

УДК 616.61-002.3-036.12-061:616.379-008.64

С.К.Кобяков, Є.В.Луцицький, В.М.Скібун

Ефективність використання препарату Еспа-ліпон у комплексному лікуванні еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет (огляд літератури та власні спостереження)

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України, м. Київ

Розлади статевої сфери є найчастішим ускладненням цукрового діабету (ЦД) у чоловіків (зустрічаються у понад 80% хворих) і, безперечно, накладають негативний відбиток на клінічний перебіг хвороби та якість життя хворих. Провідною ознакою сексуальної патології у чоловіків є статевая слабкість - еректильна дисфункція (ЕД). Останню визначають як порушення в досягненні і підтриманні протягом всього статевого акту достатньо задовільної для обох сексуальних партнерів повноцінної ерекції. Наявність ЕД у хворих на ЦД прямо корелює із неврологічними чинниками ризику [1]. Полінейропатія (ПНП) - це захворювання всього організму зі специфічною реалізацією патологічного процесу на рівні периферичної нервової системи. Найтипovішим ураженням нервової системи при ЦД є периферична нейропатія, яка зустрічається у 60% хворих [2]. Множинне ураження периферичних нервів являє собою переважно дистальний, симетричний моторно-сенсорний процес, який проявляється периферичними порушеннями нервової провідності, чутливості, трофічним і вегетативно-судинними розладами.

Важливість неврологічного чинника в етіології ЕД у хворих на ЦД підтверджується цілеспрямованими нейрофізіологічними дослідженнями, автори яких дійшли висновку, що урогенітальна чутлива нейропатія сприяє Імпотенції [3], тобто стану, коли чоловік зазнає еректильних порушень не епізодично чи періодично, а більш ніж у 79% випадків протягом спроб статевих зносин.

Одним з проявів автономної діабетичної нейропатії у хворих на ЦД є синдром ретроградної еякуляції, що полягає у закиданні сім'яної рідини у сечовий міхур під час еякуляції. Цей феномен спостерігається у 13—16% хворих на ЦД і часто є причиною безпліддя у чоловіків [4, 5]. При зростанні тяжкості мікроангіопатій і нейропатій збільшується число хворих з порушеннями статевої функції [6-9].

Патогенез діабетичної ГШП зводиться до 2 основних теорій: метаболічної і судинної. В основі метаболічної теорії покладено активізацію поліолового шунта, зниження утворення NO, що, у свою чергу, впливає на стан інтраневрального кровообігу, призводячи до стану хронічної гіпоксії і сприяючи розвитку функціональних і структурних змін нерва. Цім механізмом визначаються перші функціональні розлади периферичної нервової системи у відповідь на гіперглікемію [10]. При оцінці взаємозв'язку між глікемічним контролем і ЕД у чоловіків з ЦД, з використанням міжнародних анкет 1IEF, встановлено, що еректильна функція знижується при збільшенні кількості глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Встановлено суттєву кореляцію між HbA_{1c} і нейропатією [11]. Багатоваріантний аналіз підтвердив, що HbA_{1c} є незалежним провісником щодо еректильної функції (p = 0,001) і периферичної нейропатії (p = 0,023). Периферична нейропатія і HbA_{1c} є незалежними прогностичними показниками ЕД у хворих на ЦД. Мікроциркуляторним

порушенням, що мають місце при ЦД, надається провідна роль. Внаслідок довготривалої гіперглікемії збільшується утворення кінцевих продуктів глікозилювання, а порушенням структури судинної стінки, індукування утворення ліпопротеїнів низької щільності з накопиченням їх у судинній стінці, проліферації гладеньком'язових клітин. Деструктивну дію щодо ендотелію судин статевих органів чоловіків, хворих на ЦД, мають вільні радикали, що утворюються внаслідок перекисного окислення ліпідів; а також пригнічена синтезу простагліцину, який має судинно-розширювальні властивості. Ураження нейрорегуляторної функції периферичної й автономної нервової системи при діабетичній ПНП та функціональні розлади у системі мікроциркуляції призводять до структурних патологічних змін у статевих органах ЧОЛОВІКІВ, хворих на ЦД.

У патогенезі діабетичної ПНП важлива роль належить зростаючому на тлі гіперглікемії неферментативному глікозилюванню білків, котре порушує функціональний стан багатьох морфологічних структур, до складу яких вони входять, зокрема, тубуліну, білка нейронів, що призводить до порушення току аксоплазми [12]. Довгострокове багаторічне дослідження показало, що лише сама компенсація ЦД, за допомогою інтенсивної Інсулінотерапії та самоконтролю, далеко не у всіх хворих спроможна зупинити розвиток автономної нейропатії та полінейропатій [13].

У зв'язку з цим, останніми роками проводяться активний пошук патогенетичних засобів їх лікування. Далекі не всі з них мають достатню ефективність у хворих на стадії значних змін периферичної нервової системи [14].

Патогенетичне лікування діабетичної ПНП включає: використання інгібіторів альдозоредуктази; замісну терапію міонзпалом; використання аміногуанідину; замісну терапію факторами росту; використання вазодилаторів; а-ліноленової кислоти, ацетил-L-карнітину; використання антиоксидантів і, нерпі за все, а-ліпоєвої кислоти у лікуванні діабетичної ПНП. а-Ліпоєва кислота, що зумовлює гіполіпідемічний

ефект, має антиоксидантні і мембраностабілізуючі властивості: а-ліпоєва кислота, як *in vivo*, так і *in vitro* сприяє посиленню процесів спонтанного розростання і поліпшенню структурно-функціонального стану мембран нервових закінчень; а також нормалізації швидкості проведення нервового імпульсу, кровотоку в капілярах нервової тканини, запобігає пригніченню NO-синтезу, і, таким чином, - зменшенню негативних наслідків оксидативного стресу [15].

Існує багато доказів на користь того, що вільно-радикальний стрес посідає одне з провідних місць у патогенетичних механізмах розвитку діабетичної ПНП. Оксидативний стрес посилюється за наявності ЦД, що супроводжується активізацією вільнорадикального окислення, порушеннями структурно-функціонального стану мікросудин і сприяє розвитку гіпоксії. Призначення фізіологічних антиоксидантів, включаючи а-ліпоєву кислоту, призводить до зв'язування вільних радикалів, а відтак запобігання розвитку невровазкулярних порушень, пов'язаних з експериментальною діабетичною нейропатією, яка забезпечує основу потенційного, патологічно обґрунтованого в'єтосування а-ліпоєвої кислоти і клініці. Вивчення дії а-ліпоєвої кислоти підтвердило позитивний вплив препарату на перебіг ПНП та кардіоваскулярної автономної нейропатії [16, 17], діабетичних полінейропатій нижніх кінцівок [18]; нейропатії шлунково-кишкового тракту, зокрема прискорення скоротливої активності жовчного міхура [19], у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу. Широко використовують один з перших, зареєстрованих в Україні препаратів а-ліпоєвої кислоти Еспа-ліпон виробництва німецької фармацевтичної компанії «Еарагша», в лікуванні та профілактиці діабетичної ангіонейропатії, автономної нейропатії сечостатевої системи, синдрому діабетичної стопи, ниркової дистрофії печінки, діабетичної енцефалопатії, аутоімунного тиреоїдиту, раннього розвитку атеросклерозу, які притаманні хворим на ЦД. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що у чоловіків, хворих на ЦД,

спостерігається більш швидкий перехід у хронічну форму та прогресуючий перебіг запальних процесів статевих органів, з подальшим формуванням склеротичних ділянок у них, що призводить до зниження функціональної активності статевих залоз [20], ураження статевого члена і більш частого (у 8 разів частіше, ніж у чоловіків, які не хворіють на ЦД) розвитку хвороби Пейроні [21].

Основними метаболічними ефектами Еспа-ліпону є: антиоксидантний, гіпоглікемічний, гіполіпідемічний, детокси-надійний, імунотропний, нейротропний та нейропротекторний; а також енергетичний, який реалізується у сприянні стимуляції захвату та утилізації глюкози у м'язовій тканині, незалежно від дії інсуліну. Важливим є питання - чи достатньо ефективною є а-ліпоева кислота, аби позитивно впливати на перебіг діабетичної ПНП на стадії різких порушень периферичної нервової системи, і, особливо. При поєднанні ураження соматичного та вегетативного відділів нервової системи, за наявності ПНП та автономної нейропатії? Було розглянуто та вивчено питання щодо впливу препарату Еспа-ліпон на перебіг різко вираженої діабетичної ПНП, поєднаної з автономною нейропатією, а також на процеси неферментативного глікозилювання білків крові у хворих на ЦД 1 типу. Встановлено, що а-ліпоева кислота позитивно впливає на перебіг діабетичної нейропатії та знижує процеси неферментативного глікозилювання білків крові [22]. Також Еспа-ліпон збільшує вміст макроергічних сполук у м'язах [23].

Патогенез порушень еректильної функції у хворих на ЦД є складним, По-ліфакторним і недостатньо вивченим, внаслідок чого існуючі лікувально-профілактичні заходи є недостатньо ефективними. Враховуючі те, що васкулопатія є одним з найпоширеніших ускладнень ЦД, більшість дослідників вирішальну роль у розвитку ЕД відводять діабетичній мікро- та макроангіопатії [24, 25]. У той самий час, результати багатьох робіт, присвячених патології нервової системи при ЦД, дозволяють припустити незалежне первинне ушкодження нервової тканини, наслідком чого є розвиток

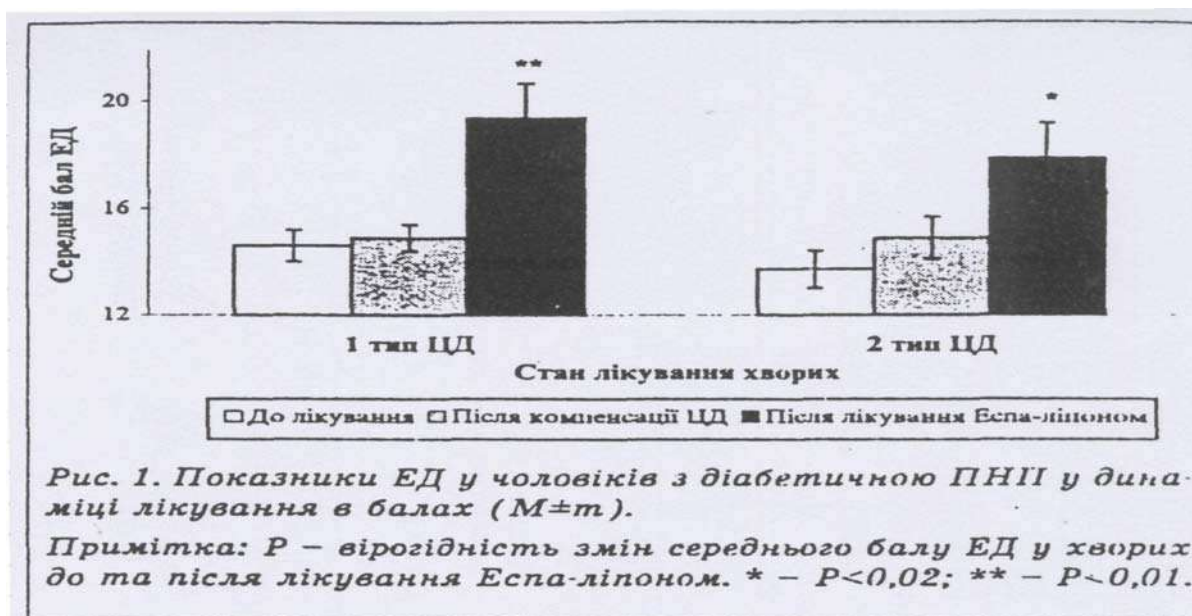
діабетичної ПНП, що має суттєве значення у формуванні розладів статевої функції. Ці висновки підтверджуються новими даними про особливості метаболізму та функціонування нервової тканини при ЦД [26-28]. У діабетиків на тлі метаболічних порушень, гормональних дизрегуляторних змін, васкулопатія (артеріальна, венозна), автономна і соматична нейропатії є важливими патогенетичними механізмами стійкої ЕД [29, 30]. Проведеними дослідженнями, із використанням методу електроміографії кавернозних тіл, встановлено, що у хворих на ЦД із некомпенсованим довготривалим ЦД (встановлені васкулогенні ураження статевого члену) спостерігається виражене зниження спонтанної активності, значне падіння амплітуди до незначних коливань або повної відсутності біогенної активності [31]. У хворих на ЦД з автономною нейропатією порушення буль-бокавернозного рефлексу спостерігалися у 37—59%, а прояви нейропатії - у 85% хворих на ЦД та імпотенцію [32]. Під час доплерографічної сонографії та неврологічного обстеження хворих на ЦД та ЕД виявлено ознаки артеріальної недостатності статевого члену у 25%, артеріальну патологію - у 50%, венозну недостатність - у 26,3%, а поєднання васкулярної патології та діабетичної ПНП - у 39,4% [33].

Проведеними нами раніше дослідженнями встановлено взаємозв'язок частоти ЕД з клінічними параметрами ЦД - тяжкістю, тривалістю, компенсацією і типом ЦД, а також віком хворих [34]. Висока частота порушень еректильної функції є пов'язаною із тривалою недостатньою компенсацією метаболічних порушень у чоловіків, хворих на ЦД. Тяжкість захворювання, лабільний перебіг і збільшення тривалості є незаперечними чинниками статевих розладів у діабетиків. Для вивчення можливості використання Еспа-ліпону в комплексному лікуванні еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на ЦД з діабетичною ПНП, були сформовані групи хворих на ЦД 1 та 2 типу різного клінічного перебігу, ступеню тяжкості, стану компенсації (таблиця).

Клінічна характеристика обстежених хворих на ЦД та ЕД з діабетичною ПНП

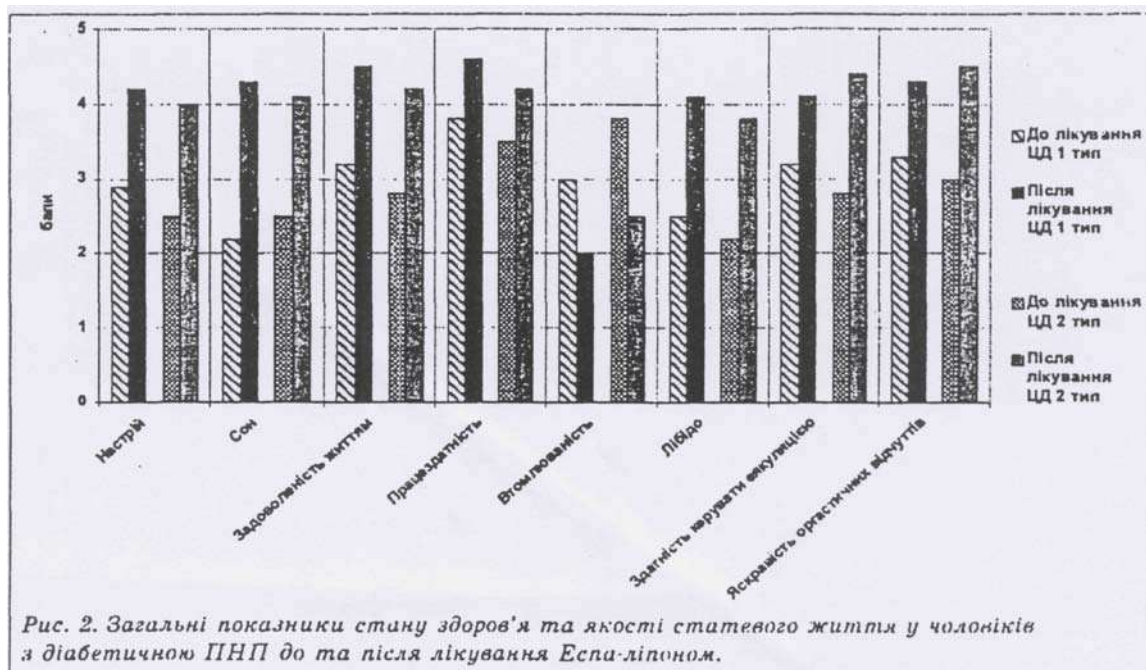
Тип ЦД	Тривалість ЦД (роки)	Перебіг ЦД(кількість хворих)							Тривалість ЕД (роки) M±m	Ступінь тяжкості ЕД (кількість хворих)		
		ступінь тяжкості			компен-сація	деком-пенсація	лабіль-ний	стабіль-ний		легкий	середній	тяжкий
		легкий	серед-ній	тяжкий								
1 (n=15)	10,0±2,7	3	3	9	4	11	8	7	10,0±0,74	5	8	2
2 (n=16)	9,6 ±1,6	1	9	6	4	12	10	6	4,5±0,78	3	9	4

гликозильований гемоглобін (HbA_{1c}). Між кількістю балів ЕД та показниками глікемії у хворих на ЦД 1 типу. Це на ЦД чоловіків існує кореляційний зв'язок, який можна пояснити їхнім молодшим віком і кращою є слабим при визначенні рівня глюкоздатністю організму до відновлення статевої натще ($r=0.35$), постпрандіальної гіперглікемією спроможності. Покращання нервової регуляції на ($r=0,5$) і наближеним до середнього ($r=0.68$) прірізних рівнях, після використання Еспа-ліпону в визначенні HbA_{1c}. Таким чином, комплексному лікуванні ЕД, позитивно відбивалося і показників глікемічного контролю більш чіткою якості життя хворих та інших показниках статевої кореляція спостерігається у хворих на ЦД функції (рис. 2). У хворих покращувався настрій (більш чоловіків між балами ЕД на HbA_{1c}. У попередніх значні зміни відбувалися у молодшому віці, при дослідженнях виявлено кореляційний зв'язок між хворюванням на ЦД 1 типу), зменшувалася збільшенням HbA_{1c}, тяжкістю нейропатії та зниженою втомлюваністю (більш вираженим це було у хворих на ЦД 2 типу). У динаміці лікування хворих на ЦД 2 типу). Тенденцію до позитивних змін відмічено простежено зміни стану еректильної функції при оцінці сну, задоволеності життям, працездатності. Так, компенсація ЦД суттєво не покращувала балах, але зміни не досягали рівня вірогідності. На стан хворих, а використання в комплексному лікуванні ЕД покращання параметрів життя хворих після лікування Еспа-ліпону приводило до позитивних змін лікування Еспа-ліпоном - більш значне підсилення змін середнього балу ЕД (рис. 1). лібідо, яке супроводжувалося



збільшенням сексуальних фантазій та бажанням до різноманітності статевого життя відбувалося у хворих на ЦД 1 типу ($P=0,01$), ніж у хворих на ЦД 2 типу ($P<0,02$). Серед тих, які протягом статевого акту періодично відчували спад ерекції, мали

анеякуляторні статеві акти, покращилася здатність керувати еякуляцією (особливо у хворих на ЦД 2 типу - $P < 0,02$). Також оргастичні відчуття після лікування Еспа-ліпоном набували позитивних змін (більш виражено у хворих на ЦД 2 типу — $P < 0,01$). Метою наших подальших досліджень буде визначення термінів збереження позитивних змін об'єктивних параметрів, які постерігаються після терапії Еспа-ліпоном.



Висновок.

Отримані дані дають можливість рекомендувати застосування Еспа-ліпону в комплексному лікуванні ЕД у хворих на ЦД та діабетичну ПНП, як ефективного патогенетично обґрунтованого засобу.

Література:

1. Gueye S.M., Diop S.N., Ba M. et al. // Prog. Urol.- 1998.- V.8, №3.- P. 377-381.
2. Сергієнко О.О., Урбанович А.М., Кривко Ю.Я. та ш. // Ендокринологія.- 1999.- Т.4, №1.- С. 86-96.
3. Tarakami N., Nadao K., Isiyi N. et al. // Urol. Int.- 1997.- V.58.- P. 181-185.
4. Камапов К.Г. Состояние копулятивной и репродуктивной функции у мужчин, страдающих сахарным диабетом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1988.- 24 с.
5. Козлоу Г.И., Слонимский Б.Ю. // Пробл. эндокринологии.- 1995.- Т.41, №5.- С. 25-27.
6. Aleopoulou O., Jamart J., Matter et al. // Diabetes Metab.- 2001.- V.27, №3.- P. 329-336. I. FeOele D., Bortoiotti A., Coscetti C. et al. // Int. J. Epidemiol.- 2000.- V.29, №3.- P. 524-531.
8. Yamaguchi Y., Kumamoto I. // Nippon Hinnuokika garrai Zasshi.- 1994.- V.85, №9.- P. 1327-1335.
9. Акопян А.Э. Нейрососудистые расстройства в генезе нарушений сексуального здоровья у мужчин, страдающих сахарным диабетом и их коррекция: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- Харьков. 1990.- 22 с.
10. Кравчун Н.О., Земляніцина О.В., Козаков О.В. Використання препарату "Нейровітан" для лікування поліневропатій при ендокринних захворюваннях: Метод, рекомендації.- Київ-Харків, 2004.- 16 с.
11. Romeo J. N., Seftel A.D., Madhun Z.T. et al. // J. Urol.- 2000.- V.163, №3.- P. 788-791.
12. Ефимов А. С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.- К.; Здоров'я, 1998.- 320 с.
13. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: progression of neuropathy // Ann. Intern. Med.- 1995.- V.122.- P. 561-568.
14. Данилов А. Б. Клиника, диагностика и патогенез периферической вегетативной недостаточности у больных сахарным диабетом I типа: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- М., 1989.- 26 с.

15. Ziegler O., Hanefeld M., Ruhman J. *ora/./Diabetology* - 1995.- №38.- P. 1425-1433.
16. Баранцевич Е.Р., Мєнеников У.В., Скоромец А.А.//Ученые записки СПГМУ им. акад. И.П.Павлова.- 1999.-Т. VI. №2.-С.88-90.
17. Кириенко Д.О.//Фармац. журн,- 1996,-№ 2.-С. 1-5.
18. Лаврін О.С, Саєран О.В., Скибун В.М. та ін.//Клініч. ендокринолог. та експерим. хірургія.- 2003.- №2(3).-С. 30-34.
19. Ткач С.М., Клименко О.Л.//Эндокринолог.- 2001.- Т.6, №2.-С. 152-159.
20. Кобяков С.К., Лучицкий Е.В., Мороз Е.Б.//IV Междунар. симпозиум «Биологические механизмы старения».- Харьков, 2004,-С. 92.
21. Кобяков С. К.//Здоровье мужчины,- 2004.- Т. 10, №3.- С. 176-177.
22. Єфімов А.С, Ткач С.М., Єфімов Д.Л.//Эндокринолог.- 2000.-Т.5, №1.» С. 47-53.
23. Корпачев В., Щербак А.//Вісн. фармаколог. та фармації.- 2003.- №3.- С. 20-29.
24. Михайличенко В.В, Тиктинский О.Л., Синоницкий М.А. и др.//Урол. и нефрол. - 1993.- №2.-С.47-50.
25. Vortick M.F., Kass M., Klaurand N.//J. Urol. (Paris).- 1985.-V.91.--P. 281-285.
26. Николаев А.Я.// Биологическая химия (Биохимия поздних осложнений диабета).- М , 1998 -С.382-384.
27. Greene D.A., Akezo J.C, Brown M.S.//Neurol.- 1999.-V.53, Ns3 -P. (43-204.
28. Hnvaii Y//Endocrinol, and Metab. Clinics. Chronic complication of diabetes.- 1996.- V.25, N«2 - P.552-607.
29. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете (Основы нейродиабетологии).- М.: Медицина, 1981.- 271 с.
30. Veres A, Webster L, Cten T.F. et al.//Diabetic Med.- 1995.-V.12,-P. 77-82.
31. Фомкин Р.Г., Шорников П.В., Сизякин Д.В. и др.//Андрол. и генитальная хирургия.- 2003.- №2.-С. 64-69.
32. Bart L.H., Bemelmans E.J., Mueleman Y. et al.//J. Urol.- 1994.-V.151,- P. 884-889.
33. Saiica K., Annan N., Serel A. et al.//Eur. Urol.- 1994.-V.26.-P. 314-318.
34. Лучицкий Е.В., Безверха Т.П., Кобяков С.К.//Эндокринолог.- 2003.- Т.8, №2.- С. 256-265.
35. Козлов Г.И., Слонимский Б.Ю.//Сексология и андрология. Лекции для врачей.- Вып.2,- К., 1995.-С.117-125.
36. Дрезваль А.В., Редькин Ю.А., Мисникова И.В.//Пробл. эндокринолог.- 1999.-Т.45, №1.-С. 8-11.
37. Кобяков С.К., Лучицкий Е.В., Буглак Ш.//Клініч. та експерим. патол.-2002.-Т. 1, №1.-С. 38-41.
38. Кобяков С.К., Лучицкий Е.О.//Буковин. мед. вісн.- 2003.- Т.7, №1-2.- С. 75-77.
39. Розак С, Хеффкен П., Бальтес В. и др.//Diabetes and stoffwechsel.- 1996.- №5, Доп. изд.-е.- С. 1-4.

С.К.Кобяков, Е.В.Лучицкий, В.Н.Скибун

Эффективность применения препарата Эспа-липон в комплексном лечении эректильной дисфункции у мужчин, больных сахарным диабетом (обзор литературы и собственные наблюдения)

Проведено комплексное лечение с Эспа-липоном 31 больного мужчины с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией. Показана эффективность применения этого препарата при данной патологии по данным клинико-лабораторных исследований, гидрологического обследования и анкетирования. Сделан вывод о целесообразности применения Эспа-липона в комплексном лечении эректильной дисфункции.

S.K.Kobyakov, E.V.Luchytskiy, V.N.Skibun

Application of Espa-lipon for complex treatment of erectile dysfunction in men with diabetes mellitus

31 male patients with diabetes mellitus and erectile dysfunction underwent a complex treatment **with** espa-lipon. The results of the medical research with physical and laboratory tests, andrological examination and questioning show the effectiveness of this medication for treatment of the above mentioned pathologies. Application of espa-lipon for complex treatment of erectile dysfunction was found to be expedient.