

# Клінічні протоколи з надання медичної допомоги хворим з еректильною дисфункцією (проект)

**І.І. Горпинченко, М.Г. Романюк**

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

## Епідеміологія/етіологія/патофізіологія

Ерекція – складний фізіологічний феномен, який являє собою складну та скоординовану взаємодію неврологічної, судинної і тканинної складових. Вона включає в себе артеріальну дилатацію, розслаблення гладеньких м'язів, а також активацію корпорального вено-оклюзивного механізму. Еректильна дисфункція (ЕД) визначається як постійна нездатність досягти і підтримувати ерекцію, достатню для забезпечення задовільного сексуального акту. ЕД може впливати на фізичне і психосоціальне здоров'я, значно погіршувати якість життя (ЯЖ) пацієнтів та їхніх партнерів. Існує все більше доказів того, що ЕД може бути раннім проявом захворювань коронарних та периферичних судин. ЕД слід розглядати не лише як питання ЯЖ, але і як потенційний застережливий знак серцево-судинних захворювань (ССЗ).

## Епідеміологія

Епідеміологічні дані довели високу поширеність і захворюваність ЕД по всьому світу. Масачусетське дослідження старіння чоловіків (ММАС) повідомило про загальну поширеність ЕД до 52% чоловіків віком 40–70 років. Питомий показник поширеності мінімальної, помірної та повної ЕД склав 17,2%, 25,2% і 9,6% відповідно. У Кельнському дослідженні чоловіків віком 30–80 років поширеність ЕД склала 19,2% з вираженим зростанням з віком від 2,3% до 53,4%. Показник захворюваності ЕД (нових випадків на 1000 осіб на рік) складав 26 у довгострокових даних з дослідження ММАС і 19,2 (середня тривалість спостереження 4,2 року) – з даних голландського дослідження. У перехресному дослідженні реального життя серед чоловіків, що потребують першої медичної допомоги з приводу початку ЕД, один з чотирьох пацієнтів був молодше 40 років, при цьому майже 50% молодих чоловіків мали важкий ступінь ЕД. Відмінності між цими дослідженнями можна пояснити різницями у методології, у віці, а також соціально-економічним і культурним станом досліджених популяцій.

## Фактори ризику

ЕД має загальні фактори ризику, що модифікуються або не модифікуються із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ): ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія, метаболічний синдром, недостатня фізична активність і куріння. У зв'язку з цим, у чоловіків з легким ступенем ЕД виявляють такі самі фактори ризику, як і у всієї популяції з ЕД. Таким чином, легкий ступінь ЕД є важливим індикатором ризику для основного захворювання. Низка досліджень свідчить, що зміна способу життя і фармакотерапія для серцево-судинних факторів ризику може надати допомогу в поліпшенні статевої функції у чоловіків з ЕД. Проте слід підкреслити, що необхідно більше контролюваних проспективних досліджень для визначення впливу фізичних вправ або інших змін способу життя у профілактиці або лікуванні ЕД.

Епідеміологічні дослідження також надали переконливі докази зв'язку між симптомами нижніх сечових шляхів (СНСШ) / доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) і сексуальної дисфункції незалежно від віку, су-

путніх захворювань та інших факторів способу життя. Дослідження чоловіків літнього віку (MSAM-7), що проводилися у США, Франції, Німеччині, Італії, Нідерландах, Іспанії та Великобританії, систематично досліджували взаємозв'язок між СНМП і сексуальною дисфункцією серед > 12 000 чоловіків віком 50–80 років. З 83% чоловіків, які розповіли про свою сексуальну активність, загальна поширеність СНМП становила 90% при загальній поширеності ЕД у 49% осіб та повній відсутності ерекції у 10% хворих. Крім того, загальна поширеність еякуляторних розладів склала 46%.

## Патофізіологія

Патофізіологія ЕД може бути васкулогенною, нейрогенною, анатомічною, гормональною, індукованою ліками та/або психогенною (табл. 1).

ЕД після радикальної простатектомії, після радіотерапії та після брахітерапії.

Радикальна простатектомія (РП) у будь-якій формі (відкрита, лапароскопічна або роботизована) є процедурою, що широко здійснюється та проводиться пацієнтам з клінічно локалізованим раком передміхурової залози (РПЗ) та очікуваною тривалістю життя, принаймні, 10 років. Ця процедура може призвести до пов'язаних з лікуванням наслідків, що порушують складову якості життя. Цей результат стає все більш важливим з поширенням РПЗ у чоловіків молодого віку. Дослідження показали, що 25–75% чоловіків наявна післяопераційна ЕД. З огляду на зростаючу клінічну значущість роботизованої РП (РАРП), цей тип хірургії стає парадигмою з приводу післяопераційних функціональних результатів. Систематичний огляд засвідчив значну перевагу на користь РАРП у порівнянні з відкритою позадилобковою РП з точки зору рівня потенції протягом 12 міс без істотних відмінностей між лапароскопічною РПЕ і РАРП. Проте потрібно більше контрольованих перспективних досліджень, щоб визначити фактичну перевагу РАРП з боку післяопераційних рівнів ЕД. У цілому вік пацієнта і обсяг операції із можливістю збереження нейроваскулярних пучків є основними факторами у збереженні найкращих показників післяопераційної потенції.

Передопераційна потенція є одним з основних факторів, пов'язаних з відновленням еректильної функції після операції. Пацієнти, що розглядаються для нервозберігальної РП (НЗРП), в ідеалі повинні мати нормальну ерекцію перед операцією. Часові аспекти також мають важливе клінічне значення з точки зору післяопераційного відновлення еректильної функції. Результати досліджень підтверджують, що відновлення післяопераційної еректильної функції може відбутися протягом декількох років після РП (до 48 міс). Крім того, існує думка про те, що терміни проведення післяопераційної терапії (будь-якого типу) слід починати якомога раніше після хірургічної процедури.

ЕД є також загальним ускладненням після зовнішньої променевої терапії та брахітерапії для РПЗ. Механізми, що спричиняють ЕД після опромінення передміхурової залози (ПЗ) включають пошкодження нейроваскулярних пучків, пенільних судин і кавернозної тканини. Альтернативні мето-

**Патофізіологія ЕД**

<b>Васкулогенні</b>
Серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, периферійна васкулопатія тощо)
Цукровий діабет
Гіперліпідемія
Куріння
Великі операції на малому тазу (радикальна простатектомія) або радіотерапія (тазових органів або ретроперитонеуму)
<b>Нейрогенні</b>
<i>Центрального генезу</i>
Дегенеративні порушення (розсіяний склероз, хвороба Паркінсона тощо)
Травма або захворювання спинного мозку
Інсульт
Пухлини центральної нервової системи
<i>Периферійного генезу</i>
Цукровий діабет 1-го та 2-го типів
Хронічна ниркова недостатність
Полінейропатії
Операції (великі операції на малому тазу/ретроперитонеальному просторі, радикальна простатектомія (РП), колоректальна хірургія та ін.)
Уретральна хірургія (стриктури сечівника, уретропластика тощо).
<b>Анатомічні (або структурні)</b>
Гіпоспадії, епіспадії
Мікропеніс
Хвороба Пейроні
Рак статевого члена
Фімоz
<b>Гормональні</b>
Гіпогонадізм
Гіперпролактинемія
Гіпер- або гіпотиреоз
Гіпер- або гіпокортицизм (хвороба Кушинга та ін.)
Пангіпопітуїтаризм та множинні ендокринні порушення
<b>Індуковані ліками</b>
Антигіпертензивні (тіазидні діуретики та ін.)
Антидепресанти (селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, трициклічні)
Антипсихотики (нейролептики та ін.)
Наркотичні
Ліки «для розваг» (алкоголь, героїн, кокаїн, марихуана, метадон, анаболіки та ін.)
<b>Психогенні</b>
Генералізований тип (наприклад, порушення збудливості порушення)
Ситуаційний тип (наприклад, пов'язані із партнером або зі стресами навколо)
<b>Травми</b>
Переломи статевого члена
Переломи таза

ди лікування РПЗ, включаючи кріотерапію та високоінтенсивний сфокусований ультразвук (HIFU), також пов'язані з такими самими або вищими рівнями ЕД, що і хірургічне втручання або променева терапія.

**Класифікація**

ЕД звичайно класифікують в залежності від етіології на органічну, психогенну та змішану. Тим не менше, ця класифікація повинна буди застосована із застереженням, тому що більшість випадків мають змішану етіологію. Саме тому

запропоновано використовувати терміни «первинно органічна» та «первинно психогенна ЕД».

**Діагностика**

*Первинне спілкування*

Первинний огляд та спілкування необхідно проводити з пацієнтами та, за можливості, з їхніми партнерками. У цьому контексті, аналізуючи повну медичну історію можна виявити одне з багатьох поширених захворювань, пов'язаних з ЕД. Важливо створити невимушену атмосферу під час збору

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

### Зведені дані ступенів достовірності епідеміології/етиології/патофізіології ЕД

Показник	Рівень достовірності
ЕД є широко розповсюдженою проблемою	2b
ЕД має такі самі фактори ризику, як і ССЗ	2b
Зміна способу життя (регулярні вправи та зниження індексу маси тіла) може покращити еректильну функцію	1b
ЕД є симптомом, а не захворюванням. Деякі пацієнти можуть бути недостатньо обстежені або проліковані від супутнього захворювання або стану, які можуть викликати ЕД	4
ЕД часто виникає після РП, незалежно від того, яку техніку використовували	2b
ЕД часто виникає після зовнішньої радіотерапії та брахітерапії	2b
ЕД часто виникає після кріотерапії та HIFU	2b

анамнезу. Це дозволить задавати питання з приводу еректильної функції та інші аспекти сексуального анамнезу; пояснити діагноз і терапевтичний підхід до пацієнта та його партнерки. На мал. 1 наведено мінімальний діагностичний алгоритм під час роботи з пацієнтами з ЕД.

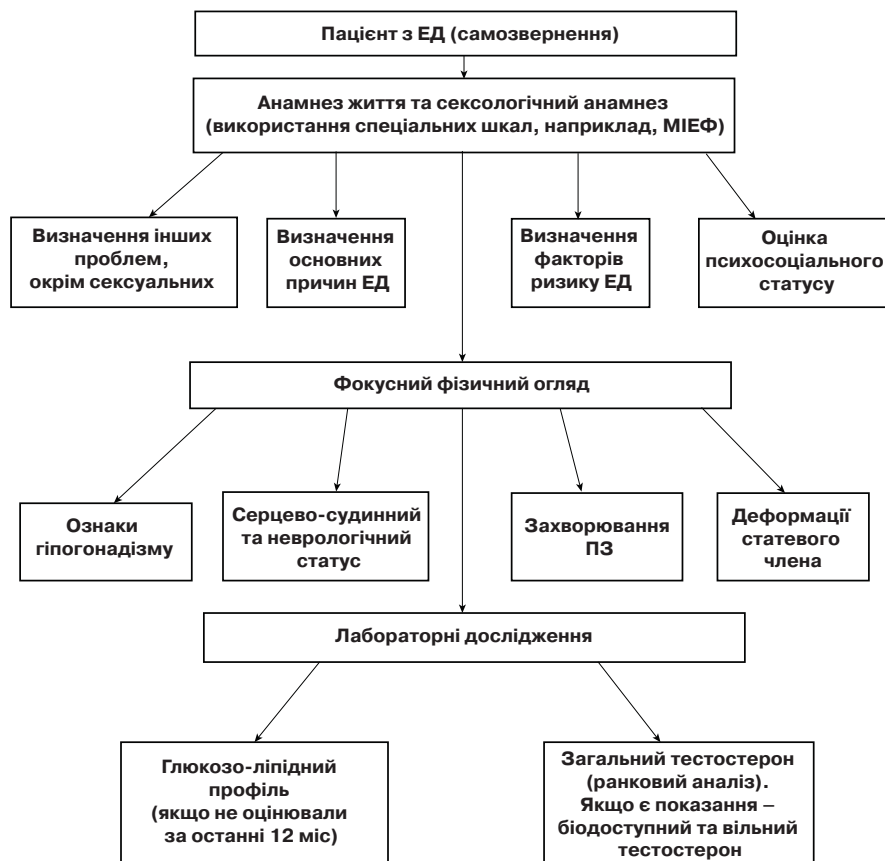
#### Сексологічний анамнез

Сексологічний анамнез повинен включати в себе інформацію про сексуальну орієнтацію, попередні та поточні сексуальні стосунки, поточний емоційний стан, початок та тривалість проблем з ерекцією, а також про попередні консультації та лікування. Стан сексуального здоров'я партнера (ів) (якщо такі є) також може бути корисним.

Необхідно отримати детальний опис твердості та тривалості спонтанних ранкових та сексуально-стимульованих ерекцій і проблем, пов'язаних із сексуальним бажанням, збудженням, еякуляцією та оргазмом. Підтверджені психометричні опитувальники, такі, як Міжнародний індекс еректильної функції (МІЕФ) або його коротка версія Опиту-

вальників сексуального здоров'я для чоловіків (SHIM) допомагають оцінити різні функціональні домени статевої функції (тобто сексуальне бажання, еректильна функція, оргазмічна функція, статевий акт та загальне задоволення), а також потенційний вплив конкретного методу лікування.

Психометричний аналіз також підтримує використання шкали твердості ерекції для оцінювання пенільної жорсткості на практиці і в клінічних дослідженнях. У випадках клінічної депресії, використання шкали з двома питаннями щодо депресії рекомендується у повсякденній клінічній практиці: «Минулого місяця вас часто турбували відчуття падіння настрою, депресії або безнадійності? Минулого місяця вас часто турбувало зниження інтересу або задоволення під час виконання чогось?». Пацієнти завжди повинні бути обстежені на наявність симптомів можливого гіпогонадизму (= дефіцит тестостерону), у тому числі зниження енергійності, лібідо, втоми, і когнітивних порушень, а також на наявність СНМП. Для цієї конкретної мети може бути використаний опитувальник IPSS.



Мал. 1. Мінімальний діагностичний алгоритм у пацієнтів з ЕД

Розподілення ризику ССЗ (на основі Принстонського консенсусу)

Категорія низького ризику	Категорія середнього ризику	Категорія високого ризику
Асимптоматична, <3 факторів ризику ССЗ (виключаючи стать)	≥3 факторів ризику ССЗ (виключаючи стать)	Важкі аритмії
Легка, стабільна стенокардія (оцінена та/або вже лікована)	Помірна, стабільна стенокардія	Нестабільна стенокардія
Неускладнений інфаркт міокарда в анамнезі	Нещодавній інфаркт міокарда (2-6 тиж)	Свіжий інфаркт міокарда (менше 2 тиж)
Після успішної коронарної реваскуляризації	Несерцеві ускладнення атеросклерозу (наприклад, інсульт)	Гіпертрофічна обструктивна та інші форми кардіоміопатій
Контрольована гіпертензія		Неконтрольована гіпертензія
Легка хвороба судин		Середня-важка хвороба судин

**Фізичний огляд**

Кожному пацієнту має бути проведений медичний огляд сечостатевої, ендокринної, судинної і неврологічної систем. Фізичне обстеження може виявити несподівані діагнози: хворобу Пейроні, передракові або злоякісні генітальні ураження, збільшення ПЗ або неоднорідність/вузловість, ознаки і симптоми гіпогонадизму (невеликі яєчка, недорозвинення вторинних статевих ознак тощо). Артеріальний тиск і частота серцевих скорочень повинні бути вимірянні, якщо вони не вимірювалися протягом останніх 3–6 міс.

**Лабораторні дослідження**

Лабораторні випробування повинні бути адаптовані до скарг пацієнта і факторів ризику. Пацієнти можуть потребувати визначення глюкози крові натще або HbA1c і ліпідний профіль, якщо вони останнім часом не були оцінені. Гормональні тести включають визначення вранці загального тестостерону. Іноді необхідно знати показники біодоступного або вільного тестостерону для підтвердження вимірювання загального тестостерону. Проте поріг тестостерону для підтримання ерекції невеликий і ЕД, як правило, є симптомом більш серйозних випадків гіпогонадизму. Для рівнів >8 нмоль/л співвідношення між циркулюючим тестостероном і сексуальною функцією дуже низька. Додаткові лабораторні тести можуть

бути розглянуті в окремих пацієнтів (наприклад, визначення простатоспецифічного антигену (ПСА), пролактину і лютеїнізуючого гормону. Незважаючи на те, що фізичне обстеження та лабораторна діагностика більшості чоловіків з ЕД не можуть виявити точний діагноз, сьогодні це може допомогти виявити певні коморбідності, тому не повинні бути проігноровані.

**Серцево-судинна система та сексуальна активність: ризик для пацієнтів**

Пацієнти, які звертаються за допомогою з приводу сексуальної дисфункції, мають високу поширеність ССЗ. Епідеміологічні дослідження підкреслюють зв'язок між серцево-судинними і метаболічними факторами ризику та сексуальною дисфункцією як для чоловіків, так і для жінок. У цілому, ЕД може поліпшити чутливість скринінгу для безсимптомного перебігу ССЗ у чоловіків з цукровим діабетом. ЕД значно збільшує ризик ССЗ, ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, що залежить від традиційних серцево-судинних факторів ризику.

Рекомендації ЕАУ з діагностики та лікування чоловіків з ЕД були взяті з раніше опублікованих рекомендацій з Принстонського консенсусу конференцій з питань сексуальної дисфункції і серцевого ризику. Принстонський консенсус (Група експертів) конференції присвячений оптимізації сексуальної функції і збереженню здоров'я серцево-судинної системи.

Таблиця 3

Показання для специфічних діагностичних тестів

Первинна ЕД (не викликана органічним захворюванням або психогенним порушенням)
Пацієнти молодого віку з травмою таза чи промежини в анамнезі, яким могла б допомогти судинна хірургія
Пацієнти з пенільними деформаціями, які можуть потребувати хірургічної корекції (наприклад, хвороба Пейроні, вроджена девіація)
Пацієнти з комплексними психіатричними та психосексуальними порушеннями
Пацієнти з комплексними ендокринними патологіями
Спеціальні тести можуть бути проведені за проханням пацієнта та його партнера
Інші причини (наприклад, імплантація пенільних протезів для документування важкого стану ЕД, зловживання сексом)

Таблиця 4

Специфічні діагностичні тести

Нічна тумесценція та ригідність за допомогою Rigiscan
Дослідження судин:
– ін'єкції вазоактивних препаратів інтракавернозно
– динамічна дуплексна доплерографія статевого члена
– кавернозографія
– артеріографія внутрішньої срамної артерії
Неврологічні дослідження (наприклад, латентний час бульбокавернозного рефлексу тощо)
Ендокринологічні дослідження
Спеціалізована психодіагностична оцінка

## АКТУАЛЬНІ ТЕМИ

### Рекомендації щодо діагностики ЕД та рівень їхньої достовірності

Рекомендації	Рівень достовірності
Проводьте повне опитування та вивчення анамнезу хвороби та життя кожного пацієнта	3
Використовуйте затверджені опитувальники, пов'язані з ЕД для оцінювання усіх доменів сексуальної функції та ефекту кожного виду специфічної терапії	3
При первинному контакті з пацієнтом використовуйте фізичний огляд пацієнта з ЕД для визначення можливих медичних станів, пов'язаних з ЕД	4
Оцінюйте усі лабораторні тести, що включають рівень глюкози, загальний рівень тестостерону та інше для визначення та лікування будь-яких зворотних факторів ризику та/або звичок, які можуть бути скориговані	4
Додавайте специфічні діагностичні тести під час первинного оцінюванні тільки за наявності умов, що наведені у табл. 3	4

Пацієнти з ЕД можуть бути розділені на три категорії ризику ССЗ, які можуть бути використані в якості основи для алгоритму оброблення для ініціювання або відновлення сексуальної активності (табл. 2). Також для клініциста можливо оцінювати ризик сексуальної активності у більшості хворих в залежності від їхнього рівня толерантності до фізичного навантаження, що може бути визначено при зборі анамнезу пацієнта.

#### Спеціалізовані діагностичні тести

Більшість пацієнтів з ЕД можуть бути повністю обстежені у кабінеті сексолога, але певна частина може потребувати специфічних діагностичних тестів (табл. 3 та 4).

#### Тестування нічної пенільної тумесценції та ригідності

Нічні пенільні тумесценції та ригідність мають бути оцінені у дві різні ночі. Функціональний еректильний механізм позначається при настанні ерекції, принаймні на 60% жорсткості, що триває протягом >10 хв.

#### Тест з інтракавернозною ін'єкцією

Даний тест дає обмежену інформацію про стан статевго члена. Позитивний тест являє собою жорстку еректильну відповідь (неможливо зігнути пеніс), яка з'являється протягом 10 хв після інтракавернозної ін'єкції і триває протягом 30 хв. Проте тест не дає бажаних результатів, як діагностична процедура, тому за клінічної необхідності має бути проведена дуплексна доплерографія статевого члена.

#### Дуплексна доплерографія статевого члена

Пікова систолічна швидкість >30 см/с, кінцева діастолічна швидкість <3 см/с, індекс резистентності >0,8, як правило, вважаються нормальними показниками. Подальше дослідження судин непотрібне, якщо показники доплерографії нормальні.

#### Артеріографія та динамічна інфузійна кавернозометрія або кавернозографія

Артеріографія і динамічна інфузійна кавернозометрія або кавернозографія повинні виконуватися тільки у пацієнтів, яким може бути призначена судинна реконструктивна хірургія.

#### Психіатричне оцінювання

Якщо за клінічними показниками у хворих винайдені психічні розлади, слід звертатися до психіатра. У пацієнтів молодого віку (<40 років) з довгостроковою первинною ЕД психіатричне обстеження може бути корисним перед перервіркою органічних порушень.

#### Пенільні аномалії

Хірургічна корекція може бути призначена пацієнтам з ЕД і аномаліями статевого члена (наприклад, гіпоспадії, вроджена кривизна статевого члена або хвороба Пейрони із збереженою жорсткістю члена).

#### Поінформованість пацієнта, консультації та направлення

Консультація з пацієнтом повинна включати в себе обговорення очікувань і потреб пацієнта та його сексуального партнера. Необхідно також розглядати розуміння пацієнтом і партнером ЕД і результатів діагностичних тестів, а також забезпечити раціональний вибір варіантів лікування. Поінформованість пацієнта та його партнерки є невід'ємною частиною ведення ЕД.

#### Лікування

##### Види терапії

ЕД може бути пов'язана з факторами ризику, які можна модифікувати, включаючи стиль життя або зв'язок із препаратами. Ці фактори можуть бути модифіковані або до лікування, або під час специфічних методів лікування. Окрім цього, ЕД може бути пов'язана із супутніми захворюваннями (наприклад, ендокринні розлади і порушення обміну речовин – цукровий діабет; деякі серцево-судинні проблеми – гіпертонічна хвороба), які завжди мають бути проконтрольовані в якості першого етапу лікування ЕД. Як правило, ЕД можна успішно лікувати сучасними засобами лікування, але її не можна поки що повністю вилікувати. Виняток становлять лише психогенна ЕД, посттравматична артеріогенна ЕД у пацієнтів молодого віку, гормональні причини (наприклад, гіпогонадизм і гіперпролактинемія), які потенційно можуть бути вилікувані за допомогою специфічного лікування. Більшість чоловіків з ЕД отримують терапію, яка не є специфічною. Це призводить до структурованої стратегії лікування, яка залежить від ефективності, безпеки, інвазивності, вартості, а також переваги пацієнта. У зв'язку з цим, діалог лікар–пацієнт (партнер) має важливе значення під час лікування ЕД. Оцінювання варіантів лікування повинно бути адаптованим відповідно до задоволеності пацієнта і партнера, чинників якості життя, а також безпеки і ефективності лікування. Алгоритм лікування ЕД наведено на мал. 2.

#### Зміна стилю життя з модифікацією супутніх факторів ризику розвитку ЕД

Основна робота з пацієнтом повинна стосуватися зворотних факторів ризику розвитку ЕД. Зміни способу життя і модифікації факторів ризику повинні передувати або супроводжувати будь-яке медикаментозне лікування. Основні клінічні потенційні вигоди від зміни способу життя можуть бути отримані у чоловіків із конкретними супутніми захворюваннями серцево-судинної системи або метаболічними розладами, такими, як діабет або гіпертонічна хвороба.

#### Еректильна дисфункція після радикальної простатектомії

Використання проеректильних препаратів після РП має важливе значення для досягнення нормальної післяопераційної еректильної функції. Кілька досліджень довели

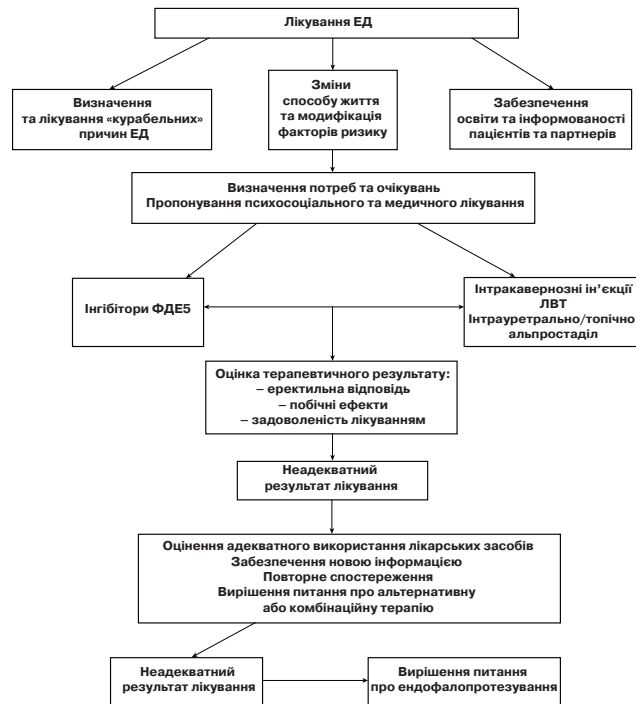


більш високі рівні відновлення еректильної функції після РП у пацієнтів, які отримують будь-який лікарський препарат (терапевтично або профілактично) для ЕД. Раннє лікування еректильної функції у порівнянні з відстроченим лікуванням позитивно впливає на час відновлення потенції. Сучасний терапевтичний арсенал наведено на мал. 3.

У лікуванні пост-РП ЕД відбулася революція з появою інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (ІФДЕ-5) з їхньою ефективністю, простотою використання, добрим перенесенням, відмінною безпекою та позитивним впливом на якість життя. Слід підкреслити, що після РП пацієнти з ЕД погано реагують на ІФДЕ-5. Проте ІФДЕ-5 є препаратами першої лінії терапії у пацієнтів, які перенесли нервово-зберігальну (НЗ) операцію незалежно від використаної хірургічної техніки. Низка клінічних параметрів були визначені в якості потенційних предикторів ефективності ІФДЕ-5 у чоловіків, які перенесли РП. Вік пацієнта та якість НЗ техніки є ключовими факторами у збереженні післяопераційної еректильної функції. Частота відповіді на силденафіл під час лікування ЕД після РП в різних дослідженнях варіюється у діапазоні 35–75% серед тих, кому було зроблено НЗРП, і від 0% до 15% серед тих, кому виконано не-НЗРП. Раннє використання високих доз силденафілу після РП пов'язане із збереженням гладких м'язів у кавернозних тілах. Вживання силденафілу щодня також призводить до кращого повернення спонтанних ерекцій після РП у порівнянні з плацебо після двобічних НЗРП у пацієнтів, які мали нормальну потенцію до операції.

Ефективність тадалафілу і варденафілу в якості лікування за потребою була оцінена під час пост-РП ЕД. Велике багаточентрове дослідження в Європі і США вивчало тадалафіл у пацієнтів з ЕД після двосторонньої НЗ операції. Еректильна функція покращилася у 71% пацієнтів, які отримували 20 мг тадалафілу у порівнянні з 24% пацієнтів, які отримували плацебо, у той час як кількість успішних спроб статевого акту склала 52% з 20 мг тадалафілу проти 26% – з плацебо. Аналогічним чином варденафіл був протестований у пацієнтів з ЕД після НЗРП у рандомізованому багаточентровому плацебо-контрольованому дослідженні у Північній Америці. Після двосторонньої НЗРП еректильна функція покращилася на 71% і 60% при 10 мг і 20 мг варденафілу відповідно. Розширений аналіз тієї самої когорти пацієнтів довів перевагу варденафілу у порівнянні з плацебо з точки зору задоволення статевим актом, твердості ерекції, оргазмічної функції та загального задоволення сексуальним життям. Крім того, рандомізоване подвійне сліпе дослідження серед чоловіків <68 років та з нормальною передопераційною еректильною функцією, які перенесли НЗРП у 50 центрах з дев'яти європейських країн і Канади, порівнювало тадалафіл один раз на добу із плацебо. Тадалафіл був найбільш ефективним лікарським засобом, що покращує еректильну функцію у чоловіків з ЕД після НЗРП. Ці дані свідчать про потенційну роль тадалафілу один раз на добу за умови застосування в ранні терміни після операції, у сприянні відновленню післяопераційної еректильної функції і, можливо, у захисті від структурних змін пенільних тканин. Крім того, використання тадалафілу один раз на добу може значно скоротити час для відновлення еректильної функції після НЗРП у порівнянні з плацебо.

Рандомізоване подвійне сліпе багаточентрове в паралельних групах дослідження у 87 центрах по всій Європі, Канаді, Південній Африці та США порівнювало вживання варденафілу за потребою та щоденно на ніч у чоловіків з ЕД після двосторонньої НЗРП. У пацієнтів, у яких передопераційна еректильна функція була >26 (за шкалою МІЕФ), варденафіл був ефективний при використанні на вимогу. Подвійне сліпе плацебо-контрольоване в паралельних групах дослідження серед 298 пацієнтів з ЕД після двосторонньої НЗРП рандомізувало пацієнтів на вживання 100 мг або 200 мг аванафілу або плацебо (за 30 хв до сексуальної активності) протягом



Мал. 2. Алгоритм лікування ЕД

12 тиж. Результати дослідження довели достовірну зміну середнього показника МІЕФ (домена еректильної функції) на фоні 100 мг і 200 мг аванафілу у порівнянні з плацебо ( $p < 0,01$ ). Після вживання аванафілу 36,4% (28 з 77) сексуальних спроб через 15 хв або менше були успішними у порівнянні з 4,5% (2 з 44) у групі плацебо ( $p < 0,01$ ).

Історично склалося, що варіанти лікування післяопераційної ЕД включали інтракавернозні ін'єкції, уретральні мікросуппозиторії, пристрої для вакуумної терапії і імплантати статевого члена. Інтракавернозні ін'єкції і імплантати статевого члена і зараз пропонуються в якості другої і третьої лінії процедур, відповідно, коли пероральні ІФДЕ-5 належним чином не діють або протипоказані для післяопераційних пацієнтів.

### Причини ЕД, які потенційно можуть бути вилікувані терапевтичним підходом

#### Гормональні причини

Рекомендації ендокринолога можуть бути корисними для лікування пацієнтів з гормональними порушеннями. Дефіцит тестостерону є або результатом первинної тестикулярної недостатності, або вторинним, пов'язаним із гіпоталамічними чи гіпофізарними причинами (наприклад, функціональна пухлина гіпофіза, що призводить до гіперпролактинемії). За наявності клінічних показань, ефективною є замісна терапія тестостероном (ЗТТ) (внутрішньом'язова, оральна або трансдермальна), але її слід використовувати тільки після того, як будуть виключені інші ендокринологічні причини тестикулярної недостатності. Перед початком ЗТТ необхідно провести пальцеве ректальне дослідження, тест ПСА у сироватці крові, гематокрит, печінкові проби та ліпідний профіль. Пацієнти, яким проводиться ЗТТ, повинні бути проконтрольовані щодо клінічної відповіді, підвищення гематокриту та розвитку печінкової або простатичних захворювань. ЗТТ є дискусійним питанням у чоловіків з РПЗ в анамнезі.

Оскільки існують обмежені дані, що ЗТТ може підвищувати ризик рецидиву або прогресії РПЗ, вона протипоказана пацієнтам з непролікованим РПЗ. ЗТТ також протипоказана хворим із нестабільною ІХС. З іншого боку, роль тестостерону

Таблиця 5

**Дані ключових фармакокінетичних параметрів для чотирьох ІФДЕ-5, рекомендованих ЕМА для лікування ЕД\***

Параметр	Силденафіл, 100 мг	Тадалафіл, 20 мг	Варденафіл, 20 мг	Аванафіл, 200 мг
C <sub>max</sub>	560 мкг/л	378 мкг/л	18,7 мкг/л	5,2 мкг/л
T <sub>max</sub> (медіана)	0,8-1 год	2 год	0,9 год	0,5-0,75 год
T <sub>1/2</sub>	2,6-3,7 год	17,5 год	3,9 год	6-17 год
AUC	1685 мкг*год/л	8066 мкг*год/л	56,8 мкг*год/л	11,6 мкг*год/л
Зв'язування з протеїном	96%	94%	94%	99%
Біодоступність	41%	НВ	15%	8-10%

Примітки: \* – натще, максимальна рекомендована доза; C<sub>max</sub> – максимальна концентрація; T<sub>max</sub> – час досягання максимальної концентрації у плазмі; T<sub>1/2</sub> – період напіввиведення з плазми; AUC – площа під кривою, або крива сироваткової концентрації.

Таблиця 6

**Найпоширеніші побічні ефекти чотирьох ІФДЕ-5, рекомендованих ЕМА для лікування ЕД, %**

Побічний ефект	Силденафіл	Тадалафіл	Варденафіл	Аванафіл
Головний біль	12,8	14,5	16	9,3
Приливи крові	10,4	4,1	12	3,7
Диспепсія	4,6	12,3	4	рідко
Закладеність носа	1,1	4,3	10	1,9
Запаморочення	1,2	2,3	2	0,6
Порушення зору	1,9		<2	немає
Біль у спині		6,5		<2
Міалгія		5,7		<2

в роботі серцево-судинної системи є спірною. Клінічні випробування, що досліджували ЗТТ, були недостатньо потужні, щоб забезпечити остаточне та недвозначне підтвердження несприятливого впливу її на серцево-судинну систему. Існуючі рекомендації від Ендокринологічного суспільства не дають жодних пояснень щодо того, чи слід проводити скринінг пацієнтів із захворюваннями серця щодо гіпогонадизму та не рекомендують замісної терапії пацієнтам із захворюваннями серця з метою покращення показника виживання. Проте недавній мета-аналіз усіх плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) щодо впливу ЗТТ на серцево-судинну патологію, не знайшов причинний зв'язок між ЗТТ та побічними ефектами з боку серцево-судинної системи.

**Посттравматична артеріогенна ЕД у молодих пацієнтів**

У пацієнтів молодого віку з травмою таза або промежини хірургічна ревазуляризація статевого члена має тривалий показник успіху (60–70%). Ураження має бути підтверджено пенільною фармако-артеріографією. Корпоральна вено-оклюзивна дисфункція є протипоказанням до ревазуляризації та повинна бути виключена за допомогою динамічної інфузійної кавернозометрії або кавернозографії. Судинна хірургія для вено-оклюзивної дисфункції більше не рекомендується через незначні результати.

**Психосексуальне консультування і терапія**

Для пацієнтів з вираженими психологічними проблемами психосексуальну терапію можна проводити самостійно або з іншими терапевтичними методами. Психосексуальна терапія вимагає постійного тривалого нагляду та має різноманітні результати.

**ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ**

**Пероральна фармакотерапія**

ФДЕ-5 гідролізує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) у кавернозній тканині. Інгібування ФДЕ-5 призводить до розслаблення гладком'язової тканини із збільшенням артеріального

потoku крові, що спричинює стиснення субтунікальних венозних сплетінь з подальшою ерекцією статевого члена. Чотири потужні селективні ІФДЕ-5 були схвалені Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) для лікування ЕД. Вони не є ініціаторами ерекції і вимагають сексуальної стимуляції, щоб полегшити ерекцію. Ефективність визначається як ерекція з жорсткістю, достатньої для проникнення.

**Силденафіл**

Виробництво силденафілу почалося у 1998 році. Це був перший ІФДЕ-5 на фармацевтичному ринку. Силденафіл застосовують у дозах 25, 50 і 100 мг. Рекомендована початкова доза становить 50 мг, яку згодом адаптують відповідно до реакції пацієнта та побічних ефектів. Силденафіл починає діяти через 30–60 хв після введення. Його ефективність знижується після важкої та жирної їжі через затримку з поглинанням. Ефективність може підтримуватися протягом 12 год. Фармакокінетичні властивості силденафілу наведені у табл. 5. Побічні ефекти (табл. 6), як правило, носять м'який характер і самообмежуються при постійному використанні. Через 24 тиж у дослідженні співвідношення дозування та реакції на препарат, поліпшення ерекції було зареєстровано у 56%, 77% і 84% пацієнтів з ЕД, що засосовували 25, 50 і 100 мг силденафілу відповідно, у порівнянні з 25% чоловіків, що приймали плацебо. Силденафіл значно покращив показники пацієнтів за шкалами МІЕФ, SEP2, SEP3 і за загальним оцінювальним опитувальником (GAQ), а також покращив задоволеність лікуванням. Ефективність силденафілу була успішно встановлена майже в кожній підгрупі пацієнтів з ЕД. Останнім часом з'явилася таблетка силденафілу цитрата у дозі 50 мг, що розкладається перорально (ODT). Це особливо підходить пацієнтам, які зазнають труднощів при ковтанні твердих лікарських форм.

**Тадалафіл**

Тадалафіл був ліцензований для лікування ЕД у лютому 2003 року. Він починає діяти через 30 хв після введення, з максимальною ефективністю – приблизно через 2 год. Ефективність зберігається до 36 год і не залежить від прийому їжі.

Його застосовують на вимогу в дозах 10 і 20 мг, а також альтернативною щоденною дозою до 5 мг. Рекомендованою початковою дозою для вживання на вимогу є 10 мг, яку згодом адаптують відповідно до реакції пацієнта та побічних ефектів. Фармакокінетичні дані тадалафілу представлені у табл. 5. Побічні ефекти (табл. 6), як правило, мають м'який характер і самообмежуються при постійному використанні. У премаркетингових дослідженнях після 12 тиж лікування і в дослідженні доза–реакція, поліпшення ерекції було зареєстровано у 67% і 81% пацієнтів, що застосовували 10 і 20 мг тадалафілу відповідно, у порівнянні з 35% чоловіків у групі плацебо–контроль. Тадалафіл значно поліпшив показники пацієнта за шкалами МІЕФ, SEP2, SEP3 і GAQ. Ефективність була підтверджена в постмаркетингових дослідженнях. Ефективність тадалафілу майже в кожній підгрупі пацієнтів з ЕД, у тому числі у підгрупах, що важко піддаються лікуванню (наприклад, цукровий діабет), була успішно встановлена. Загальний рівень доказовості та ступеня рекомендації – Рівень 1 Клас А. Щоденне вживання тадалафілу також рекомендоване для лікування СНМП, пов'язаних із доброякісною гіперплазією ПЗ. Таким чином, препарат можна використовувати пацієнтам з комбінацією ЕД та СНМП.

### Варденафіл

Варденафіл став комерційно доступним у березні 2003 року. Дія препарату спостерігається через 30 хв після введення. Його ефект зменшується від важкої, жирної їжі (>57% жиру). Дозування 5, 10 і 20 мг були схвалені для лікування ЕД на вимогу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг і повинна бути адаптована відповідно до відповіді пацієнта і побічних ефектів. Фармакокінетичні дані варденафіла представлені у табл. 5. Побічні ефекти (табл. 6), як правило, носять м'який характер і самообмежуються після постійного використання. Після 12 тиж у дослідженні доза–реакція, поліпшення ерекції було зареєстровано у 66%, 76% і 80% пацієнтів з ЕД, що застосовували 5, 10 і 20 мг варденафілу відповідно, у порівнянні з 30% чоловіків, що приймають плацебо. Варденафіл значно покращив показники пацієнта за шкалами МІЕФ, SEP2, SEP3 і GAQ та шкалою задоволеності лікуванням. Його ефективність була підтверджена у постмаркетингових дослідженнях, доведена майже в кожній підгрупі пацієнтів з ЕД, у тому числі у групах, що важко піддаються лікуванню (наприклад, хворі із цукровим діабетом). Загальний рівень доказів і ступеня рекомендації – Рівень 1 Клас А. Нещодавно був випущений варденафіл ОДТ. Розчинна таблетка має переваги перед рецептурою з плівковим покриттям і може краще переноситися пацієнтами. Абсорбція не пов'язана з прийомом їжі, і ця форма має кращу біологічну доступність у порівнянні з таблетками під плівкою. Ефективність варденафіла ОДТ була продемонстрована в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях і, схоже, не відрізняється від звичайної формули.

### Аванафіл

Аванафіл є високо селективним ІФДЕ-5, який став комерційно доступним у 2013 році. Аванафіл має високий коефіцієнт інгібіції ФДЕ-5 у порівнянні з іншими підтипами ФДЕ, що дозволяє успішно використовувати препарат для лікування ЕД при зведенні до мінімуму негативних наслідків. Дозування 50, 100 і 200 мг були схвалені для лікування ЕД за потребою. Рекомендована початкова доза становить 100 мг, що застосовується в разі потреби приблизно за 15–30 хв до сексуальної активності, та дозування може бути адаптована відповідно до ефективності і переносимості пацієнтами. У загальній популяції пацієнтів з ЕД середній відсоток спроб, що завершилися успішним статевим актом, становив приблизно 47%, 58% і 59% для груп 50 мг, 100 мг і 200 мг аванафілу відповідно, у порівнянні з приблизно 28% для плацебо. Дані сексуальних спроб, що відбулися протягом 15 хв після введення дози

підтвердили успішні спроби у 64%, 67% і 71% випадках з 50, 100 і 200 мг аванафілу відповідно. Максимальна рекомендована частота прийому становить один раз на день. Коригування дози слід проводити відповідно до функції нирок, печінки, віку та статі. Фармакокінетичні дані для аванафіла представлені у табл. 5. Побічні ефекти, як правило, носять м'який характер (табл. 6). Дані парного мета-аналізу наявних досліджень припустили, що аванафіл значно покращує показники пацієнта за шкалами МІЕФ, SEP2, SEP3 і GAQ з очевидним взаємозв'язком доза–реакція. Вживання препарату з їжею може затримати початок ефекту у порівнянні із застосуванням у голодному стані. Аванафіл може прийматися як з їжею, так і без неї. Ефективність аванафілу в багатьох групах пацієнтів з ЕД, у тому числі тих, що важко піддаються лікуванню (наприклад, хворі із цукровим діабетом), була успішно встановлена. Загальний рівень доказовості і ступінь рекомендації Рівень 1 Клас А.

### Вибір або перевага між різними ІФДЕ-5

На сьогодні відсутні дані з подвійних або потрійних сліпих багатоцентрових досліджень, які порівнюють ефективність і/або переваги для пацієнта для силденафілу, тадалафілу, варденафілу і аванафілу. Вибір препарату залежить від частоти статевих актів (випадкового використання або постійної терапії, 3–4 рази на тиждень) і особистого досвіду пацієнта. Пацієнти повинні знати, чи є даний препарат короткої або тривалої дії, його можливі недоліки, і як його використовувати.

### Безперервне використання ІФДЕ-5

Дослідження на тваринах показали, що постійне вживання ІФДЕ-5 значно покращує та запобігає змінам інтракавернозних тканин, пов'язаним із віком, діабетом або хірургічним ушкодженням. Таких даних не існує для людської популяції. Щодо організму людини, було клінічно показано, що лікування чоловіків зі скаргами на ЕД різного ступеня тяжкості тадалафілом по 5 мг один раз на день добре переноситься і є ефективним. У 2007 році тадалафіл по 2,5 і 5 мг були схвалені ЕМА для щоденного лікування ЕД: щоденне одноразове вживання 2,5 мг або 5 мг тадалафілу можна вважати добрим варіантом на основі вибору пацієнта і судженні лікаря. У таких пацієнтів рекомендована доза становить 5 мг, які треба вживати один раз на день приблизно у той самий час. У цілому, тадалафіл 5 мг один раз на день являє собою альтернативу прийому на вимогу тадалафілу для пар, які вважають за краще спонтанні, а не регулярні сексуальні стосунки, або коли передбачаються часті статеві акти, з тою перевагою, що прийом препарату та сексуальна активність більше не пов'язані в часі між собою. Доцільність безперервного використання щоденного режиму слід періодично переоцінювати. Безперервне дозування також може бути використане у пацієнтів із коморбідними СНМП та ЕД.

### Питання безпеки ІФДЕ-5

#### Безпека з боку серцево-судинної системи

Клінічні результати випробувань для чотирьох ІФДЕ-5 і постмаркетингові дані дослідження силденафілу, тадалафілу і варденафілу не продемонстрували збільшення частоти розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів, які отримують ІФДЕ-5. Жоден з ІФДЕ-5 не мав негативного впливу під час навантажувального тестування у чоловіків зі стабільною стенокардією. Регулярне вживання або вживання на вимогу добре переноситься зі схожим профілем безпеки.

Усі ІФДЕ-5 протипоказані хворим:

- з інфарктом міокарда, інсультом або аритмією, що загрожує життю протягом останніх 6 міс;
- з гіпотонією спокою (артеріальний тиск <90/50 мм рт.ст.) або гіпертонією (артеріальний тиск > 170/100 мм рт.ст.);
- з нестабільною стенокардією, стенокардією під час статевого акту або із застійною серцевою недостатністю, що віднесені до категорії Нью-Йоркської кардіологічної асоціації класу IV.



### Нітрати протипоказані з ІФДЕ-5

Абсолютним протипоказанням вживання ІФДЕ-5 є використання будь-якої форми органічних нітратів (наприклад, нітрогліцерин, ізосорбиду мононітрат і ізосорбиду динітрат) або донатори окису азоту (NO) (наприклад, інші препарати нітратів, які використовуються для лікування стенокардії, а також аміл нітрит або аміл нітрат («Попперс», використовують як легкий наркотик). Вони призводять до накопичення цГМФ і непередбачуваних падінь артеріального тиску і симптомів гіпотонії. Тривалість взаємодії органічних нітратів та ІФДЕ-5 залежить від того, які саме препарати використовуються. Якщо пацієнт вживає ІФДЕ-5, та у нього розвивається біль у грудях, нітрогліцерин повинен бути відмінений протягом принаймні 24 год. Якщо був використаний силденафіл (і варденафіл), період напіврозпаду яких 4 год. Щонайменше 48 год, якщо був використаний тадалафіл (період напіврозпаду – 17,5 год). Протягом не менше 12 год, якщо був використаний аванафіл (період напіврозпаду – 6–17 год).

### Антигіпертензивні препарати

Комбіноване вживання ІФДЕ-5 та антигіпертензивних засобів (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів ангіотензинових рецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, діуретиків) може призводити до невеликого сумарного ефекту із зниженням артеріального тиску. У цілому, несприятливі ефекти із ІФДЕ-5 не погіршуються на тлі антигіпертензивних ліків, навіть якщо пацієнт приймає кілька антигіпертензивних засобів.

### Взаємодія з $\alpha$ -блокаторами

Усі ІФДЕ-5 мають певну взаємодію з  $\alpha$ -блокаторами, що за певних умов може призвести до ортостатичної гіпотензії.

- Інструкція силденафілу повідомляє, що 50 мг або 100 мг силденафілу слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які вживають  $\alpha$ -блокатор (особливо доксазозин). Гіпотензія, швидше за все, відбувається протягом 4 год після застосування  $\alpha$ -блокатора. Рекомендується використовувати початкову дозу 25 мг.

- Супутнє лікування варденафілом слід починати тільки тоді, коли стан пацієнта був стабілізований терапією  $\alpha$ -блокаторами. Спільне уведення варденафілу з тамсулозином не пов'язане з клінічно вираженою гіпотонією.

- Комбінація тадалафілу та доксазозину не рекомендується.

- Інструкція аванафілу повідомляє, що пацієнти повинні бути стабільними на терапії  $\alpha$ -блокаторами до початку прийому аванафіла. У цих хворих аванафіл слід починати з найнижчої дози 50 мг. І навпаки, у тих пацієнтів, які вже приймають оптимізовані дози аванафіла, застосування  $\alpha$ -блокаторів слід починати з найнижчої дози.

### Корекція дозування

Препарати, які інгібують метаболічний шлях CYP3A4, будуть перешкоджати метаболічному розпаду ІФДЕ-5, підвищуючи тим самим рівень їхнього вмісту у крові (серед них кетоконазол, ритонавір, атазанавір, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, нефазодон, нелфінавір, саквінавір та телітроміцин). Таким чином, більш необхідні більш низькі дози. Проте інші препарати, такі, як рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн і карбамазепін можуть індукувати шлях CYP3A4 і посилювати розпад ІФДЕ-5, тому необхідні більш високі дози. Важка ниркова або печінкова недостатність може потребувати корекції дози або попередження пацієнтів.

### Лікування пацієнтів, які не чутливі до ІФДЕ-5

Двома основними причинами, за якими пацієнти не реагують на ІФДЕ-5 є або неправильне вживання препаратів, або

недостатня їхня ефективність. Дані свідчать про те, що адекватне дослідження включає в себе шість спроб прийому конкретного препарату. Тактика ведення тих пацієнтів, що не відповідають на лікування, залежить від основної причини.

Переконайтеся, що пацієнт використовує ліцензований препарат. Існує великий ринок підроблених ІФДЕ-5. Кількість активного лікарського засобу у препаратах значно варіює, і важливо перевірити, як і з якого джерела пацієнт отримав свої ліки.

Переконайтеся, що ліки були призначені належним чином і правильно використовуються. Основна причина, чому пацієнти не використовують ліки правильно – це неадекватна консультація лікаря.

Найбільш поширені причини неправильного вживання препаратів:

- а) неможливість використання адекватної сексуальної стимуляції;
- б) нездатність використовувати адекватну дозу;
- в) нездатність витримати час між вживанням ліків і спробою статевого акту.

Відсутність адекватної сексуальної стимуляції: дія ІФДЕ-5 залежить від вивільнення NO парасимпатичними нервовими закінченнями в еректильній тканині статевого члена. Звичайним стимулом для викиду NO є сексуальне збудження і без адекватної сексуальної стимуляції (без вивільнення NO) препарат є неефективним. Пероральні ІФДЕ-5 мають різні періоди для досягнення максимальних концентрацій у плазмі. Незважаючи на те, що фармакологічна активність досягається при концентрації у плазмі, існує період після перорального вживання препарату, протягом якого препарат є неефективним. Навіть якщо препарати починають діяти у деяких пацієнтів через 15–30 хв після перорального вживання, більшість пацієнтів потребує більш тривалої затримки після прийому препарату. Абсорбція силденафілу може бути затримана через їжу, абсорбція варденафілу може бути затримана через жирну їжу. Поглинання тадалафілу менш схильне до впливу, при цьому існує достатня затримка між пероральним вживанням і спробою статевого акту. Коли аванафіл застосовують із досить жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується із середньою затримкою T<sub>max</sub> на 1,25 год і середнім зниженням C<sub>max</sub> на 39% (200 мг). Немає жодного впливу на загальний ступінь впливу (AUC). Невеликі зміни C<sub>max</sub> аванафіла не викликають достовірних клінічних змін.

Після вживання препарату можна чекати довгий час, перш ніж спробувати отримати задоволення від сексу. Період напіврозпаду силденафілу і варденафілу становить близько 4 год. Це свідчить про те, що звичайне вікно ефективності становить 6–8 год після прийому лікарського засобу. Напіврозпад аванафілу становить 6–17 год. Тадалафіл має більш тривалий період напіврозпаду ~17,5 год, тоді вікно ефективності є набагато довшим (~36 год). Дані з неконтрольованих досліджень дозволяють припустити, що повне інформування пацієнту може допомогти при відсутності відповіді на ІФДЕ-5. Підкресливши важливість дозування, часу вживання перед статевим контактом, необхідність сексуальної стимуляції для пацієнта, еректильна функція може бути ефективно відновлена при повторному застосуванні відповідного ІФДЕ-5.

### Клінічні стратегії серед пацієнтів, що правильно використовують ІФДЕ-5

Існує спірне свідчення того, що у пацієнтів з дефіцитом тестостерону ЗТТ може поліпшити реакцію на ІФДЕ-5. Модифікація інших факторів ризику також може бути корисною, як описано вище. Обмежені дані свідчать про те, що деякі пацієнти можуть краще реагувати на один ІФДЕ-5, ніж на інший. Хоча ці відмінності можуть бути пояснені відмінностями у фармакокінетиці лікарських засобів, вони

підвищують ймовірність того, що, незважаючи на ідентичний режим дії, перехід на інший ІФДЕ-5 може виявитися корисним. До того ж у хворих з важким ступенем тяжкості ЕД було запропоновано об'єднувати щоденне вживання тадалафілу та уведення ІФДЕ-5 короткої дії (таких, як силденафіл) без будь-якого значного збільшення кількості побічних ефектів. Якщо медикаментозне лікування не дає позитивного результату, то пацієнтам слід запропонувати альтернативні терапії, такі, як інтракавернозні ін'єкції або використання вакуумних пристроїв (ЛВТ).

### Пристрої локального від'ємного тиску (ЛВТ)

Пристрої ЛВТ забезпечують пасивне наповнення кавернозних тіл та разом із контракційним кільцем, що стискають біля основи статевого члена, зберігають кров всередині кавернозних тіл. Опубліковані дані повідомляють, що ефективність з точки зору ерекції, задовільних для статевого акту, досягає 90%, незалежно від причини ЕД. Ступінь задоволеності при цьому варіюється від 27% до 94%. Більшість чоловіків, які припинили використання ЛВТ, робили це протягом 3 міс. Тривале використання ЛВТ-масажерів знижується до 50–64% після 2 років. Найбільш поширені побічні ефекти включають біль, нездатність до еякуляції, петехії, синці та оніміння, які мають місце у <30% хворих. Серйозні побічні ефекти (некроз шкіри) можна уникнути, якщо пацієнти будуть видаляти контракційне кільце не пізніше 30 хв після статевого акту. ЛВТ-пристрої протипоказані пацієнтам з порушенням згортання крові або хворим на антикоагулянтну терапію. ЛВТ може бути терапією вибору у добре поінформованих пацієнтів похилого віку з нерегулярним статевим життям і супутніми захворюваннями, які потребують неінвазивного лікування ЕД, без використання препаратів.

### Ударно-хвильова терапія

Останнім часом використання екстракорпоральної ударно-хвильової терапії низької інтенсивності (НЕУХТ) була запропонована в якості нового лікування ЕД. У першому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні було показано, що НЕУХТ мала позитивний короткостроковий клінічний і фізіологічний ефект на еректильну функцію чоловіків, які відповідають на ІФДЕ-5. Крім того, існують попередні дані, що свідчать про поліпшення пенільної гемодинаміки та ендотеліальної функції, показника шкали МІЕФ у пацієнтів з важким ступенем ЕД, які погано відповідають на ІФДЕ-5. Поточні дані досі є обмеженими, і чіткі рекомендації не можуть бути оприлюднені.

### ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ

Пацієнтам, що не відповідають на пероральні препарати, можуть бути запропоновані інтракавернозні ін'єкції. Рівень успіху є досить високий (85%). Інтракавернозне введення вазоактивних препаратів – перший медичний засіб для лікування ЕД, який було запропоновано більше 20 років тому.

### Інтракавернозні ін'єкції

**Алпростаділ** (Caverject™, Edex /Viridal™) був першим і єдиним препаратом, схваленим для інтракавернозного лікування ЕД. Інтракавернозний алпростаділ – найбільш ефективний у вигляді монотерапії у дозі 5–40 мкг (необхідно зазначити, що доза 40 мкг не зареєстрована в кожній європейській країні). Ерекція з'являється після 5–15 хв і зберігається залежно від введеної дози. Офісна навчальна програма необхідна для пацієнта, щоб навчитися правильно робити інтракавернозну ін'єкцію. У випадках обмеженої рухливості рук, цьому методу можна навчити партнерів. Використання автоматичної спеціальної ручки, що дозволяє уникнути голки, вирішує проблему страху вколонування у статевий член, спрощує техніку. Показники ефективності для

інтракавернозних ін'єкцій алпростаділу >70% були виявлені у загальній популяції ЕД, а також у підгрупах пацієнтів (наприклад, цукровий діабет або серцево-судинні захворювання) із заявленою сексуальною активністю до 94% після ін'єкції і показником задоволеності 87–93,5% у пацієнтів і 86–90,3% у партнерів. Ускладнення інтракавернозного введення алпростаділу включають біль у статевому члені (50% пацієнтів повідомили про біль тільки після того, як 11% від загальної кількості ін'єкцій було зроблено), тривала ерекція (5%), приапізм (1%), а також фіброз (2%). Біль, як правило, самообмежується після тривалого використання. Він може бути полегшений із додаванням бікарбонату натрію або місцевої анестезії. Кавернозний фіброз (від невеликої гематоми) зазвичай проходить протягом декількох місяців після тимчасового припинення програми ін'єкцій. Проте фіброз передбачає ранній початок хвороби Пейроні і може потребувати припинення інтракавернозних ін'єкцій на невизначений термін. Системні побічні ефекти зустрічаються рідко. Найбільш поширеними є легка гіпотонія, особливо при використанні більш високих доз. Протипоказання: гіперчутливість до алпростаділу в анамнезі; підвищений ризик розвитку приапізму; порушення згортання крові. Незважаючи на ці сприятливі дані, відхилення пацієнтами інтракавернозної фармакотерапії було у 41–68% хворих, при цьому більшість з них зробили це протягом перших 2–3 міс. У порівняльному дослідженні монотерапії алпростаділом мала найнижчий рівень припинення (27,5%) у порівнянні з загальними комбінаціями лікарських засобів (37,6%). Причини припинення включали прагнення до терапії, що буде діяти постійно (29%), відсутність відповідного партнера (26%), погана відповідь (23%) (особливо серед тих пацієнтів, хто кинув дану методику рано), страх голок (23%), страх ускладнень (22%), а також відсутність спонтанності (21%). Ретельне консультування пацієнтів під час фази офісного навчання, а також близьке спостереження має важливе значення для вирішенні проблеми виходу пацієнта з програми інтракавернозних ін'єкцій.

### Комбінована терапія

Комбінована терапія дозволяє пацієнтові скористатися різними засобами сучасного лікування ЕД, а також полегшує побічні ефекти при використанні більш низьких доз кожного лікарського засобу.

- Папаверин (20–80 мг) – перший оральний препарат, який використовували для інтракавернозних ін'єкцій найчастіше у комбінованій терапії через його високу частоту побічних ефектів в якості монотерапії. Папаверин на сьогодні неліцензований для лікування ЕД.
- Фентоламін використовується у комбінованій терапії для підвищення ефективності. В якості монотерапії він має погану ерекційну реакцію.
- Деякі автори описують використання інших лікарських засобів, таких, як вазоактивний кишковий пептид (VIP), NO донори (лінсідомін), форсколін, відкривачі калієвих каналів, моксисиліт або кальцитоніновий генозалежний пептид, пов'язаних, як правило, із поєднанням з основними препаратами. Більшість комбінацій не стандартизовані, деякі ліки мають обмежену доступність по всьому світу.
- Папаверин (7,5–45 мг) + фентоламін (0,25–1,5 мг), папаверин (8–16 мг) + фентоламін (0,2–0,4 мг) + алпростаділ (10–20 мкг) широко використовують із поліпшеними показниками ефективності, хоча вони ніколи не були ліцензовані для ЕД. Потрібна комбінація папаверину, фентоламіну і алпростаділу має найвищі показники ефективності, що сягають 92%. Ця комбінація має схожі побічні ефекти у вигляді монотерапії алпростаділом, але більш низькою частотою болю у статевому члені через малі дози алпростаділу. Проте фіброз виявляють частіше (5–10%), оскільки використовується папаверин (залежно від загальної дози).

Зведені дані ступенів достовірності рекомендацій лікування ЕД

Показник	Рівень достовірності	Клас
Зміни образу життя та модифікація можливих факторів ризику до або разом з лікуванням ЕД	1a	A
Початок вживання проеректильних засобів якомога раніше після РП	1b	A
Лікування причини ЕД, яка піддається лікуванню одразу після визначення	1b	B
Використання ІФДЕ-5 у вигляді терапії першої лінії	1a	A
Визначення неадекватності/некоректності призначень та слабкої інформованості пацієнта, що може бути основною причиною недостатньої дії ІФДЕ-5	3	B
Використання ЛВТ у вигляді першої лінії терапії для добре поінформованих пацієнтів похилого віку із нечастими статевими стосунками та супутніми захворювання, що забороняють використання ІФДЕ-5	4	C
Використання інтракаверозних ін'єкцій у вигляді терапії другої лінії	1b	B
Використання ендофалопротезування у вигляді третьої лінії терапії	4	C

• VIP (25 мкг) + фентоламин мезилат (1–2 мг) (Invicorp™, ліцензована у Скандинавії) являє собою комбінацію двох активних компонентів з додатковими механізмами дії. Клінічні дослідження показали, що це поєднання є ефективним засобом для лікування інтракаверозними ін'єкціями у > 80% чоловіків з ЕД, у тому числі тих, хто не може відповісти на інші види терапії і, на відміну від існуючих видів інтракаверозної терапії, пов'язаний з дуже низькою частотою болювого синдрому у статевому члені і практично відсутнім ризиком пріапізму.

Незважаючи на високі показники ефективності, 5–10% пацієнтів не реагують на комбінації інтракаверозних ін'єкцій. Поєднання силденафілу з інтракаверозними ін'єкціями (потрійною комбінацією препаратів) може допомогти у 31% випадку хворим, які не реагують лише на цю інтракаверозну комбінацію. Однак комбінована терапія пов'язана зі збільшенням числа випадків розвитку побічних ефектів у 33% хворих, у тому числі запаморочення у 20% пацієнтів. Ця стратегія може бути розглянута лише у ретельно відібраних пацієнтів та застосовуватися перед тим, як вирішити питання стосовно фалопротезування.

**Інтрауретральне/місцеве введення алпростаділу**

Спеціальний препарат алпростаділу (125–1000 мкг) у спеціальній упаковці (MUSE™) був затверджений як засіб для лікування ЕД. Ерекція, достатня для статевого акту, досягається у 30–65,9% хворих. У клінічній практиці були використані тільки більш високі дози (500 мкг і 1000 мкг). Застосування контракційних кілець на корінь статевого члена (ACTIS™) може поліпшити ефективність.

Найбільш частими побічними ефектами є сильний біль (29–41%) і запаморочення з можливою гіпотензією (1,9–14%). Пенільний фіброз і пріапізм зустрічаються дуже рідко (<1%). Уретральна кровотеча (5%) та інфекції сечовивідних шляхів (0,2%) – побічні ефекти, пов'язані з режимом введення. Рівень ефективності значно нижче, ніж у інтракаверозної фармакотерапії. Інтрауретральна фармакотерапія є другою лінією терапії і альтернативою інтракаверозних ін'єкцій у пацієнтів, які віддають перевагу менш інвазивному, хоча і менш ефективному лікуванню.

Топічне введення алпростаділа – ще один спосіб введення препарату. Це крем, який включає в себе підсилювач проникності для того, щоб полегшити поглинання алпростаділа (200 і 300 мкг) через меatus. Клінічні дані обмежені. Значне поліпшення у порівнянні з плацебо було зареєстровано за шкалами MIEF, SEP2 і SEP3 в широкому діапазоні хворих від легкої до важкої ЕД. Побічні ефекти включають еритему на статевому члені, печіння у статевому члені та біль. Системні побічні ефекти дуже рідкісні. Топічне використання алпростаділа схвалене і доступне тільки в деяких європейських країнах.

**ТРЕТЯ ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ (ЕНДОФАЛОПРОТЕЗУВАННЯ)**

Хірургічна імплантація протезів статевого члена може розглядатися у пацієнтів, які не реагують на фармакотерапію або які вважають за краще постійне вирішення їхньої проблеми. Два класи імплантатів статевого члена включають гідравлічні (2-, 3-компонентні) і пластичні. Більшість пацієнтів вважають за краще 3-компонентні протези за рахунок більшої «природності» отриманих. Крім того, 3-компонентні протези забезпечують кращу жорсткість і краще розслаблення статевого члена, тому що вони заповнюють все кавернозне тіло повністю. Проте 2-компонентний протез може бути задовільним варіантом серед пацієнтів, які мають високий ризик ускладнень, пов'язаних із розміщенням резервуару. Пластичні протези призводять до постійної твердості статевого члена, який може бути вручну розміщений в ерегований або розслаблений орган.

Існують два основних хірургічні підходи до ендофалопротезування: пеноскротальний та підлобковий. Пеноскротальний підхід забезпечує відміну експозиції, при необхідності можливий доступ до проксимальної частини ніжок кавернозних тіл, дозволяє уникнути пошкодження дорсальних нервів і прямо візуалізувати місце розміщення насоса. Однак при такому підході резервуар сліпо поміщається в залобковий простір, що може бути проблемою у пацієнтів з великими операціями на малому тазі (в основному, радикальна цистектомія) в анамнезі. Підлобковий підхід має перевагу розміщення резервуара під прямим контролем зору, але імплантація насоса може бути більш складною, і пацієнти мають дещо більший ризик травми дорсальних нервів статевого члена. Незалежно від показань, ендофалопротезування має один з найвищих показників задоволеності (92–100% у хворих і 91–95% у партнерів) серед варіантів лікування ЕД на основі відповідних консультацій. У хворих зі сприятливим онкологічним прогнозом після РП для РПЗ комбінована хірургія для лікування ЕД з імплантацією протезів статевого члена і стресового нетримання сечі (чоловічого слінгу або штучного сечового сфінктера) є ефективним, довговічним і визнаним засобом вирішення цієї проблеми.

**Ускладнення**

Двома основними ускладненнями імплантації протезів статевого члена є механічні поломки та інфекції. Кілька технічних модифікацій найбільш часто використовуваних 3-компонентних протезів (AMS 700CX/CXRTM та Coloplast Альфа ІТМ) призвело до того, що механічні поломки зустрічаються у <5% після 5 років спостереження. Ретельні хірургічні методи з відповідними засобами антибіотикопротекції проти грампозитивних та грамотришечливих бактерій, знижують рівень інфікування до 2–3% при первинній імплантації у пацієнтів з низьким рівнем ризику у великих медичних цент-

рах. Частота інфекційних ускладнень може бути знижена до 1–2% шляхом імплантації протезів, просякнутих антибіотиком (AMS Inhibizone™) або протезів із гідрофільним покриттям (Coloplast Titan™). До груп населення з високим ризиком належать пацієнти, яким необхідна повторна ревізійна операція, пацієнти з порушенням імунітету (імуносупресії, цукровий діабет, травми спинного мозку) або з явищами кавернозного фіброзу. Інфекція вимагає видалення протеза і введення антибіотиків. В якості альтернативи видалення зараженого пристрою з негайної заміною новим протезом було описано з використанням протоколу вимивання кавернозних тіл і було успішним у >80% випадків. Більшість ревізій є вторинними, пов'язаними з механічними поломками, ерозією білкової оболонки або інфекціями. Дев'яносто три відсотки випадків ревізій успішно закінчуються, забезпечуючи функціонування протезів статевого члена.

### Висновки по третій лінії терапії

Пенільні імплантати є привабливим рішенням для пацієнтів, які не відповідають на більшість консервативних методів лікування. Існує достатньо доказів, щоб рекомендувати цей підхід у пацієнтів, які не реагують на менш інвазивні методики лікування у зв'язку з високими показниками ефективності, безпеки та задоволеності.

### Спостереження

Спостереження за хворими є важливим фактором для оцінювання ефективності та безпечності призначеної терапії. Також важливим є розуміння ступеня задоволеності пацієнтом призначеним лікуванням з приводу ЕД. Лікарі мають розуміти, що немає одного лікування, яке б підійшло усім пацієнтам у різних ситуаціях, як описано в деталях у наведених протоколах.

*Автори будуть вдячні за критичні зауваження щодо протоколів*