректильної дисфункції у пацієнтів із АГ займає одне із провідних місць, а вакуум-терапія сприяє розкриттю додаткових, не функціонуючих артерійних джерел, відбувається інтенсивне збагачення кавернозної тканини киснем, що викликає посилення виділення NO.

Висновок

Результати проведеного дослідження свідчать, що включення у комплексну терапію хворих на АГ із еректильною дисфункцією тівортину та вакуум-терапії у доповнення до терапії силденафілом дозволяє підвищити ефективність лікування і може бути рекомендовано для широкого застосування.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження у цьому напрямку дозволять покращити результати лікування серед пацієнтів із еректильною дисфункцією на тлі АГ.

Література

1. Wojko M.I. Current understanding of the mechanism of erection. *Urolohija* 2010; 1: 99-104. Ukrainian (Бойко М.І. Сучасні уявлення про механізм ерекції. *Урологія*. -2010;

- 1: 99-104).
2. Wojko M.I. 2-nd Congress on Mezhdunarodny'j erektylnoy and seksualnoy dysfunction. *Zdorovje muzhchynu* 2013; 3: 141-146 Russian (Бойко Н.И. 2-ой международный конгресс по эректильной и сексуальной дисфункции. *Здоровье мужчины* 2013; 3: 141-146).
3. Horpunchenko I.I. Treatment of vascular copulative dysfunktsiyiyu. *Urolohija*. 2011; 2: 61-64. Ukrainian (Горпинченко І.І. Лікування судинної копулятивної дисфункції. *Урологія* 2011; 2: 61-64.
4. Horpunchenko I.I. The content of α -amino acids arginine and produced by its metabolism through oxidative pathways and neokysnomu in the blood of patients with ED. *Urolohija*. 2012; 2: 85-88. Ukrainian (Горпинченко І.І. Вміст α -аргініну і амінокислот, що утворюються за його метаболізму по окисному та неокисному шляхах у крові пацієнтів з ЕД. *Урологія*. 2012; 2:85-88).
5. Horpunchenko I.I. Dynamics of enzyme activity synthesis and transformation of nitrogen monoxide in the process of sexual arousal in normal and erectile dysfunction. *Urolohija*. 2002; 4: 79-84. Ukrainian (Горпинченко І.І. Динаміка активності ферментів синтезу та перетворення монооксиду азоту в процесі сексуального збудження у нормі та при розладах ерекції *Урологія*. 2002; 4: 79-84).
6. Horpunchenko I.I. Classification of sexual disorders in men / I.I. Gorpinchenko // *Men's Health*. - 2010; №2: pp 84-87. Russian (Горпинченко І.І. Классификация сексуальных расстройств у мужчин / I.I. Горпинченко // *Здоровье мужчины*. - 2010; №2: С. 84-87.
7. Horpunchenko I.I. Choosing the best drug for the treatment of hypertension in men with dysfunction erektilnoy. *Mustectvo likuvannja* 2013; 7: 27-29. Russian (Горпинченко И.И. Выбор оптимального препарата для лечения гипертензии у мужчин с эректильной дисфункцией. *Мистецтво лікування* 2013; 7: 27-29).
8. Wei M. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction 2010; 3: 30-37.
9. Klein R. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in people with long-term IDDM . *J. Diabetes Care* 2006;19: 135-141.
10. Kloner R. Erectile dysfunction and atherosclerosis. *Curr Athewscler Rep* 2002; 4: 39-40.