

Оценка эффективности ингибитора фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии нейрогенной эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Проф. Д.Г. КУРБАТОВ*, проф. Г.Р. ГАЛСТЯН, Я.Г. ШВАРЦ, д.м.н. Р.В. РОЖИВАНОВ, д.м.н. С.А. ДУБСКИЙ, К.М.Н. А.Е. ЛЕПЕТУХИН

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Урогенитальная форма автономной диабетической полинейропатии (УДН) представляет собой специфическое поражение вегетативной нервной системы и является основной патогенетической причиной сексуальных расстройств у пациентов с сахарным диабетом (СД). Наиболее распространенным нарушением половой функции при СД является эректильная дисфункция (ЭД). Предпочтение в терапии отдается ингибиторам фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа.

Цель исследования — оптимизация диагностики и лечения нейрогенной ЭД, обусловленной УДН у больных с СД 1-го типа. Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с ЭД вследствие СД 1-го типа в возрасте $25,7 \pm 6,1$ года. Длительность течения СД 1-го типа $18 \pm 9,7$ года. Средний уровень гликированного гемоглобина $7,1 \pm 1,3\%$. Всем пациентам помимо общеклинического обследования проводились нейромиография малоберцового нерва и полового нерва (исходно и после курса терапии sildenafilом) и исследование эндотелиальной функции на аппарате EndoPat™ (исходно и после курса терапии sildenafilом).

Результаты. Исходно все 40 мужчин предъявляли жалобы на ухудшение эрекции различной тяжести. У 30 (75,0%) мужчин по данным EndoPat™ определялась эндотелиальная дисфункция [показатели индекса реактивной гиперемии (ИРГ) $1,45 \pm 0,16$]. В диапазоне серой зоны ($1,79 \pm 0,13$) ИРГ выявлялся у 7 (16,6%) мужчин. Значения ИРГ, свидетельствующие о нормальном функционировании эндотелия, были получены в 3 (8,4%) наблюдениях. При повторном исследовании через 6 нед после терапии sildenafilом эндотелиальная дисфункция сохранялась у 6 (16,6%) пациентов, в диапазоне серой зоны ИРГ был у 14 (33,4%). Нормализация эндотелиальной функции зарегистрирована у 20 (50,0%) больных. Результаты нейромиографического исследования *n. peroneus* и *n. pudendus* подтвердили исходное наличие у всех пациентов диабетической нейропатии (как дистальной, так и урогенитальной формы). Повторное тестирование после терапии показало достоверную положительную динамику в течении диабетической полинейропатии.

Заключение. Показана целесообразность использования ингибиторов ФДЭ-5 (в частности sildenafilа) не только с целью улучшения качества эрекции у пациентов с СД 1-го типа, но и для улучшения эндотелиальной функции и состояния периферических нервов. Обследование таких пациентов должно включать оба этих метода, так как развитие диабетической нейропатии неразрывно связано с эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: полинейропатия, эректильная дисфункция, урогенитальная нейропатия.

Evaluating of the phosphodiesterase inhibitor type 5 effectiveness in treatment of neurogenic erectile dysfunction in patients with DM type 1

D.G. KURBATOV*, G.R. GALSTYAN, YA.G. SHVARTS, R.V. ROZHIVANOV, S.A. DUBSKIY, A.E. LEPETUKHIN

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Urogenital form of autonomous diabetic polyneuropathy is a specific lesion of the autonomic nervous system in patients with diabetes mellitus (DM) and is the main pathogenetic cause of sexual dysfunction in these patients. The most common form of the sexual dysfunction in patients with DM is an erectile dysfunction, the risk of which is at 3 times higher for patients with DM compared to the population without it. Considering that patients with DM are a special group because of the presence of specific complications, preferences in therapy is given to inhibitors of PDE-5 type inhibitors.

Aim — optimization of diagnosis and treatment of neurogenic erectile dysfunction caused by urogenital autonomic diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes.

Material and methods. The study included 40 patients with DM type 1 at the age of 25.7 ± 6.1 years. The duration of the DM type 1 18 ± 9.7 years. The average level of glyated hemoglobin at the time of inclusion of patients in the study $7.1 \pm 1.3\%$. All patients in addition to general clinical examination performed neuromyography of peroneal nerve and pudendal nerve (at baseline and after a course of therapy with sildenafil) and the analysis of endothelial function on the EndoPat™ (baseline and after a course of therapy with sildenafil).

Results. At baseline, all 40 men complained on the quality of erection of varying severity. In 30 (75.0%) of men according to a survey on the unit EndoPat™ determined endothelial dysfunction (RHI 1.45 ± 0.16). In the range of the gray zone (RHI 1.79 ± 0.13) IRG was detected in 7 (16.6%) men. RHI values, indicating normal functioning of the endothelium, were obtained in 3 (8.4%) cases. After 6 weeks, analysis of endothelial function after the course of treatment with sildenafil was repeated: endothelial dysfunction was found in 6 (16.6%) patients, in the range of the gray zone RHI was registered in 14 (33.4%). Evidence about normalized endothelial function were obtained from 20 (50.0%) patients. The results of neuromyographic test of *n. peroneus* and *n. pudendus* confirmed the presence of distal diabetic neuropathy and urogenital form of autonomic diabetic neuropathy baseline in all patients. Retest after treatment showed a significant positive trend in our patients.

Conclusion. Our study showed the advisability of using inhibitors PDE-5, in particular sildenafil, not only to improve erectile function in patients with DM type 1, but also to improve endothelial function and condition of the peripheral nerves. We are convinced that the examination of such patients should include both of these methods, because diabetic neuropathy in patients with DM directly linked with endothelial dysfunction.

Keywords: polyneuropathy, erectile dysfunction, urogenital neuropathy.

doi: 10.14341/probl201561424-28

© Коллектив авторов, 2015

Диабетическая полинейропатия является одним из наиболее часто встречающихся осложнений сахарного диабета (СД). Диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения периферической нервной системы, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например токсическое поражение, заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, аденома гипофиза и др.) [1].

Частота развития различных форм нейропатии среди больных СД достигает 65—80%. Частота встречаемости автономной диабетической нейропатии (АДН), по разным данным [2], составляет 25—50%. Особое место занимает урогенитальная форма АДН (УДН), представляющая собой специфическое диабетическое поражение парасимпатической и симпатической нервной системы мочеполовых органов [3]. Именно УДН является основной причиной сексуальных расстройств при СД [4].

Наиболее распространенным нарушением половой функции у больных СД является эректильная дисфункция (ЭД), которая встречается у 50—60% мужчин, страдающих СД; риск возникновения ЭД при СД в 3 раза выше, чем в здоровой популяции [5, 6].

Еще в 1987 г. было доказано морфологическое повреждение автономных нервных волокон в тканях пещеристых тел при ЭД, обусловленной СД [7]. Многие авторы характеризуют это состояние как нейрогенную ЭД [8, 9].

Из-за специфических осложнений СД предпочтение в терапии ЭД отдается ингибиторам ФДЭ 5-го типа, которые модулируют эрекцию, селективно ингибируя фермент ФДЭ-5 без прямого воздействия на гладкомышечные клетки полового члена; эти средства усиливают действие оксида азота и тем самым регулируют физиологические процессы, отвечающие за возникновение и поддержание эрекции.

В исследовании, включившем 16 мужчин с ЭД и СД 1-го типа, осложненным парестезиями и нарушением чувствительности полового члена, которые на протяжении 3 мес получали ингибитор ФДЭ-5, было отмечено не только полное устранение ЭД, но и уменьшение жалоб, характерных для генитальной

нейропатии, а также улучшение температурной чувствительности полового члена [10].

АДН усугубляет сосудистая дисфункция, ассоциированная с метаболическими нарушениями и приводящая к микро- и макроангиопатиям. В 2009 г. было проведено изучение влияния ежедневного приема силденафила на уровень молекулярных маркеров эндотелиальной функции у мужчин с ЭД. Исследование включало 112 мужчин старше 18 лет как с изолированной ЭД, так и с ЭД вследствие СД. Все пациенты получали по 25 мг силденафила ежедневно в течение 4 нед. У всех мужчин отмечалось снижение уровня эндотелина-1, увеличение концентрации цГМФ и оксида азота, а также значительное улучшение эректильной функции [11].

В пользу применения ингибиторов ФДЭ-5 (иФДЭ-5) при СД говорят также, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [12], в котором была показана высокая эффективность курсового применения силденафила для улучшения эректильной функции пациентов. Установлено также улучшение NO-синтетической активности эндотелиоцитов в условиях инсулинорезистентности у больных с СД [13].

Все больший интерес привлекает нейропротективное действие иФДЭ-5. В ряде публикаций приводятся данные об эффективности иФДЭ-5 при болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных процессах [14]; описаны случаи положительной динамики на фоне терапии препаратами данной группы у пациентов с дистальной диабетической нейропатией [15].

Цель нашего исследования — оценка эффективности и безопасности использования перепаратов из группы иФДЭ-5 в отношении нейрогенной ЭД с учетом состояния эндотелиальной функции, нейромيوграфических показателей генитальных нервов и нервов нижних конечностей.

Материалы и методы

Курсовой прием силденафила назначали 40 пациентам с ЭД, обусловленной СД 1-го типа (возраст $25,7 \pm 6,1$ года). Длительность СД составляла $18 \pm 9,7$ года. Всем пациентам проводилась предварительная коррекция уровня гликемии путем индивидуально-го обучения и оптимизации инсулинотерапии. Средний уровень HbA_{1c} в группе наблюдения составил $7,1 \pm 1,3\%$.

У всех пациентов проводили биохимическое исследование крови, доплерографическое исследование сосудов полового члена, нейромيوграфию малоберцового нерва и полового нерва, исследование эндотелиальной функции на аппарате EndoPat™, а также анкетирование по шкале МИЭФ.

При исследовании эндотелиальной функции определяли индекс реактивной гиперемии (ИРГ),

Сведения об авторах:

Курбатов Дмитрий Геннадьевич — проф., д.м.н., зав. отд. андрологии и урологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия
e-mail: kurbatov.d@mail.ru

Галстян Гагик Радикови — проф., д.м.н., зав. отд. терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы;

Шварц Яна Григорьевна — асп. отд. андрологии и урологии;

Роживанов Роман Викторович — д.м.н., ст.н.с. отд. андрологии и урологии;

Дубский Сергей Анатольевич — д.м.н., врач-уролог отд. андрологии и урологии;

Лепетухин Александр Евгеньевич — к.м.н. врач-уролог отделения андрологии и урологии.

представляющий собой соотношение показателя пре- и постокклюзионного тонуса периферических артерий (ПАТ) [16].

С целью комплексной оценки выраженности диабетической полинейропатии и УДН всем пациентам проводилось также нейромиографическое исследование с определением скорости проведения нервного импульса (скорость распространения возбуждения, СРВ) по нервным волокнам нижних конечностей (*n. peroneus dexter*, *n. peroneus sinister*) и *n. pudendus* на аппарате Nicolet Viking IV P («Nicolet Biomedical», США).

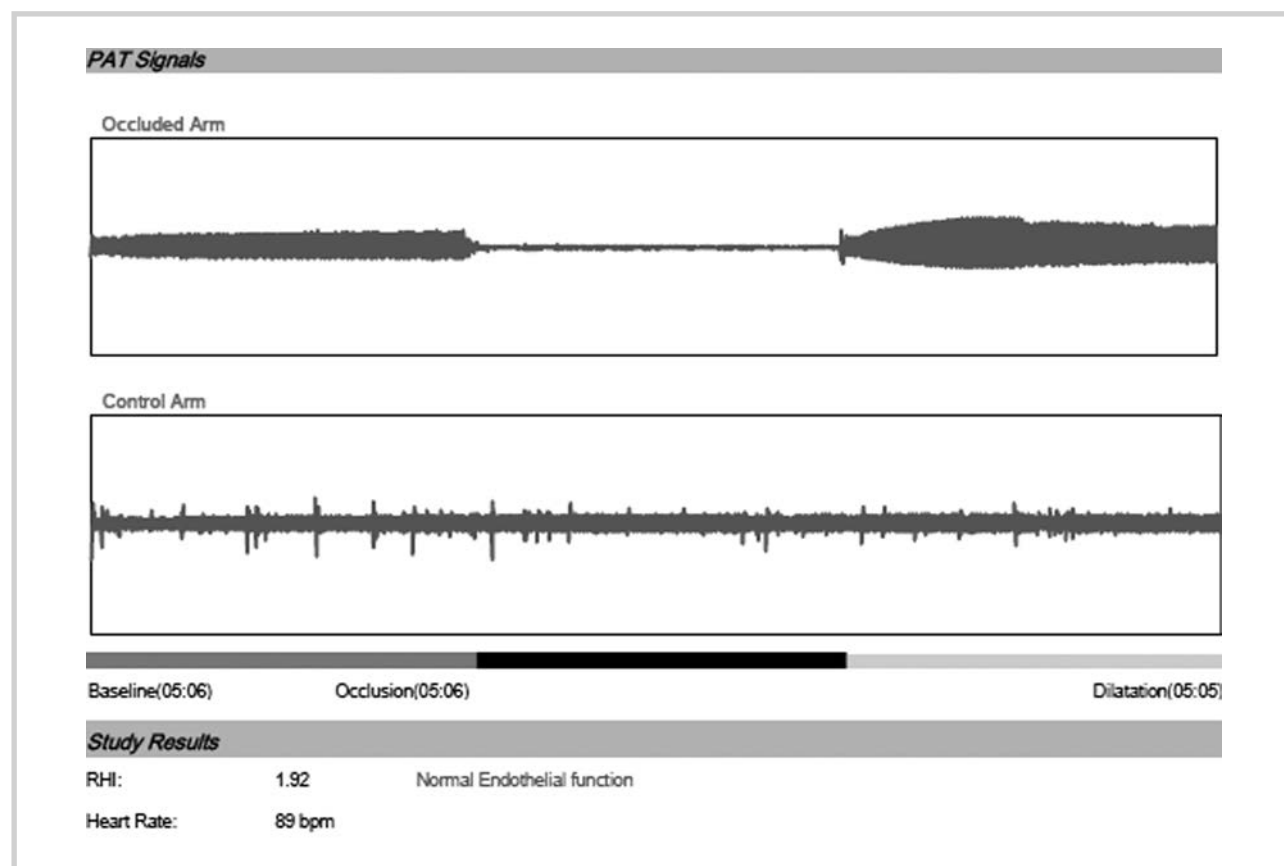
Исследования проводили до начала и через 4 нед терапии силденафилом. Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica («StatSoft Inc», США, версия 6.0). Для оценки характера распределения показателей применялись критерии Шапиро—Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались в анализе ANOVA. Учитывая отличие распределения признаков от нормального, а также небольшое число объектов исследования, использовали непараметрические методы анализа данных, позволяющие работать с такими выборками. Поскольку в работе сравнивали зависимые группы по количественным признакам, был использован метод Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно все пациенты предъявляли жалобы на ухудшение качества эрекции различной степени. У 30 (75,0%) мужчин, по данным обследования на аппарате EndoPat™, определялась эндотелиальная дисфункция (показатели ИРГ $1,45 \pm 0,16$). В диапазоне серой зоны ($1,79 \pm 0,13$) ИРГ выявлялся у 7 (16,6%) мужчин. Значения ИРГ, свидетельствующие о нормальном функционировании эндотелия, были получены в 3 (8,4%) наблюдениях.

Предварительно определяли наиболее эффективную и безопасную дозу препарата, которую в дальнейшем считали базовой для терапии УДН. Доза титровалась от 25 до 75 мг ежедневно в зависимости от эффективности устранения ЭД. Титровку дозы проводили в течение 7 дней. По истечении семидневного курса всем пациентам было проведено повторное тестирование на аппарате Endo Pat™, которое показало, что наиболее эффективным был прием препарата в дозе 50 мг 1 раз в сутки. При этом побочные эффекты (снижение АД, гиперемия лица и шеи, головная боль) отсутствовали.

На рис. 1 представлены результаты исследования эндотелиальной дисфункции после приема силденафила в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней; отображена средняя амплитуда периферического артериального тонуса до и после окклюзии на тести-



Результат исследования состояния эндотелиальной функции после семидневного приема силденафила в дозе 50 мг 1 раз в день.

Таблица 1. Показатели стимуляционной нейромиографии *n. peroneus* у пациентов с СД 1-го типа до и после терапии силденафилом

Параметр	До терапии (усредненные значения)	После терапии (усредненные значения)	Норма
СРВ, м/с:			>40
дистальный участок	34 [30; 36]	39 [38; 41] ($p<0,002$)	
на уровне колена	36 [33; 41]	42 [40; 44] ($p<0,003$)	
Порог возбуждения	Выше нормы	Выше нормы	<20 мА

Таблица 2. Показатели стимуляционной нейромиографии *n. pudendus* у пациентов с СД 1-го типа до и после терапии силденафилом

Параметр	До терапии (усредненные значения)	После терапии (усредненные значения)	Норма
СРВ, м/с	16,8 [11,1; 18,1]	19,7 [17,3; 20,0] ($p<0,002$)	>19,7
Порог возбуждения	Выше нормы	Выше нормы	<20 мА

руемой и контрольной руке; внизу указано время базового тестирования, окклюзии и постокклюзионного периода, а также расчетный ИРГ.

При повторном исследовании эндотелиальной функции через 6 нед после курса терапии силденафилом получены следующие данные. При обследовании на аппарате Endo Pat™ эндотелиальная дисфункция (показатели ИРГ <1,67) была выявлена у 6 (16,6%) пациентов, в диапазоне серой зоны (от 1,67 до 2) ИРГ был зарегистрирован у 14 (33,4%) человек. Нормализация функционирования эндотелия наблюдалась у 20 (50,0%) больных.

По данным стимуляционной нейромиографии нижних конечностей, у всех 40 пациентов до терапии отмечалось снижение амплитуды М-ответа, увеличение резидуальной латентности. Показатели СРВ по *n. peroneus* варьировали от нормальных до выраженного снижения (табл. 1).

По данным нейромиографического исследования полового нерва, у этих же мужчин выявлено снижение СРВ по нервному волокну *n. pudendus*, уменьшение амплитуды М-ответа, увеличение резидуальной латентности и высокий порог вызывания М-ответа, что весьма характерно для аксонально-демиелинизирующего процесса, который лежит в основе диабетической полинейропатии (табл. 2).

Результаты нейромиографического исследования подтверждают исходное наличие у всех пациентов диабетической нейропатии (как дистальной, так и уrogenитальной формы). Повторное тестирование после терапии обнаружило положительную динамику течения УДН у пациентов.

Обсуждение

Проведенное исследование показало целесообразность использования препаратов группы иФДЭ-5, в частности силденафила, не только с целью улучшения качества эрекции у пациентов с СД 1-го типа, но и для улучшения эндотелиальной функции и состояния периферических нервов. Об-

следование таких пациентов должно включать оба параметра, так как развитие диабетической нейропатии неразрывно связано с эндотелиальной дисфункцией.

Результаты нейромиографического исследования, свидетельствующие о сочетании дистальной и уrogenитальной форм диабетической нейропатии, могут иметь большое прогностическое значение, так как выявление одной из форм диабетической нейропатии может быть косвенным признаком наличия и других неврологических осложнений СД.

Важно отметить, что неэффективность препарата отмечалась у пациентов с ЭД тяжелой степени и наиболее тяжелым течением СД с длительными периодами декомпенсации. Это обусловлено, очевидно, необратимыми нейрогенными и сосудистыми изменениями.

Ограничения проведенного исследования связаны с отсутствием плацебо-контролируемой группы. Однако, учитывая психотравмирующее воздействие ЭД на состояние мужчин, введение такой группы было бы неэтичным.

Выводы

1. В связи с наличием генерализованной эндотелиальной дисфункции и генитальной нейропатии у обследованных пациентов мы рекомендуем всем больным СД с ЭД проводить исследование состояния эндотелия в сочетании с нейромиографическим исследованием.

2. Курсовой прием силденафила достаточно эффективно восстанавливает эндотелиальную функцию сосудов, а также обладает нейропротективным эффектом, что особенно актуально для пациентов с СД 1-го типа.

3. С целью индивидуализации лечения и подбора дозы препарата необходимо предварительное тестирование дробными дозами, что удобно выполнять таблетированными формами с разделительной риской. Данная лекарственная форма позволяет

также оптимизировать затраты пациента на лечение.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (Москва) в рамках утвержденной темы научной работы.

Участие авторов: Концепция и дизайн исследования — Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р.

Сбор и обработка материала — Шварц Я.Г., Дубский С.А.

Статистическая обработка данных — Шварц Я.Г.

Написание текста — Шварц Я.Г.

Редактирование — Курбатов Д.Г., Галстян Г.Р., Роживанов Р.В., Дубский С.А., Лепетухин А.Е.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — С. 399-407. [*Endocrinology: national guidelines*. Ed by Dedov I.I., Melnichenko G.A. — Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 399-407. (In Russ).]
2. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553.
3. Роживанов Р.В., Акимова А.Н., Дубский С.А., и др. Особенности заболеваний мочеполовой системы при сахарном диабете. // Сахарный диабет. — 2009. — Т. 12. — №2 — С. 40-45. [Rozhivanov RV, Akimova AN, Dubsky SA, et al. Specific features of urogenital disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(2):40-45. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-5396.
4. Berrada S, Kadri N, Mechakra-Tahiri S, Nejari C. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates: a population-based study in Morocco. *Int J Impot Res*. 2003;15(S1):S3-S7. doi: 10.1038/sj.ijir.3900968.
5. Роживанов Р.В., Сунцов Ю.И. Эректильная дисфункция у больных диабетом в Российской Федерации. // Трудный пациент. — 2005. — Т.3. — №9 — С. 31-35. [Rozhivanov RV, Suntsov YI. Erektily'naya disfunktsiya u bol'nykh diabetom v Rossiiskoi Federatsii. *Trudnyi patsient*. 2005;3(9):31-35. (In Russ)].
6. NisÉN HO, Larsen A, Lindström BL, et al. Cardiovascular Reflexes in the Neurological Evaluation of Impotence. *Br J Urol*. 1993;71(2):199-203. doi: 10.1111/j.1464-410X.1993.tb15918.x.
7. Crowe R, Milner P, Lincoln J, Burnstock G. Histochemical and biochemical investigation of adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation of the rat ventral prostate 8 weeks after streptozotocin-induced diabetes. *J Auton Nerv Syst*. 1987;20(2):103-112. doi: 10.1016/0165-1838(87)90107-x.
8. Hecht MJ, Neundörfer B, Kiesewetter F, Hilz MJ. Neuropathy is a major contributing factor to diabetic erectile dysfunction. *Neurol Res*. 2001;23(6):651-654. doi: 10.1179/016164101101198965.
9. Harati Y. Diabetes and the Nervous System. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25(2):325-359. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70327-3.
10. Курбатов Д.Г., Роживанов Р.В. Возможности терапии эректильной дисфункции нейрогенного генеза ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа у больных сахарным диабетом. // Урология. — 2009. — №5 — С. 48-49. [Kurbatov DG, Rozhivanov RV. Vozmozhnosti terapii erektily'noy disfunktsii neyroennogo geneza ingibitorami fosfodiesterazy 5-go tipa u bol'nykh sakharnym diabetom. *Urologiya*. 2009;(5):48-49. (In Russ).]
11. Angelis K, Konstantinos G, Anastasios A, et al. The impact of daily sildenafil on levels of soluble molecular markers of endothelial function in plasma in patients with erectile dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(2):155-160. doi: 10.1517/14656560802678211.
12. Deyoung L, Chung E, Kovac JR, et al. Daily Use of Sildenafil Improves Endothelial Function in Men With Type 2 Diabetes. *J Androl*. 2011;33(2):176-180. doi: 10.2164/jandrol.111.013367.
13. Capogrossi MC, Mammi C, Pastore D, et al. Sildenafil Reduces Insulin-Resistance in Human Endothelial Cells. *PLoS One*. 2011;6(1):e14542. doi: 10.1371/journal.pone.0014542.
14. Sabayan B, Zamiri N, Farshchizarabi S, Sabayan B. Phosphodiesterase-5 Inhibitors: Novel Weapons Against Alzheimer's Disease? *Int J Neurosci*. 2010;120(12):746-751. doi: 10.3109/00207454.2010.520381.
15. Hackett G. PDE5 inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Int J Clin Pract*. 2006;60(9):1123-1126. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01087.x.
16. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Мельник Я.И., и др. Высокоточное исследование системной эндотелиальной функции в комплексе диагностики эректильных нарушений // Экспериментальная и клиническая урология. — 2013. — №3 — С. 79-82. [Efremov EA, Dorofeev SD, Melnik II, et al. High-precision evaluation of systemic endothelial function in the complex diagnosis of erectile disorders. *Experimental & clinical urology*. 2013;(3):79-82. (In Russ).]