

Применение препарата Импаза у больных сахарным диабетом II типа и эректильной дисфункцией

С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Е.А. Филлипова

Военно - Медицинская Академия

Кафедра терапии усовершенствования врачей N1

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем, что обусловлено угрожающими масштабами распространенности, тяжестью осложнений и преждевременной смертностью вследствие этого заболевания. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 150 млн. больных диабетом. Каждые 10-15 лет число больных сахарным диабетом удваивается. Это происходит в основном за счет прироста больных, страдающих СД 2 типа, на долю которого приходится около 6-7% общей популяции. Экспертная оценка распространенности СД позволяет считать, что к 2010 году в мире будет насчитываться свыше 220 млн. больных СД, 80-90% которых составят больные СД 2 типа. Кроме того, данные недавно проведенных широкомасштабных популяционных исследований свидетельствуют о том, что уровень распространенности не диагностированного СД достигает 6% среди всего взрослого населения и лиц старше 75 лет. (Harris M., Diabetes Care. – 1998).

Распространенность СД в России составляет, по меньшей мере, 6-7%. (Дедов И.И. Сахарный диабет. – 1998; Проблемы эндокринологии – 1998. – № 3).

Особую проблему в медицинском, социальном и экономическом плане представляют хронические осложнения диабета. При этом, такому осложнению заболевания, как эректильная дисфункция (ЭД), существенно снижающему качество жизни больных, далеко не всегда уделяется должное внимание.

По определению, предложенному Consensus Development Panel On Impotence, National Institutes of Health (1993), эректильная дисфункция (ЭД) – представляет собой неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта, в половине и более числе случаев сохраняющуюся в течение 3-х и более месяцев. Из определения следует, что здоровый в сексуальном плане мужчина, может испытывать периодические сексуальные неудачи. В таких случаях не следует спешить с постановкой диагноза “эректильная дисфункция”. ЭД является широко распространенной медицинской, психологической и социальной проблемой: по некоторым оценкам, к 2025 году во всем мире число мужчин с ЭД может превысить 300 миллионов (AytalA, etai, 1999), примерно 70% мужчин с ЭД не получают никакого лечения (Kubin M, et ai, 2003).

По данным литературы частота ЭД у мужчин страдающих СД 2 типа в возрасте до 30 лет составляет около 20%, а после достижения 50 лет - возрастает до 50% (Лодевик П.А., 2001). Показано, что риск возникновения ЭД у больных с сахарным диабетом (СД) в 3 раза выше, чем в основной популяции (Hakim L. S., Goldstein I., 1996).

Среди пациентов с сахарным диабетом отмечается не только более раннее начало ЭД, но и большая ее распространенность.

Среди больных диабетом в возрасте 20-29 лет ЭД встречается в 20% и нарастает до 95% к 70 годам. (Kaiser F.E., Korenman S.G., 1998). Более чем у 50% больных диабетом ЭД возникает в первые 10 лет болезни и может предшествовать другим осложнениям диабета или является их первым проявлением (так ЭД нередко является первым симптомом нейропатии). ЭД может также быть и ранним косвенным признаком возникновения и прогрессирования атеросклероза при диабете (макроангиопатии).

Нередко ЭД является первым выраженным клиническим проявлением сахарного диабета у пожилых мужчин (Vinic A., Richardson D., 1998)

Наличие ЭД приводит к значительному ухудшению качества жизни пациента. Даже мысли о возможности развития ЭД у пациента с сахарным диабетом ухудшают психическое состояние, что в свою очередь ведет к ухудшению углеводного обмена. Учитывая большую распространенность ЭД среди пациентов с сахарным диабетом выявление нарушений половой функции необходимо проводить у всех пациентов. (Калиниченко С.Ю., Козлов Г.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение М. 2003). Согласно результатам проведенных опросов, лишь небольшой процент мужчин с ЭД обращаются за помощью к врачу, и только некоторые из них получают адекватное лечение (Chew KK et al ., 2000). Это приводит к неэффективному (а порой и небезопасному) самолечению и дальнейшему прогрессированию болезни.

В развитие стойкой ЭД вносят вклад факторы риска, связанные с образом жизни – курение, употребление наркотиков, злоупотребление алкоголем, гиподинамия. Ятрогенная ЭД может развиваться на фоне применения ряда лекарственных средств. Классификация и наиболее распространенные причины ЭД приведены в таблице 1.

Рост частоты и тяжести ЭД с возрастом обусловлен как возрастанием вклада всех перечисленных факторов, так и вторичным гипогонадизмом, наиболее ярко проявляющимся в период андропавзы (Лоран О.Б., Сегал А.С., 1999).

Согласно рекомендациям европейской урологической ассоциации известные пути коррекции ЭД включают:

Средства «первой линии» – ингибиторы ФДЭ-5, вакуум констриктивные приспособления, психотерапия.

Средства «второй линии» – трансуретральное или внутрикавернозное введение вазоактивных препаратов (простагландин E1, фентоламин, папаверин)

Средства «третьей линии» – протезирование.

Каждый из подходов имеет свои преимущества и ограничения, которые определяют широту их применения.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в лечении ЭД, остается ряд нерешенных проблем.

Таблица 1. Классификация и наиболее распространенные причины эректильной дисфункции (по Lue T.F., 2000).

Вариант эректильной дисфункции	Наиболее частые заболевания	Ведущий механизм
Психогенная	Тревожные состояния, депрессии, проблемы межличностных отношений, хронический психологический стресс, страх неудачи	Снижение либидо; недостаточная или нарушенная выработка оксида азота в ЦНС
Нейрогенная	Инсульт, болезнь Альцгеймера, травма спинного мозга; травмы и операции на органах таза, диабетическая нейропатия; рассеянный склероз	Недостаточность центральных и / или периферических NO - эргических механизмов инициации эрекции; прерывание афферентных и/или эфферентных путей, участвующих в эрекции
Гормональная	Первичный и вторичный гипогонадизм; гиперпролактинемия; гипертиреоз	Снижение либидо и недостаточность центральной и/или периферической выработки NO
Сосудистая (артериальная веноокклюзионная)	Атеросклероз; артериальная гипертензия; диабетическая ангиопатия	Снижение артериального притока или (эндотелиальная дисфункция), недостаточность веноокклюзии
Кавернозная	Травма полового члена; болезнь Пейрони; кавернозный фиброз	Фиброз белочной оболочки или кавернозной ткани
Лекарственная	Гипотензивные средства, антидепрессанты, Антиандрогены, Алкоголь, Курение	Подавление центральных механизмов эрекции Снижение либидо Алкогольная нейропатия Эндотелиальная дисфункция
При других системных	Хроническая почечная недостаточность; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца	Обычно многофакторная заболеваниях нейральная и сосудистая дисфункции

Отношение врачей и пациентов к возможности лечения ЭД кардинально изменилось после внедрения в широкую практику селективных ингибиторов ФДЭ-5. «Мишенью» ингибиторов ФДЭ-5 является обмен циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани, концентрация которого при эрекции возрастает в результате NO-зависимой активации гуанилатциклазы. Таким образом, в присутствии ингибитора ФДЭ-5 происходит усиление внутриклеточной передачи естественного сигнала от NO. Влияние этих препаратов на продукцию NO и процессы более «высокого порядка» при ЭД пока не доказано. Ингибиторы ФДЭ-5 в настоящее время служат «золотым стандартом» лечения ЭД. В ряде случаев (при психогенной ЭД) они позволяют получить стойкое восстановление эректильной функции, однако в целом ингибиторы ФДЭ-5 относятся к симптоматическим средствам. Но у этой группы препаратов существует ряд противопоказаний. В частности препараты ингибиторы ФДЭ-5 не могут применяться у пациентов имеющих аортальный стеноз гипертрофическую кардиомиопатию, автономную кардиопатию (при сахарном диабете) а, так же в сочетании с нитропрепаратами и донаторами оксида азота, что ограничивает применение препаратов у пациентов сахарным диабетом, ИБС, ГБ. В 25% случаях пациенты рефрактерны к этим препаратам.

Одним из первых пероральных средств, применяемых при ЭД, является препарат растительного происхождения (экстракт африканского дерева Йохимбе) - йохимбин, обладающий умеренными α2-адреноблокирующими свойствами, но отмечено, что эффективность данного препарата наблюдается только у 20 - 40% больных, страдающих органической ЭД.

Тразодон - применяется при ЭД из-за его двойного серотонинергического и α-адреноблокирующего эффекта. В исследованиях показано, что эффективность препарата низкая

и не рекомендуется применять у больных с органической ЭД, страдающих сахарным диабетом.

Такая же достаточно низкая эффективность (у 1/3 пациентов с ЭД) отмечается при применении апоморфина.

Данные об эффективности пентоксифиллина (Агапурин, Трентал) – препарата, улучшающего реологические свойства крови у пациентов с ЭД противоречивы. По данным некоторых авторов улучшение эректильной функции отмечалось у 24% больных СД, при этом дозировки препарата составляли 800-1200 мг. В ряде исследований применение пентоксифиллина у пациентов с СД и ЭД было не эффективным.

Применение андрогенов при ЭД оправдано только при клинической и лабораторной картине гипогонадизма. Значительное улучшение эректильной функции отмечено у больных СД после 6 мес. заместительной терапии тестостероном. В настоящее время применяются андрогенные препараты на основе немодифицированной молекулы тестостерона – Сустанон 250 для инъекционного применения и Андриол для перорального приема, который не оказывает гепатотоксического и гепатоканцерогенного действия в отличие от метилтестостерона.

Препараты для интракавернозного применения. В течение последних 1,5 лет показана эффективность многих препаратов при интракавернозном применении в лечении ЭД. Данные препараты действуют как прямые релаксанты гладкомышечных клеток трабекул и спиральных артерий (простагландин E1, папаверин), так и через блокаду адренергической системы кавернозных тел (фентоламин).

В начале интракавернозной терапии основной целью является подбор минимальной дозы препарата, достаточной для достижения и поддержания эрекции в течение 0,5-1 ч после инъекции. У пациентов с психогенной ЭД хороший эффект

достигается введением небольших доз препарата; при васкулогенной ЭД эффект наблюдается у меньшего числа больных и наступает обычно после более продолжительного латентного периода. Эффективность интракавернозной терапии при СД колеблется от 60 до 87%.

Данные препараты необходимо применять с осторожностью у больных сахарным диабетом, так как высока частота микрокровоизлияний с дальнейшим развитием фиброза полового члена.

Противопоказаниями к интракавернозной терапии являются: грубые анатомические дефекты полового члена или кавернозных тел, заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, миелолойкоз), психические расстройства, морбидное ожирение ($ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$), наличие диабетической ретинопатии и хайропатии, тяжелая сердечно-сосудистая патология и использование антикоагулянтов.

По данным литературы наиболее часто для интракавернозной терапии используется простагландин E1 (алпростадил, PGE1; зарегистрированные в РФ препараты - Каверджект, Эдекс) – естественный простагландин, образующийся из полиненасыщенных жиров в эндотелиальных клетках кавернозных тел. Согласно данным различных авторов эффективность PGE1 при ЭД у больных СД, составляет от 60% до 87%. Сравнительно малая частота побочных эффектов делает алпростадил препаратом выбора при лечении ЭД.

Препараты для интрауретрального применения. В настоящее время для интрауретрального применения разработана лекарственная форма алпростадил в суппозиториях – терапевтическая уретральная система для достижения эрекции (The Medicated Urethral System for Erection, MUSE). При данном методе введения алпростадил проникает через губчатое тело полового члена к кавернозным телам и оказывает необходимый эффект. Но в сравнение с интракавернозной терапией, эффективность данного метода, несомненно, ниже. Крайне осторожно надо применять данный препарат у больных с диабетической нейропатией, поскольку снижение порога болевой чувствительности нередко приводит к травматическим поражениям уретры.

Хирургическое лечение. К хирургическим методам лечения ЭД относятся реконструктивные операции на сосудах полового члена и протезирование кавернозных тел. У большинства больных СД они применяются при неэффективности медикаментозной терапии и механических средств.

Реконструктивные операции на сосудах полового члена. Основной целью оперативных вмешательств на сосудах полового члена является создание дополнительного притока крови к кавернозным телам при преимущественно васкулогенной ЭД. При этом важным для достижения наилучшего результата является сохранение целостности кавернозной ткани и белочной оболочки. Эффективность метода колеблется от 30 до 70%. Несмотря на длительное применение этих операций, до сих пор окончательно не решен вопрос о целесообразности использования данного метода лечения ЭД при СД вследствие генерализованного поражения сосудов.

Протезирование полового члена. Впервые протезирование полового члена (фаллопротезирование) для лечения ЭД было предложено в начале 70-х годов XX века. С тех пор разработано много разновидностей интракавернозных протезов, из которых

наиболее часто применяются полужесткие протезы, имеющие постоянную длину, и гидравлические протезы, имитирующие физиологические процессы тумесценции и детумесценции полового члена. Высокая эффективность протезирования полового члена в лечение ЭД, при СД показана многими авторами. Тем не менее, у больных СД фаллопротезирование является методом резерва и должно применяться только при неэффективности медикаментозной или ЛОД-терапии.

За последние годы появились мягкие протезы, выполненные из мягкого силикона. Данный процесс не увеличивает жесткости полового члена, но сокращает объем кавернозных тел и в результате для возникновения эрекции требуется значительно меньший объем притекающей крови. Данные протезы целесообразно применять у больных с нарушением эрекции психогенного характера.

Приведенные факты указывают на реальную потребность в новых эффективных и безопасных лекарственных средствах, которые могли бы расширить возможности современной терапии ЭД.

Механизмы, играющие ведущую роль в патогенезе большинства вариантов ЭД, объединяет общее звено: NO-зависимое ослабление гладкомышечных клеток кавернозной ткани, которое определяет гемодинамические изменения в половом члене во время эрекции и в фазе ригидности (Andersson K.E., 2001). Приведенные в таблице 1 данные указывают на то, что функциональная недостаточность регуляторного пути NO синтаза-NO-гуанилатциклаза-цГМФ является общим звеном для большинства вариантов ЭД. Значительный прогресс в понимании физиологии и патофизиологии мужской сексуальной функции, разработка новых методов исследования, а также появление пероральных средств фармакотерапии ЭД создали предпосылки для дифференцированного и высокоэффективного лечения пациентов с этим состоянием. Важным в лечении ЭД является устранение факторов риска, роль которых доказана (диета, курение, недостаточная физическая активность и др.), а также терапия основного заболевания. В патогенезе большинства вариантов ЭД объединяет общее звено – функциональная недостаточность NO-зависимых процессов (оксидазотзависимых), ответственных за реализацию эректильной функции. Эти процессы являются ключевыми не только для периферических звеньев, но и принимают участие в центральных механизмах эрекции – прежде всего на уровне паравентрикулярных ядер гипоталамуса. Нейрональная и эндотелиальная NO-синтаза являются взаимно дополняющими источниками NO (оксида азота) как в ЦНС, так и в кавернозной ткани. Именно поэтому восстановление адекватной выработки NO как в ЦНС, так и в кавернозной ткани может обеспечить восстановление нормальной эректильной функции. Одним из препаратов, устраняющих ЭД путем восстановления выработку NO является препарат аффинно очищенных антител к эндотелиальной NO-синтазе (импаза).

Механизм действия препарата импаза: повышая активность эндотелиальной NO-синтазы в сосудах полового члена, препарат восстанавливает адекватную выработку эндотелием оксида азота при сексуальной стимуляции, что повышает содержание в гладких мышцах уровня циклического гуанозинмонофосфата, способствует их расслаблению, увеличивая кровенаполнение полового члена. Указанные эффекты обеспечивают достаточную по силе и продолжительности эрекцию. Кроме того, ЭД у больных

сахарным диабетом может протекать на фоне андрогенного дефицита и, возможно, требовать в этих случаях назначения комбинированной терапии.

Учитывая, что эректильная дисфункция представляет собой серьезную проблему в медицинском, психологическом и социальном аспектах, негативно влияет на качество жизни в широкой популяции больных с сахарным диабетом 2 типа, особую актуальность приобретают исследования, направленные на поиск недорогих, эффективных и безопасных методов устранения ЭД у этой категории больных.

Целью нашего исследования является изучить эффективность и безопасность препарата ИМПАЗА у больных сахарным диабетом 2 типа и ЭД.

Материалы и методы

Для реализации цели и задач настоящего исследования были отобраны 80 мужчин СД 2 типа, средней степени тяжести с длительностью заболевания $6,6 \pm 4,1$ лет и средним возрастом $48,33 \pm 7,2$ лет.

В зависимости от наличия ЭД, методом произвольной выборки, больные были разделены на три группы. Первую группу ($n = 30$ человек) составили больные СД 2 типа с наличием ЭД в возрасте от 31 до 60 лет, которым был назначен препарат ИМПАЗА в дозе 300 мг в сутки, через день. Вторую группу ($n = 30$ человек) составили больные СД 2 типа с наличием ЭД в возрасте от 32 до 61 лет, которые находились под наблюдением и препарат не принимали (группа сравнения). Третью группу ($n = 20$ человек) составили пациенты с СД 2 типа без ЭД в возрасте от 35 до 50 лет, которые находились под наблюдением и препарат не принимали (группа сравнения 2).

В исследование не включались: пациенты с сахарным диабетом 1 типа, пациенты с сахарным диабетом 2 типа, получающие лечение инсулином; пациенты с третьей стадией гипертонической болезни, имеющие ожирение III степени, выраженные поражения печени (АЛТ $\geq 2,5$) и почек (СКФ менее 30 мл/мин); пациенты, имеющие клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы в активной фазе (инфаркт миокарда в течение последних 6 мес., стенокардия напряжения II ф.к. и выше, ХСН 3 и 4 степень по NYHA). Так же пациенты, с наличием выраженных осложнений сахарного диабета (диабетическую пролиферативную ретинопатию, диабетическую нефропатию, (протеинурическую стадию)). Наличие клинически значимых проявлений андрогенного дефицита (опросник андрогенного статуса более 37 баллов), так же являлось критерием исключения.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых мужчин, средний возраст которых составлял $41,3 \pm 5,9$ лет.

У большинства обследуемых больных имелись осложнения сахарного диабета. В соответствии с критериями ВОЗ (1990), по данным клинического, инструментального и лабораторного обследования у 54 (67,5%) больных установлена диабетическая ретинопатия, у 46 (53,8%) - нейропатия, у 46 (57,5%) пациентов — диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии.

Из сопутствующих заболеваний у 31 (38,6%) больных имелась алиментарно-конституциональная форма ожирения I степени (ИМТ больше 30), у 3 пациентов (7,5%) - алиментарно-конституциональная форма ожирения II степени (ИМТ больше 34,9); у 76 (88,8%) больных выявлена гипертоническая болезнь II стадии, хронические заболевания органов пищеварения на-

блюдались у 17 (21,2%) пациентов. За время наблюдения (6 месяцев) у всех пациентов с артериальной гипертонией тип пероральных гипотензивных препаратов не менялся. Для оценки степени выраженности ожирения использовался показатель ИМТ, вычисляемый по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Индекс массы тела, превышающий 25, свидетельствовал об избытке веса, 30 - об ожирении, а 40 - о морбидном ожирении.

Длительность исследования составила 24 недели. В течение всего наблюдаемого периода в начале, на 12, и 24 неделях исследования проводились: мониторинг гликемии, содержания HbA1c, липидного спектра крови, ЧСС, АД, оценка степени ЭД и репродуктивной функции, оценка функции эндотелия, параметров центральной гемодинамики.

Дисфункция эндотелия занимает ведущее место в патогенезе осложнений сахарного диабета. Оценка функции эндотелия проводили с помощью пробы с созданием реактивной гиперемии. Нормальной реакцией принято считать дилатацию ПА (плечевой артерии) на фоне реактивной гиперемии 10% и более от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считаются патологической. Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol. 1997. Vol. 20, № 5. P. 426-432.).

Обнаружение циркулирующих в крови клеток эндотелия расценивается как маркер повреждения сосудов (Ferrara N. New Jersey: Humana Press, 1999. Guerci B., Diabetes Metab. - 2001.; Futura M., Tsunoda K., Arita M. Rinsho Byori. - 2003). Состояние целостности эндотелиального пласта сосудов изучали по методу Hladovec. У здоровых людей по данным J. Hladovec (1978) количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов составляет от 2 до 4 кл. на 100 мкл.

ЭД выявляли методом анкетирования с использованием шкалы Международного Индекса Эректильной Функции -5 (МИЭФ-5). Согласно баллам по опроснику МИЭФ 5 - от 21 до 18 баллов свидетельствует о наличии легкой степени ЭД, от 17 до 11 баллов о наличии средней степени ЭД, 10 баллов и менее - о тяжелой степени ЭД.

Гипогонадизм на этап скрининга выявлялся в помощью опросника «андрогенный статус». Симптомы дефицита андрогенов считаются невыраженными при количестве баллов от 17 до 26, слабо выраженными от 27 до 36 баллов, средней степени выраженности от 37 до 49, выраженными - при сумме баллов более 50. (Медицинская газета № 17 10.03.06. стр. 2-3.). Пациенты с явным клиническим гипогонадизмом, о наличии которого судили на основании этого опросника в исследование не включались.

Результаты исследования

При анализе показателей углеводного обмена в динамике установлено, что у пациентов 1 и 2 групп, при оценке состояния углеводного обмена как на фоне приема препарата ИМПАЗА так и не принимавших препарат достоверно значимых изменений углеводного обмена не получено ($p > 0,05$). При сравнении групп 1 и 2 так же нет достоверных изменений состояния углеводного обмена. Однако, отмечалась некоторая тенденция снижения глюкозы крови натощак и после еды, а так же HbA1c, достоверно незначимо ($p > 0,05$). Вероятно подобная тенденция может быть следствием оптимизации пациентами диетотерапии, режима

питания и физической нагрузки, учитывая более пристальный врачебный контроль во время наблюдения.

В то же время у пациентов 3 группы отмечалась положительная динамика в виде достоверного снижения уровня HbA_{1c} и глюкозы крови натощак ($p < 0,05$), что может быть связано с более выраженными исходными уровнями глюкозы крови и HbA_{1c}, а так же с оптимизацией пациентами диетотерапии и режима питания.

При оценке липидного статуса в начале исследования выявлено, что у 86,3% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (11 из 80) имелись нарушения липидного обмена в виде дислипидемий различного типа. Наиболее типичными нарушениями являлись гиперхолестеринемия и триглицеридемия, что подтверждается данными литературы. (Uusitupa M.U., Niskanen L.K., Siitonen O. et al. *Diabetologia*. -1993).

При первичном анализе динамики показателей липидного обмена у пациентов 1 группы на фоне терапии препаратом ИМПАЗА достоверно отмечается увеличение уровня триглицеридов ($p < 0,05$) через 6 месяцев, и увеличение липопротеидов высокой плотности через 3 месяца наблюдения. Сравнение 1 группы с группами 2 и 3 достоверных различий не выявило ($p > 0,05$). Вместе с тем, у пациентов 2 группы (не принимавших препаратом ИМПАЗА) так же достоверно наблюдается увеличение липопротеидов высокой плотности через 3 и 6 месяцев ($p < 0,05$). У пациентов этой группы так же наблюдается тенденция к увеличению уровня триглицеридов через 6 месяцев, хотя достоверной значимости не выявлено ($p > 0,05$). У пациентов 3 группы достоверных изменений липидограммы не выявлено, хотя тенденция к повышению уровня триглицеридов через 3 месяца наблюдается и у них ($p > 0,05$).

Проведенный первичный анализ липидограммы в конце исследования показал, увеличение уровня триглицеридов у пациентов 1-й группы через 6 месяцев после приема препарата импаза. Вместе с тем у пациентов 1 и 2 групп отмечается увеличение уровня ЛПВП через 3 месяца наблюдения ($p > 0,05$).

Учитывая, что во всех группах часть пациентов принимала гиполипидемические препараты, а часть нет, так же среди них встречались пациенты с нормальным уровнем липидов крови, для более детального анализа изменений липидограммы на фоне приема препарата ИМПАЗА и сравнения с другими группами все пациенты были разделены на подгруппы пациентов с нормальным уровнем липидов крови (исходно) – подгруппа А, пациентов принимавших гиполипидемические препараты - подгруппа Б; и не принимавших эти препараты подгруппа В.

У пациентов 1А и 2А групп с исходно нормальным уровнем липидов крови отмечается достоверное увеличение уровня триглицеридов через 6 месяцев ($p < 0,01$) и увеличение уровня липопротеидов высокой плотности через 3 месяца ($p < 0,05$). Сравнение с другими группами недостоверно ($p > 0,05$). Так же у пациентов 2 группы наблюдается достоверно значимое повышение уровня холестерина крови через 3 и 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$), достоверно сравнимое с пациентами 3 группы ($p < 0,05$). У пациентов 3А группы достоверно значимых изменений не выявлено, хотя тенденция к увеличению уровня триглицеридов, холестерина и липопротеидов высокой плотности присутствует и у них ($p > 0,05$).

У пациентов 1Б группы, принимавших гиполипидемические препараты достоверной динамики показателей липидного

спектра крови не наблюдается ($p > 0,05$). У пациентов 2Б группы отмечается достоверно значимое увеличение уровня ЛПВП через 3 месяца ($p < 0,01$), со снижением к практически исходному уровню через 6 месяцев ($p > 0,05$) и наблюдается повышение уровня липопротеидов низкой плотности через 6 месяцев, достоверно сравнимое с пациентами 3Б группы ($p < 0,05$). У пациентов 3 группы достоверно значимых изменений уровня липидов крови не отмечается.

У пациентов 1В группы нет достоверных изменений уровня липидов крови. В то же время у пациентов 2В группы достоверное снижение холестерина крови через 6 месяцев ($p < 0,05$) и увеличение ЛПВП через 3 и 6 месяцев ($p < 0,05$) наряду со снижением уровня ЛПНП через 6 месяцев достоверно сравнимое с пациентами 3В группы ($p < 0,05$). Эти изменения могут быть связаны с оптимизацией гиполипидемической диеты данной группой пациентов. У пациентов 3В группы достоверно отмечается увеличение уровня триглицеридов через 3 и 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$). Достоверной динамики уровня остальных показателей липидограммы не наблюдается.

Таким образом, детальный анализ исследования липидного спектра показал, что изменения уровня холестерина крови у пациентов, принимавших препарат ИМПАЗА, достоверно не изменился в динамике и по сравнению с пациентами других групп (в подгруппах Б и В). У пациентов 2 группы отмечается даже некоторая отрицательная динамика в виде увеличения холестерина крови в подгруппе с изначально нормальным уровнем холестерина, хотя в подгруппе без приема гиполипидемических препаратов отмечается его снижение. У пациентов 3 группы, во всех подгруппах достоверно значимых изменений уровня холестерина выявлено не было.

Из этого следует, что какого-либо достоверного влияния препарата импаза на уровень холестерина крови в динамике за 6 месяцев не выявлено.

При анализе гонадостата производилась оценка половых гормонов в динамике за 0,5 года. У всех обследованных пациентов с сахарным диабетом уровень гормонов не выходил за пределы нормы. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с сахарным диабетом уровень тестостерона оказался достоверно ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

В результате исследования установлено, что уровень ЛГ во всех обследованных группах достоверно не изменялся в динамике за 6 месяцев наблюдения ($p > 0,05$). Вместе с тем, через 6 месяцев уровень ЛГ у пациентов 1 и 2 группы (с наличием эректильной дисфункции) оказался достоверно выше, по сравнению с пациентами 3 группы, причем эти изменения более отчетливо прослеживались у пациентов 1 группы (принимавших импазу). Это косвенно свидетельствует, учитывая наличие механизма обратной связи об увеличении уровня тестостерона.

Во всех группах пациентов за период наблюдения отмечается тенденция к снижению уровня ФСГ, однако достоверное подтверждение наличествует лишь у пациентов 2 группы ($p < 0,05$). При сравнении с пациентами других групп достоверных изменений не получено ($p > 0,05$).

В результате анализа динамики уровня свободного тестостерона выявлено, что исходно уровень у пациентов с сахарным диабетом ниже, чем в группе контроля ($21,85 \pm 2,93$ нг%). У пациентов 1 группы, в динамике на фоне приема аффинно очищенных антител к NO-синтазе, через 6 месяцев, достоверно отмечается

Таблица 2. Динамика уровня половых гормонов у больных СД 2 типа ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период лечения	Группы		
		Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=20)
ЛГММЕ/мл	исходно	23,2 + 3,1	22,3 + 3,8	21,2 + 4,9
	3 месяца	22,84 + 2,75	20,6 + 3,4	19,4 + 4,0
	6 месяцев	22,5 + 2,7#	21,2 + 4,3#	18,5 + 5,6
ФСГММЕ/мл	исходно	12,9 + 3,9	12,8 + 3,3	13,4 + 3,9
	3 месяца	13,1 + 3,19	12,2 + 2,4	13,8 + 4,2
	6 месяцев	11,9 + 2,6	11,5 + 2,5*	11,9 + 2,8
Тестостерон (свободный) нг%	исходно	17,9 + 0,5	18,7 + 4,5	16,6 + 4,0
	3 месяца	19,0 + 3,1	18,4 + 3,7	15,1 + 3,6
	6 месяцев	19,9 + 2,9**#	18,6 + 3,5	16,2 + 6,0

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными;

- $p < 0,05$ по сравнению с данными 3-й группы.

увеличение уровня свободного тестостерона по сравнению с пациентами без эректильной дисфункции (3 группа) ($p < 0,05$). Вместе с тем, достоверных различий между пациентами 1 группы и группы контроля через 6 месяцев не получено ($p > 0,05$). Во второй группе, не принимавшей препарат, отмечена значительная динамика уровня тестостерона отсутствовала ($p > 0,05$), а через 6 месяцев его уровень был достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Аналогичная динамика секреции тестостерона наблюдалась и в 3 группе, при этом колебания уровня гормонов не выходили за пределы физиологической нормы.

Таким образом, анализ гормонального состояния пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием ЭД позволяет утверждать, что в результате 6-ти месячного курса лечения препаратом ИМПАЗА наблюдается отчетливое повышение уровня секреции тестостерона по сравнению с исходными показателями.

Кроме того, спустя 6 месяцев после приема импазы, концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови выше, чем у пациентов 2 группы. Следовательно, это позволяет утверждать, что прием препарата импаза в течение 6 месяцев оказывает положительное влияние на андрогенный статус.

Анализ состояния функции эндотелия у пациентов сахарным диабетом 2 типа показал, что по сравнению со здоровыми лицами достоверно имеется дисфункция эндотелия в виде нарушения эндотелийзависимой вазодилатации.

У практически здоровых лиц процесс десквамации эндотелия был выражен слабо ($2,6 + 0,5$) и, по – видимому, выполнял роль очистки интимы сосудистой стенки от поврежденных клеток. (Русский медицинский журнал 29 марта 2006 г, том 14, № 6). У обследованных нами пациентов с СД 2 типа интенсивность десквамации эндотелия резко возростала ($4,5 + 0,9$), что согласуется с данными литературы (Raitakari T.J., et al. Annals of Medicine 2000.; Ferrara N. Curr Top Microbiol Immune. –1999.).

В результате динамического наблюдения у пациентов 1 и 2 групп достоверных различий на фоне приема препарата ИМПАЗА получено не было ($p > 0,05$). У пациентов 1 группы количество десквамированных клеток эндотелия через 6 месяцев приема ИМПАЗЫ составило $4,4 + 1,1$, у пациентов 2 группы, импазу не принимавших – $4,2 + 1,1$, достоверных различий в динамике по сравнению с исходными данными и при сравнении между этими группами получено не было ($p > 0,05$).

Наряду с этим, среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием ЭД имеется достоверно более выраженное нарушение

функции эндотелия, чем у пациентов с сахарным диабетом без эректильной дисфункции (группа 3).

Процент прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у здоровых лиц составляет 8-10 %. Снижение этого показателя свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия. Динамика функции эндотелия э у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за период наблюдения на фоне лечения препаратом ИМПАЗА представлены в таблице 2.

У пациентов с наличием ЭД исходно дисфункция эндотелия более выражена, что подтверждается данными нашего исследования: имеется достоверное различие процента прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с пациентами без эректильной дисфункции ($p < 0,05$). На фоне терапии препаратом ИМПАЗА выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии в 1 группе пациентов ($p < 0,05$), так же исчезновение различий по сравнению со 2-й группой, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата импаза на состояние эндотелия и улучшение этих показателей на фоне терапии. Однако, при этом нормальных значений процента прироста диаметра плечевой артерии на фоне терапии не было достигнуто. У пациентов 2 группы достоверной динамики состояния эндотелия не отмечается ($p > 0,05$). Так если за период наблюдения имеется незначительная тенденция увеличению диаметра плечевой артерии исходно, то процент прироста дилатации плечевой артерии после нагрузке в динамике достоверно не изменяется ($p > 0,05$).

Таким образом, прием препарата ИМПАЗА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при наличии эректильной дисфункции оказывает положительное влияние на имеющуюся у этих пациентов дисфункцию эндотелия.

Применение опросников МИЭФ 5 у пациентов с СД 2 типа (120 человек) позволило выявить наличие ЭД у 53% (63 человек). При этом, эректильная дисфункция легкой степени была выявлена у 41% (49 человек), эректильная дисфункция средней степени - 9,2% (11 человек). У 3-х человек была выявлена эректильная дисфункция тяжелой степени. Пациенты с ЭД тяжелой степени в группы наблюдения не были включены.

Анализ и динамика эректильной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения представлена в таблице 4.

Максимальное число баллов по опроснику МИЭФ 5 наблюдалась в 3-й группе, что свидетельствует об отсутствии у них ЭД. Уже через 3 месяца наблюдения исчезают различия между пациентами 1, 2

Таблица 3. Показатели эндотелийзависимой вазодилатации в группах больных СД 2 типа до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период лечения	Группы		
		1-я (n=30)	2-я (n=30)	3-я (n=20)
До лечения	ДПА исходно	4,69 ± 0,60	4,62 ± 0,55	4,55 ± 0,58
	ДПА после нагрузки	4,69 ± 0,60	5,01 ± 0,59	5,04 ± 0,54
	% прироста	6,1 ± 5,3#	9,4 ± 5,2	11,1 ± 5,2
3 месяца	ДПА исходно	4,68 ± 0,60	4,64 ± 0,51	4,53 ± 0,63
	ДПА после нагрузки	5,08 ± 0,63	5,04 ± 0,59	4,99 ± 0,67
	% прироста	8,5 ± 5,5	8,8 ± 4,8	10,2 ± 7,7
6 месяцев	ДПА исходно	4,94 ± 0,60	4,64 ± 0,56	4,57 ± 0,59
	ДПА после нагрузки	5,01 ± 0,61*	5,03 ± 0,61	5,1 ± 0,58
	% прироста	7,6 ± 6,22	8,9 ± 7,3	9,22 ± 4,9

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

- $p < 0,05$ по сравнению с данными 3-й группы.

и 3 групп. Через 6 месяцев наблюдения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции (1 группа) достоверно отмечается положительная динамика. Что проявляется в виде увеличения количества баллов по опроснику МИЭФ 5 и уменьшения количества баллов по опроснику «оценка андрогенного статуса» по сравнению с пациентами, которые не принимали препарат ИМПАЗА (группа 2) ($p < 0,05$) и пациентами с сахарным диабетом 2 типа без эректильной дисфункции (группа 3).

У больных 1-й группы, показатели эректильной дисфункции на фоне приема препарата достоверно улучшились по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). В то же время у пациентов 2-й группы, не принимавших препарат ИМПАЗА достоверной динамики улучшения эректильной функции получено не было ($p > 0,05$). В месте с тем, наблюдается некоторая тенденция к прогрессированию эректильной дисфункции с течением времени, по сравнению с пациентами 3-й группы (без эректильной дисфункции) ($p < 0,05$).

Таким образом, применение препарата ИМПАЗА у пациентов сахарным диабетом 2 типа с эректильной дисфункцией достоверно приводит к улучшению эректильной функции.

В результате исследования сердечно - сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции достоверно отмечалась большая толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа без эректильной дисфункции ($p < 0,05$).

На фоне проводимой терапии у больных 1 группы не выявлено достоверных отличий ЭХО-кардиографических показателей по сравнению с пациентами 2 группы отмечается тенденция к уменьшению толщины МЖП ($p < 0,05$). В то время как у пациентов 2 группы (не принимавших ИМПАЗУ) достоверно отмечается отсутствие динамики размеров МЖП по сравнению с пациентами 3-й группы (без эректильной дисфункции) ($p < 0,05$). Параметры сократительной функции миокарда у пациентов всех групп не зависели от возраста, пола, длительности заболевания и не изменились в процессе лечения ($p > 0,05$).

Анализ частоты артериальной гипертензии показал, что среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа с наличием эректильной дисфункции артериальная гипертензия выявляется практически с одинаковой частотой по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа без эректильной дисфункции. Так среди пациентов с эректильной дисфункцией выявлено 35 % пациентов с

артериальной гипертензией (цифры артериального давления составляли 140/90 мм рт.ст, на фоне приема гипотензивных препаратов), а среди пациентов без ЭД – 33 %.

Таким образом, препарат импаза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции практически не оказывает значимого действия на показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики и морфометрию левого желудочка.

Заключение

Проведенное нами комплексное исследование показателей углеводного и липидного обмена, репродуктивной системы, эректильной функции и состояния эндотелия, а также центральной гемодинамики у больных СД 2 типа дало возможность установить характерные особенности нарушения метаболизма и специфические изменения функционального состояния репродуктивной системы. Кроме того, повторные исследования этих показателей, проведенные через 3 и 6 месяцев, позволили оценить и сравнить характер влияния препарата ИМПАЗА на углеводный, липидный обмен, репродуктивную функцию, эректильную функцию и функцию эндотелия, а также гемодинамику у больных СД 2 типа.

Анализ полученных данных показал, что среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции индекс массы тела выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ЭД ($p < 0,05$), что подтверждает роль избыточной массы тела в патогенезе эректильной дисфункции и не противоречит данным литературы (Jockenhovel. F. Mail hypogonadism. UNIMED, 2004 с 69-70).

При исследовании углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлено, что у пациентов с эректильной дисфункцией достоверно выше уровень постпрандиальной гликемии, чем у пациентов с отсутствием ЭД. Данный факт, очевидно, подчеркивает роль и значение хронической гипергликемии в развитии ЭД у пациентов с СД 2 типа.

Вместе с тем, анализ динамики других показателей углеводного обмена на фоне проводимой терапии ИМПАЗОЙ не подтвердил влияние данного препарата на углеводный обмен.

Оценка показателей липидного обмена исходно показала отсутствие достоверных различий липидного спектра у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции, получавших препарат ИМПАЗА и не получавших.

Таблица 4. Анализ и динамика эректильной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Период лечения	Группы обследованных		
		1 -я (n=30)	2-я (n=30)	3-я (n=20)
МИЭФ-5	исходно	19,7 ± 2,2 [^]	19,2 ± 2,7 [^]	23,1 ± 1,4
	3 месяца	20,4 ± 1,7	19,1 ± 2,0	22,0 ± 1,3
	6 месяцев	21,9 ± 2,4 ^{**#}	18,8 ± 2,3 [^]	21,0 ± 1,4
Оценка андрогенного статуса	исходно	22,5 ± 3,1	21,4 ± 2,8	21,0 ± 2,3
	3 месяца	20,5 ± 2,6	22,5 ± 2,8	20,1 ± 2,4
	6 месяцев	19,5 ± 1,7 ^{**#}	22,2 ± 2,7 [^]	21,6 ± 2,9

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными;

** - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными;

- $p < 0,05$ по сравнению с данными 2-й группы;

[^] - $p < 0,05$ по сравнению с данными 3-й группы.

В результате проведения оценки репродуктивной функции выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом при наличии эректильной дисфункции и без нее уровень свободного тестостерона находится в пределах нормы. Важным представляется тот факт, что содержание свободного тестостерона у этих пациентов достоверно ниже чем в группе контроля ($p < 0,05$). Оценивая динамику уровня половых гормонов за 6 месяцев, мы установили, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции на фоне приема ИМПАЗЫ, достоверно отмечается увеличение уровня свободного тестостерона по сравнению с другими группами. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции, не принимавших импазу, изменений уровня тестостерона достоверно не получено. Изменения ЛГ и ФСГ у всех пациентов сахарным диабетом 2 типа незначимы. Таким образом можно показать, что прием препарата ИМПАЗА положительно сказывается на уровне свободного тестостерона у пациентов с СД 2 типа.

При оценке динамики показателей дисфункции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции на фоне приема препарата ИМПАЗА достоверно отмечается тенденция к ее улучшению, в виде увеличения эндотелийзависимой вазодилатации после нагрузки. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции не получавших импазу, достоверной динамики состояния эндотелия не отмечается ($p > 0,05$). Так если за период наблюдения имеется незначительная тенденция увеличению диаметра плечевой артерии исходно, то процент прироста дилатации плечевой артерии после нагрузке в динамике достоверно не изменяется ($p > 0,05$).

Учитывая вышесказанное, следует показать, что препарат оказывает действие на основные звенья патогенеза эректильной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

По результатам исследования выявлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции, получавшими препарат ИМПАЗА, достоверно отмечается положительная динамика в виде уменьшения степени эректильной дисфункции, по сравнению с пациентами, которые импазу не принимали и пациентами с сахарным диабетом 2 типа без эректильной дисфункции и исходными данными, что подтверждается данными опросников.

Напротив, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции, не получавших ИМПАЗУ, наблюдается некоторая тенденция к прогрессированию эректильной дисфункции с течением времени, по сравнению с пациентами без эректильной дисфункции, что очевидно связано с основным заболеванием.

На фоне приема препарата ИМПАЗА достоверной динамики показателей морфометрии ЛЖ и внутрисердечной гемодинамики не наблюдалось. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и наличием эректильной дисфункции по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2 типа без эректильной дисфункции отмечается достоверная тенденция к уменьшению толщины МЖП. Параметры сократительной функции миокарда у пациентов всех групп не зависели от возраста, пола, длительности заболевания и не изменились в процессе лечения.

Таким образом препарат ИМПАЗА позволяет устранить проявления ЭД легкой степени у больных сахарным диабетом 2 типа и достоверно уменьшить нарушения половой функции средней степени тяжести заболевания. При этом, отсутствует негативное влияние препарата на углеводный, липидный обмен, состояние сердечно - сосудистой и эндокринной систем. Помимо устранения нарушений эрекции ИМПАЗА способствует улучшению андрогенного статуса и функции эндотелия.

Литература

- Harris M., Flegal K., Cowie C, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. // *Diabetes Care*. - 1998. - Vol.21. -P.518-524.
- Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова СВ., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета // *Пробл. эндокринолог.* -1998. - №3. - С.45-49.
- Лодевик П.А., Сахарный диабет. -М. Мед. - 2001. - С 13-14.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of angiogenesis. - In: *Antiangiogenic Agents in Cancer Therapy*/Ed. Teicher B.A. - New Jersey: Humana Press, 1999. - P.119-142.
- Vogel R. A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20, № 5. P. 426-432. . Медицинская газета № 17 10.03.06. С. 2-3.
- Raitakari T.J., et al. Testing for endothelial dysfunction.// *Annals of Medicine* 2000; 32: 293-304. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: molecular and biological aspects // *Curr Top Microbiol Immune.* -1999. - Vol.237. - P.1-30. .
- Андреева Н.В. Особенности патогенеза микроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста // *Русский медицинский журнал* 29 марта 2006 г, том 14, № 6.
- Hakim L. S., Goldstein I.,// *Diabetes mellitus* - 1996. - P -25-26.
- Vinic A., Richardson D., // *Diabetes mellitus* 1998. P 12.
- Kaiser F.E., Korenman S.G., // *Diabetes Care* - 1998. P -9-10.
- Chew KK et al., // *Dialectology* - 2000. - P 26.
- Jockenovel. F. Mail hypogonadism. UNI-MED, 2004. P 69-70.
- Uusitupa M.U., Niskanen L.K., Siitonen O. et al. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in Uppprotein composition in type 2 (non - insulin dependent) diabetic and non - diabetic subjects // *Diabetologia.* -1993. - Vol.36. - P. 1175-1184.
- Калиниченко С.Ю., Козлов Г.И. Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение М. 2003.