
Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	10
Предисловие к изданию на английском языке	11
Участники издания	12
Список сокращений и условных обозначений	17
Глава 1. Введение: история сексуальной медицины (<i>Эммануэле А. Джаннини</i>)	21
1.1. Введение	21
1.2. Андрологи, сексуальные терапевты, медицинские сексологи, сексологи и психосексологи	22
1.3. Развитие сексуальной медицины	23
1.4. Роль научных обществ и журналов. Международное общество сексуальной медицины	25
1.5. Европейский вклад в историю сексуальной медицины: Европейское общество сексуальной медицины и Европейская академия андрологии	32
1.6. Психосексологические общества в области сексуальной медицины и журналы, которые способствовали ее развитию	35
1.7. Прогноз и заключение	36
Глава 2. Эректильная дисфункция: от патофизиологии к клинической оценке (<i>Винченцо Мироне, Фердинандо Фуско, Луиджи Чирилло, Луиджи Наполитано</i>)	37
2.1. Эрекция полового члена	37
2.2. Патофизиология эректильной дисфункции	42
2.3. Диагностика	44
Глава 3. Эректильная дисфункция: медикаментозная терапия и реабилитация (<i>Алессандро Пальмери, Марко Капече, Анджело ди Джованни, Карло Д'Альтерио</i>)	47
3.1. Пероральная фармакотерапия: фосфодиэстераза 5-го типа	47
3.2. Вакуумные устройства для эрекции	53
3.3. Алпростадил	54
3.4. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия	56

Глава 4. Эректильная дисфункция: хирургическое и регенеративное лечение (<i>Карло Беттоки, Фабио Кастильоне, Омер Онур Чакир, Уго Фалагарио, Анна Рикапито</i>).....	58
4.1. Эректильная дисфункция: хирургическое лечение	58
4.2. Регенеративная терапия эректильной дисфункции	68
4.3. Обогащенная тромбоцитами плазма при эректильной дисфункции	71
4.4. Стволовые клетки при эректильной дисфункции	73
Глава 5. Болезнь Пейрони (<i>Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни, Алессандро Прокаччи, Никола Д'Альтилия, Анна Рикапито, Луиджи Кормио</i>).....	78
5.1. Введение	78
5.2. Патофизиология.....	79
5.3. Эпидемиология	80
5.4. Клиническая картина и медицинское обследование	80
5.5. Нехирургическое лечение болезни Пейрони.....	82
5.6. Хирургическое лечение болезни Пейрони.....	86
Глава 6. Нарушения оргазма и эякуляции (<i>Федерико Белладелли, Эдвардо Поцци, Джузеппе Фаллара, Паоло Капогроссо, Андреа Салония</i>)	94
6.1. Анатомия и физиология оргазма и эякуляции.....	94
6.2. Преждевременная эякуляция	95
6.3. Задержка эякуляции.....	101
6.4. Ретроградная эякуляция	104
6.5. Анэякуляция и аноргазмия	106
Глава 7. Женские сексуальные дисфункции: клинический взгляд на снижение полового влечения, недостаточность сексуального возбуждения и нарушения оргазма (<i>Алессандра Грациоттин, Элиза Масероли, Линда Виньоцци</i>)	108
7.1. Женские сексуальные дисфункции: клиническая перспектива.....	108
7.2. Расстройства сексуального интереса/вожделения	110
7.3. Расстройства возбуждения.....	119
7.4. Стойкое расстройство генитального возбуждения/генитотазовая дизестезия	127
7.5. Нарушения оргазма.....	128
7.6. Заключение.....	134
Глава 8. Заболевания полового члена и дисморфизмы (фимоз, короткая уздечка, микропенис и скрытый половой член) (<i>Марко Спилотрос, Фабио Микеле Амбруозо</i>)	136
8.1. Заболевания крайней плоти: баланит и баланопостит	136
8.2. Заболевания крайней плоти: фимоз и парафимоз.....	138

8.3. Парафимоз.....	140
8.4. Короткая уздечка.....	141
8.5. Микропенис	141
8.6. Скрытый половой член.....	146
Глава 9. Неотложная андрология (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни, Фабио Крочеросса, Никола Мондаини)	150
9.1. Введение (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни).....	150
9.2. Парафимоз (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни)	151
9.3. Странгуляционное повреждение полового члена (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни).....	153
9.4. Тупая травма полового члена (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни)	155
9.5. Открытая травма полового члена (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни)	158
9.6. Травма яичка (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни).....	161
9.7. Перекрут яичка (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни) ...	163
9.8. Абсцесс полового члена (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни)	167
9.9. Гангрена Фурнье (Фабрицио Палумбо, Франческо Себастьяни) ...	168
9.10. Осложнения протезирования полового члена (Никола Мондаини, Фабио Крочеросса)	170
9.11. Приапизм (Никола Мондаини, Фабио Крочеросса)	172
Глава 10. Андрологические аспекты рака полового члена и рака яичка (Джузеппе Каррьерри, Уго Фалагарио, Марко Реккиа, Марко Финати)	176
10.1. Рак полового члена.....	176
10.2. Лечение поверхностного неинвазивного заболевания (pIN).....	178
10.3. Лечение инвазивного заболевания, ограниченного головкой полового члена (T1–T2).....	178
10.4. Органосохраняющее лечение	178
10.5. Рекомендации по лечению инвазивного рака полового члена (T2–T4)	180
10.6. Лечение регионарных лимфатических узлов	180
10.7. Андрологические аспекты рака полового члена	181
10.8. Рак яичка	182
10.9. Андрологические аспекты рака яичка.....	188
Глава 11. Мужская репродукция: от патофизиологии к клинической оценке (Джузеппе Гранде, Карло Фореста)	190
11.1. Загрязнение перфторированными алкильными веществами и мужская фертильность.....	191
11.2. Вирус папилломы человека и мужское бесплодие.....	195
11.3. Ожирение и мужское бесплодие	198
11.4. Выводы.....	200

Глава 12. Клиническая интерпретация анализа спермы (<i>Чилла Краус, Джиневра Фарнетани</i>)	201
12.1. Введение	201
12.2. Анализ спермы: общие понятия	202
12.3. Макроскопическая оценка спермы	203
12.4. Микроскопическая оценка спермы.....	206
12.5. От анализа спермы к диагнозу	210
12.6. Ценность и пределы анализа спермы	215
Глава 13. Терапия олигозооспермии (варикоцеле, крипторхизм, воспаление и инфекции семявыносящих путей) (<i>Джан Мария Бусетто, Рамадан Салех, Мурат Гюль, Ашок Агарвал</i>) ...	217
13.1. Варикоцеле	217
13.2. Крипторхизм	222
13.3. Воспаление и инфекции семенных путей	226
Глава 14. Терапия секреторной и обструктивной азооспермии (<i>Джорджо Франко, Антонио Франко, Флавия Проьетти</i>)	229
14.1. Введение	229
14.2. Классификация	229
14.3. Эпидемиология	230
14.4. Этиология	230
14.5. Диагностика.....	234
14.6. Хирургическое лечение	236
Глава 15. Патофизиология женской репродуктивной системы. Ведение пациенток с репродуктивными нарушениями (<i>Луиджи Наппи, Феличе Соррентино, Франческа Греко, Лаура Вона, Франческо Мария Зулло, Стефано Беттоки</i>).....	246
15.1. Гипоталамо-гипофизарная система	246
15.2. Ранняя фолликулярная фаза.....	247
15.3. Средняя фолликулярная фаза.....	248
15.4. Поздняя фолликулярная фаза.....	248
15.5. Овуляция.....	249
15.6. Лютеиновая фаза	249
15.7. Половое созревание	250
15.8. Менопауза.....	251
15.9. Аменорея.....	253
15.10. Бесплодие.....	257
Глава 16. Лабораторная и инструментальная диагностика бесплодия (<i>Стефано Беттоки, Фердинандо Мурджа, Франческа Греко, Мария Грация Морена, Теа Пальери, Амбра Писанте, Фабиана Дивина Фасцилла, Луиджи Наппи</i>).....	262
16.1. Введение	262
16.2. Лабораторные методы диагностики бесплодия	263
16.3. Инструментальные методы диагностики бесплодия	264

Глава 17. Вспомогательные репродуктивные технологии	
<i>(Мария Маттео)</i>	273
17.1. Введение	273
17.2. Вспомогательные репродуктивные технологии	274
17.3. Вспомогательные репродуктивные технологии: методы и показания	275
17.4. Осложнения вспомогательных репродуктивных технологий	284
17.5. Правовое регулирование вспомогательных репродуктивных технологий в европейских странах	290
Глава 18. Мужские половые гормоны в современной андрологии	
<i>(Никола Бьянки, Ольга Пронтера, Мауро Дикиуи, Серджо Кончетти, Алессандра Сфорца, Джованни Корона)</i>	293
18.1. Введение	293
18.2. Стероиды	294
18.3. Пролактин	298
18.4. Гормоны щитовидной железы	301
18.5. Другие гормоны	302
18.6. Выводы	303
Глава 19. Сексуальные болевые расстройства, вестибулодиния и рецидивирующий цистит: злое трио. Клинический разговор об уроандрологической перспективе <i>(Алессандра Грациоттин, Элиза Масероли)</i>	304
19.1. Введение	304
19.2. Сексуальные болевые расстройства и сопутствующие симптомы нижних мочевых путей	305
19.3. Биопленки патогенных микроорганизмов как сопутствующий фактор при симптомах нижних мочевыводящих путей и сексуальных болевых расстройств	314
19.4. Выводы	328
Предметный указатель	330

Предисловие к изданию на русском языке

Дорогие коллеги!

Данная книга посвящена практической клинической андрологии и затрагивает многие аспекты мужского здоровья. Основные направления андрологии, подробно описанные в этом руководстве, включают сексуальные нарушения, эректильную дисфункцию, аномалии развития мужских половых органов, онкологические заболевания, вопросы репродукции. Дополнительно разбираются вопросы женских сексуальных дисфункций и заболеваний органов малого таза, влияющих на половую жизнь женщин.

Каждая глава отражает последовательный принцип ведения пациентов с конкретным заболеванием, начиная с жалоб и анамнеза, переходя к физикальному осмотру, лабораторно-инструментальным методам обследования и заканчивая подробным алгоритмом лечения. Трудности диагностики тех или иных проблем в данной книге освещаются в аспекте дифференцированного подхода. Авторы сравнивают клинические проявления различных заболеваний и отмечают специфические различия между ними, подчеркивая, что правильно установленный диагноз является залогом адекватной и правильной коррекции выявленных нарушений.

Выход данного издания представляется своевременным и значимым. Оно затрагивает одну из самых насущных проблем — сохранение репродуктивного потенциала, который служит фундаментом для устойчивого демографического развития. На сегодняшний день одним из основных приоритетов развития Российской Федерации является сохранение и приумножение населения, которое возможно в первую очередь благодаря укреплению репродуктивного здоровья. Наряду с бесплодием большое значение имеют также нарушения в сексуальной сфере и расстройства копулятивного цикла, описанные в этой книге с подробными принципами их лечения.

Представленное издание по праву может стать настольной книгой врачей, занимающихся лечением пациентов с различными сексуальными и репродуктивными нарушениями, а также будет способствовать выбору наиболее подходящей лечебной тактики и диагностических алгоритмов.

*А.А. Камалов,
доктор медицинских наук,
профессор,
академик РАН*

Предисловие к изданию на английском языке

Мы с гордостью и честью представляем первое издание книги «Клиническая андрология. Практическое руководство».

Как вы знаете, в настоящее время андрологические вопросы представляют значимую проблему в повседневной практике.

Спектр андрологических заболеваний широк: эректильная дисфункция, бесплодие и нарушения эякуляции, искривление полового члена, онкологические заболевания и сексуальные проблемы, связанные с этими состояниями, половая дисфория, а также так называемые андрологические неотложные состояния, такие как приапизм и перекрут яичка.

Масштаб проблемы значителен: эректильной дисфункцией страдают 52% мужчин 40–70 лет, а бесплодие встречается у 15% пар, пытающихся зачать ребенка. Каждое из этих заболеваний было полностью описано, начиная с этиологии и физиопатологии, заканчивая диагностическими путями и терапевтическими стратегиями.

Цель этой работы — предоставить полный и подробный обзор каждой области андрологии с оценкой как клинических, так и хирургических аспектов. Каждая глава была написана и проверена одними из наиболее признанных специалистов в этой области с большим опытом. Иллюстрации и видеоматериалы придают этой книге современный и инновационный вид, чтобы обеспечить более эффективный процесс обучения.

Данная книга будет полезна как молодым урологам, желающим расширить свои навыки в области андрологии, так и андрологам в их повседневной практике.

Мы очень надеемся, что эта работа окажется полезной и ценной в вашей практике, и с нетерпением ждем отзывов.

*Карло Беттоки, Фоджа, Италия
Джан Мария Бусетто, Фоджа, Италия
Джузеппе Каррьерри, Фоджа, Италия
Луиджи Кормио, Андрия, Италия*

Глава 3

Эректильная дисфункция: медикаментозная терапия и реабилитация

Алессандро Пальмьери, Марко Капече, Анджело ди Джованни,
Карло Д'Альтерио

За последние десятилетия подходы к медикаментозному лечению ЭД значительно изменились. Тем не менее, чтобы оправдать ожидания пациента, необходимо правильное консультирование. Каждый вид лечения должен обсуждаться с пациентом в отношении факторов риска, прогностических факторов, альтернатив лечения, правильного применения препаратов и побочных реакций [1].

Появление пероральных ингибиторов ФДЭ-5 стало революционным изменением в лечении ЭД, поскольку эти препараты обладают высокой эффективностью, простотой использования, хорошей переносимостью и низкими или умеренными побочными реакциями. Несмотря на то что пероральные ФДЭ-5 считаются препаратами первой линии лечения, в настоящее время для отдельных пациентов в качестве первой линии могут использоваться другие медицинские и физиотерапевтические методы. К ним относятся вакуумные устройства, внутриуретральные стимуляторы, интракавернозная инъекционная терапия, экстракорпоральная ударно-волновая терапия и гормональное лечение.

3.1. Пероральная фармакотерапия: фосфодиэстераза 5-го типа

Ингибиторы ФДЭ-5 являются наиболее распространенными препаратами для лечения ЭД.

Наиболее активно используются следующие препараты, которые были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA, European Medicines Agency).

- Силденафила цитрат, первый препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств) для лечения ЭД в 1998 г.

- Варденафил одобрен в 2003 г.
- Тадалафил также одобрен FDA в 2003 г.
- Аванафил одобрен в 2012 г.

Однако они не являются инициаторами эрекции, и поэтому на фоне приема требуется адекватная сексуальная стимуляция [2].

Эффективность ингибиторов ФДЭ-5 составляет 65% и определяется как способность пациента к совершению полового акта на фоне их приема [3].

Выбор препарата должен быть персонализирован; адекватное консультирование необходимо для изучения сопутствующих заболеваний пациентов, частоты половых актов и ожиданий [4].

3.1.1. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики

Эндотелиальные клетки кавернозных тел выделяют NO, который активирует гуанилатциклазу, дополнительно усиливая синтез цГМФ.

цГМФ представляет собой внутриклеточную молекулу, которая вызывает расслабление гладкомышечных клеток и вазодилатацию. Он расщепляется и инактивируется ферментом фосфодиэстеразой. В настоящее время известно не менее 11 различных подтипов последней.

В кавернозном теле человека содержится больший процент ФДЭ-2, ФДЭ-3, ФДЭ-4 и ФДЭ-5. Последняя форма фосфодиэстеразы наиболее широко экспрессируется в кавернозных телах. Препараты, применяемые при ЭД, являются конкурентными ингибиторами ФДЭ-5; следовательно, они усиливают высвобождение NO. Ингибируя активность фермента, ответственного за деградацию цГМФ, они способствуют накоплению циклического нуклеотида в ответ на нитрергическую стимуляцию. Конечным результатом является секвестрация кальция из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум с расслаблением гладкой мускулатуры артериол и трабекул и компрессией венозных сосудов [5].

Силденафил

Силденафил был первым препаратом для лечения ЭД, появившимся на мировом рынке в 1998 г. [6]. Его открытие было случайным; на самом деле изначально препарат должен был использоваться для лечения легочной гипертензии и стенокардии. Препарат оказался малоэффективным в лечении этих заболеваний, но участвующие в исследовании пациенты сообщали о возникновении неожиданных эрекций полового члена [7].

Силденафил начинает действовать через 30–60 мин после введения с периодом полувыведения 4–8 ч [8]. Его действие может продолжаться до 12 ч после приема. Его эффективность снижается после обильного приема пищи или при употреблении жирной пищи [9].

Дозы, доступные на рынке: 25, 50, 75 и 100 мг.

В плацебо-контролируемом исследовании при оценке изменения эрекции у 465 пациентов, принимавших различные дозы силденафила, было выявлено, что после 24 нед лечения, согласно контрольным точкам «доза–эффект», улучшение эрекции отмечается у 56, 77 и 84% мужчин, принимавших 25, 50 и 100 мг силденафила соответственно [10].

Наиболее распространенными побочными эффектами являются головная боль (16%), приливы (10%) и диспепсия (7%). Другие побочные эффекты включают заложенность носа, диарею и изменения зрения [7].

Варденафил

Варденафил был представлен в 2003 г. Его эффективность проявляется через 30 мин после приема внутрь. Большинство пациентов сообщают об удовлетворительной эрекции в течение 15 мин [11].

Препарат доступен на рынке в дозах 5, 10 и 20 мг. Начальная доза составляет 10 мг и может быть изменена в зависимости от клинического ответа пациента [12]. Доза 10 мг выпускается также в форме ОДТ (орально диспергируемых таблеток). Всасывание варденафила снижается после приема жирной пищи [9].

Наиболее частые побочные эффекты включают покраснение лица и заложенность носа (9–11%) [13].

После 12 нед лечения варденафилом плацебо-контролируемое исследование показало статистически значимое улучшение эрекции у 66, 76 и 80% пациентов, принимавших 5, 10 и 20 мг препарата соответственно [14].

Тадалафил

Тадалафил был одобрен в США в ноябре 2003 г. [15]. Он имеет особые фармакокинетические свойства. На его абсорбцию не влияет прием жирной пищи или алкоголя [16]. Пик концентрации в сыворотке достигается примерно через 2 ч после приема внутрь, в отличие от силденафила, варденафила и аванафила, для которых требуется 1 ч. Кроме того, период полураспада молекулы ($T_{1/2}$) составляет около 17,5 ч [17, 18]. Следовательно, длительное введение тадалафила усиливает эректильную функцию до 36 ч и может восстановить более физиологичный половой акт [19, 20]. Однако длительный период полувыведения тадалафила сопряжен с более высоким риском длительных побочных эффектов, чем у других ингибиторов ФДЭ-5. Действительно, до 30% мужчин, принимающих тадалафил, сообщают о побочных эффектах, длящихся более 1–2 ч [21].

Аванафил

Аванафил является последним одобренным препаратом. Он был запущен на рынок в 2013 г. [22]. Доступные лекарственные формы составляют 50, 100 и 200 мг, а рекомендуемая начальная доза — 100 мг [17].

Аванафил быстро всасывается и быстро выводится после приема внутрь.

Аванафил обладает самой высокой селективностью в отношении ФДЭ-5 среди всех ее ингибиторов, поэтому побочные эффекты сведены к минимуму. Побочные эффекты, как правило, согласуются с известной фармакологией ингибиторов ФДЭ-5. Наиболее частыми побочными эффектами являются головные боли, приливы, боли в спине, тошнота, мышечные боли и утомляемость. Большинство из них являются легкими и саморазрешающимися [18].

Эффект аванафила можно наблюдать через 15 мин после приема внутрь. Всасывание аванафила снижается при приеме жирной пищи, и продолжительность его действия составляет примерно 6 ч [23].

По данным Hellstrom и соавт., через 15 мин после приема препарата успешные попытки полового акта были зафиксированы в 64, 67 и 71% случаев при дозах аванафила 50, 100 и 200 мг соответственно [23].

Пациентам, страдающим хронической почечной или печеночной недостаточностью, изменений дозы не требуется [24].

3.1.2. Правильный препарат для правильного пациента

По данным множественных сравнительных, в том числе двойных или тройных слепых, исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов ингибиторов ФДЭ-5, лучший препарат выявлен не был. Этот выбор часто зависит от индивидуальных особенностей пациента, таких как частота половых актов (разовое или регулярное, 3 раза в неделю и более), его психологический настрой, переносимость и побочные эффекты.

В недавнем метаанализе Chen и соавт. продемонстрировали, что одни пациенты с ЭД, стремящиеся к немедленному эффекту, должны начинать с силденафила в дозе 50 мг, в то время как другие могут получить необходимый эффект при приеме тадалафила в дозе 10 мг, который обладает более высокой переносимостью [25].

3.1.3. Фармакологические взаимодействия

Совместный прием препаратов донаторов NO и ингибиторов ФДЭ-5 может привести к накоплению цГМФ. Такое состояние может привести к гипотензии и кардиогенному шоку. Поэтому прием нитратов является абсолютным противопоказанием для назначения ингибиторов ФДЭ-5 [26].

Учитывая фармакокинетические характеристики, пациенты, получающие ингибиторы ФДЭ-5 и испытывающие боль в груди, должны отложить прием нитроглицерина на 12, 24 и 48 ч для аванафила, силденафила/варденафила и тадалафила соответственно [21].

3.1.4. Безопасность сердечно-сосудистой системы

Применение ингибиторов ФДЭ-5 не оказало выраженных негативных побочных эффектов на сердечно-сосудистую систему, а у пациентов, принимающих эти препараты, не наблюдается увеличения частоты инфарктов миокарда.

Длительное применение или применение «по требованию» хорошо переносится с аналогичным профилем безопасности для различных препаратов [27, 28].

Все препараты, ингибирующие ФДЭ-5, противопоказаны в следующих ситуациях:

- при гипотензии в покое (артериальное давление $<90/50$ мм рт.ст.);
- после инфаркта миокарда, инсульта или при опасных для жизни аритмиях за последние 6 мес;
- при артериальной гипертензии (артериальное давление $>170/100$ мм рт.ст.);

- при стенокардии во время полового акта;
- при нестабильной стенокардии;
- при застойной сердечной недостаточности.

3.1.5. Не ответившие на препарат

Некоторые пациенты не реагируют на прием ингибиторов ФДЭ-5. Чаще всего это происходит по двум причинам:

- неправильное применение препарата;
- отсутствие фактической эффективности прописанного препарата.

Что касается неправильного применения, пациенты должны быть проинформированы о правильной процедуре приема.

Согласно данным McCullough, предлагается проводить лечение ингибиторами ФДЭ-5 не менее 6/8 нед, прежде чем установить его неэффективность [29]. Наиболее частые причины неправильного использования следующие:

- использование неадекватной дозы;
- отсутствие или неадекватная сексуальная стимуляция;
- стремление к половому акту с игнорированием правильного времени приема препарата. На самом деле между приемом внутрь и фармакологическим действием есть период времени, в течение которого препарат будет неэффективен. Более того, некоторым пациентам требуется более длительное время до начала действия препарата [30, 31].

Кроме того, всасывание препарата может быть задержано приемом жирной пищи или обильным приемом пищи.

Клиницист всегда должен убедиться, что пациент принял официальное лекарство. К сожалению, за последние десятилетия черный рынок значительно увеличился за счет дженериков, и, таким образом, эффективность и безопасность неразрешенных и неконтролируемых таблеток не может быть гарантирована.

Marchal Escalona и соавт. недавно сообщили, что полиморфизм гена *ФДЭ5А*, кодирующего фермент ФДЭ-5, также может влиять на эффективность препаратов. Все вышеперечисленное способно объяснить вариабельность клинического ответа у пациентов, использующих ингибиторы ФДЭ-5 [32].

3.1.6. Лечение в режиме «по требованию» в сравнении с ежедневным приемом

В последнее время наблюдается большой интерес к ежедневному приему ингибиторов ФДЭ-5 как к новому инновационному подходу к лечению ЭД. Преимуществом ежедневного приема для лечения ЭД является разрыв психологической доминанты, возникающей как зависимость употребления лекарства для сексуальной активности. Устранение неприятного эффекта, который пациенты характеризуют как «я чувствую, что лекарственные препараты контролируют мою сексуальную жизнь» или «я бы хотел, чтобы мои эрекции возникали более спонтанно» [33]. Основной целью терапии ЭД является достижение улучшения эректильной функции; однако это улучшение не единственный фактор сексуального удовлетворения. Фактически уверенность в себе и спонтанность

эрекции могут играть важную роль в повышении общей удовлетворенности пациентов [34]. В связи с этим выявлено, что пациенты, начавшие лечение ЭД тадалафилем 1 раз в день (OaD, от англ. once a day), сообщили о более значимом улучшении самооценки и сексуальной спонтанности, чем пациенты, начавшие лечение силденафилем по требованию. С другой стороны, не было никаких существенных различий между ними в отношении улучшения IIEF-EF, оргазмической функции, доменов общего удовлетворения и оценки EDITS [35].

Что касается переносимости, важно подчеркнуть, что длительное использование тадалафила, по-видимому, не приводит к повышению уровня ФДЭ-5 в ткани полового члена человека, то есть к эффекту, который наблюдался в тканях полового члена крыс, постоянно подвергавшихся воздействию высоких доз силденафила [36, 37]. Это означает, что на фоне силденафила возникает явление тахифилаксии и со временем препарат теряет свою эффективность, так как вырабатывается больше ферментов ФДЭ-5, и стандартной концентрации препарата уже недостаточно для обеспечения его ингибирования. Тадалафил не теряет своей эффективности с течением времени из-за тахифилаксии. Дополнительным преимуществом тадалафила OaD является то, что общее воздействие препарата может быть снижено у мужчин, которые вступают в половую связь чаще 2 раз в неделю, а побочные эффекты могут быть сведены к минимуму у тех пациентов, которые плохо переносят более высокие дозы ФДЭ-5 [33, 38].

Многоцентровое исследование SURE (Safety and Use of Real-world Evidence, название ряда международных исследований, посвященных изучению безопасности и эффективности препаратов) было одним из первых, в котором изучалась полезность длительного приема тадалафила: 4262 мужчины с ЭД получали тадалафил в дозе 20 мг 3 раза в неделю или 20 мг по требованию в рамках 12-дневного перекрестного проекта [39]. Результаты этого исследования показали, что более 60% мужчин в обеих группах исследования сообщили о нормализации эректильной функции. Более 70% мужчин в обеих группах сообщили о том, что они могут успешно ввести половой член и завершить половой акт. При этом не было выявлено различий в достижении успеха между постоянной дозой и дозой «по требованию» для любого параметра эффективности. Была обнаружена значительная разница во времени полового акта между группами лечения: в течение 4 ч после приема препарата 53% в группе «по требованию» пытались вступить в половую связь, в то время как только 29% в группе OaD (постоянный прием) пытались вступить в половую связь в течение этого времени. Это предполагает большую гибкость в группе OaD. Хотя данные об эффективности не выявили различий, схему приема тадалафила 3 раза в неделю предпочли только 43% включенных в исследование пациентов, в то время как большинство мужчин предпочли терапию по требованию. В любом случае в исследовании SURE очевидно, что длительный плановый прием также может быть хорошим вариантом.

Также ранее было изучено влияние суточной дозы тадалафила на удовлетворенность женщин. Исследование предпочтений использования партнерами силденафила в режиме «по требованию» по сравнению с тадалафилем в режиме OaD показало, что 79% женщин предпочитают прием тадалафила OaD, ссылаясь на более расслабленный подход к сексуальной близости и большую гибкость в отношении времени полового акта. Исходя из этого можно сделать

вывод, что такая гибкость была бы более привлекательной для многих партнеров у пациентов [40].

Однако следует отметить, что в некоторых исследованиях побочные эффекты чаще встречались при приеме более высоких доз тадалафила, но эта зависимость была подтверждена далеко не во всех исследованиях. В целом частота побочных эффектов снижается со временем при длительной и плановой терапии [38].

3.1.7. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа при пенильной реабилитации

Появление препаратов ингибиторов ФДЭ-5 внесло большой вклад в тактику лечения ЭД после радикальной простатэктомии (РП) и других крупных операций на органах малого таза. Следует подчеркнуть, что при ЭД после простатэктомии прием ингибиторов ФДЭ-5, как правило, неэффективен. Тем не менее эти препараты считаются терапией первой линии у пациентов, перенесших операцию с использованием нервосберегающего подхода (NS, от англ. Nerve Sparing), независимо от используемой хирургической техники [41, 42]. У таких пациентов была зафиксирована эффективность ингибиторов ФДЭ-5, поэтому препараты данной группы вошли в терапевтические протоколы рекомендаций Европейской ассоциации урологов [43].

Использование силденафила после РП является предметом дискуссии. Несмотря на то что в нескольких исследованиях была показана эффективность использования как высоких доз в режиме «по требованию», так и длительного планового приема (OaD), рандомизированное исследование 2016 г. отрицает какую-либо пользу длительного приема силденафила для восстановления ЭД после РП [44].

Варденафил в дозе 10 мг и тадалафил в дозе 20 мг «по требованию» более эффективны для улучшения эректильной функции у пациентов, перенесших нервосберегающую простатэктомию [42–45]. Прием тадалафила (в дозе 5 мг) в режиме OaD показал такую же эффективность. Кроме того, при начале терапии ингибиторами ФДЭ-5 сразу после операции препарат помогает восстановить послеоперационную эректильную функцию и сохранить длину полового члена. Напротив, использование тадалафила в режиме «по требованию» не подтвердило этих эффектов [46]. Кроме того, терапевтические эффекты тадалафила теряются после его отмены даже после длительного лечения (не менее 9 мес) [47].

3.2. Вакуумные устройства для эрекции

Вакуумное устройство представляет собой ручной или электрический насос, используемый для получения механической эрекции в вакуумной камере. Аппарат состоит из пластиковой колбы, в которую помещается половой член. Когда пациент запускает устройство, в камере колбы возникает зона пониженного давления, и за счет вакуума половой член наполняется венозной кровью. У основания полового члена можно разместить сужающее кольцо, чтобы сохранить эрекцию во время полового акта. В отличие

от физиологической или фармакологически индуцированной эрекции, часть полового члена рядом с кольцом не становится жесткой. Это может привести к затруднению при введении полового члена, а его кожа может стать холодной и темной. Эякуляция бывает затруднена из-за неудобного и болезненного положения кольца. Как описано Montague и соавт., избыточное отрицательное давление может привести к повреждению тканей полового члена. Таким образом, пациентам с нарушением свертываемости крови или на антикоагулянтной терапии следует избегать вакуумной терапии [48].

В литературе описаны незначительные осложнения, такие как невозможность эякуляции, кровоподтеки, петехии, онемение и боль. Некроза кожи как серьезного осложнения обычно можно избежать, удалив кольцо в течение 30 мин [49].

Вакуумная аппаратная терапия имеет различные показатели удовлетворенности, варьирующие от 27 до 94% независимо от причины ЭД [49, 50]. Однако от 50 до 64% пациентов прекращают лечение вакуумной терапией в течение первых 2 лет [51].

Тем не менее некоторым пациентам с нечастыми половыми актами и сопутствующими заболеваниями может помочь вакуумное лечение, поскольку оно немедикаментозное и неинвазивное [49, 50, 52].

3.3. Алпростадил

Простагландин E_2 и его синтетическая форма, известная как алпростадил, является единственным интракавернозным и трансуретральным препаратом, одобренным FDA для лечения ЭД. Препарат вводится либо через мочеиспускательный канал в губчатое тело, а затем в пещеристое тело, либо инъекционно трансавернозно.

Алпростадил действует, стимулируя аденилатциклазу. Последняя повышает уровень цАМФ и снижает уровень внутриклеточного кальция, что приводит к последующему расслаблению артериальных и трабекулярных гладких мышц [53].

3.3.1. Местное введение

Местное введение PGE_1 (VITAROS[®] в дозе 200 и 300 мкг) менее инвазивно, чем другие лекарственные формы. Эта форма в виде крема с усиленным проникновением, который облегчает всасывание через спонгиозное тело. Такое лечение может помочь пациентам, страдающим ЭД любой степени тяжести. Однако в медицинской литературе присутствует небольшое количество работ, сообщающих о значительном улучшении качества эрекции, по данным эректильного домена IIEF по сравнению с плацебо [54]. Системные побочные эффекты возникают редко, в то время как местные эффекты, такие как эритема полового члена, жжение полового члена и боль, обычно проходят самостоятельно в течение 2 ч [55, 56].

3.3.2. Интрауретральное введение

Интрауретральное введение [MUSE (медикаментозная уретральная система для эрекции, от англ. medicated urethral system for erection) в дозе 125–1000 мкг] заключается во введении небольших полутвердых гранул в дистальный отдел уретры с помощью соответствующего устройства.

Если достаточная ригидность полового члена не достигается, эффект можно усилить с помощью кольца у корня полового члена для сохранения эрекции с целью усиления веноокклюзионных механизмов.

На фоне приема MUSE около 50% пациентов сообщили об успешном достижении эрекции достаточного уровня ригидности [57]. При этом треть пациентов сообщили о боли или дискомфорте в половом члене и/или мошонке. Около 10% партнеров пациентов, применявших алпростадил интрауретрально, сообщили о дискомфорте во влагалище у партнерш после эякуляции. Такие побочные эффекты, как гипотензия и обмороки, были описаны у 1–5,8%. Местная боль является наиболее частым побочным эффектом (29–41%), в то время как гипотензия возникает примерно в 1,9–14% случаев. Уретральное кровотечение и инфекция мочевыводящих путей после введения отмечаются в 5 и 0,2% случаев соответственно и напрямую связаны со способом введения. Приапизм на фоне использования MUSE встречается крайне редко, менее чем в 1% случаев [58–60].

3.3.3. Интракавернозная инъекция

Интракавернозная инъекция обеспечивает активацию химических реакций в кавернозных телах.

Она считается наиболее эффективным нехирургическим методом лечения пациентов, не отвечающих на терапию ингибиторами ФДЭ-5 (приблизительно 25% пациентов-нореспондеров) [61]), или у пациентов с непереносимостью препаратов в связи с выраженными побочными эффектами [62, 63].

Лечение интракавернозными инъекциями не вызывает системных побочных эффектов (поскольку не наблюдается изменений в периферических кровеносных сосудах) или лекарственных взаимодействий. Начало действия быстрое и не зависит от сексуальной стимуляции [61].

Алпростадил — единственный препарат, одобренный FDA для интракавернозных инъекций, с вероятностью успеха 70–75% при средней дозе 12–15 мг [53]. После инъекции в кавернозные тела препарат вызывает расслабление гладкомышечных волокон и последующую вазодилатацию, что приводит к активации эректильных механизмов. Алпростадил метаболизируется в течение 60 мин 15-гидроксидегидрогеназой, которая очень активна в кавернозных телах человека [53].

Наиболее распространенным побочным эффектом является боль или жжение, обычно в месте инъекции либо во время эрекции (11–15%). Сообщается также о фиброзе и небольших гематомах. Приапизм считается наиболее тяжелым побочным эффектом, но встречается не более чем у 1–3% пациентов [64].

Фиброз (1–3%) может привести к образованию узелков, диффузных рубцов, бляшек или искривлений. Пятиминутная компрессия над местом инъекции может предотвратить образование рубцовой ткани [65].

3.4. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия

3.4.1. Введение

Ударные волны (УВ) — это акустические волны, передающие энергию при фокусировке на анатомической цели. Сфокусированные УВ имитируют микротравмы в тканях, которые в конечном итоге стимулируют высвобождение eNOS, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF, от англ. vascular endothelial growth factor) и антигена пролиферирующих ядерных клеток [66]. Таким образом, стимулируются неоангиогенез и последующее улучшение кровотока [67, 68].

3.4.2. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия и кровоснабжение

Влияние УВ исследуется давно. В литературе представлены исследования как *in vitro*, так и *in vivo*, изучающие влияние УВ на васкуляризацию. Кавитация и напряжение сдвига являются основными задействованными физическими механизмами. Кавитация провоцируется сжатием положительной фазы УВ с последующим быстрым локальным расширением ткани. Поскольку кавитация здесь высокофокусирована, УВ избыточно нагружает клеточную стенку эндотелиоцитов [69, 70].

В исследованиях был продемонстрирован ряд биохимических эффектов УВ, таких как гиперполяризация клеточной мембраны и активация РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая системы) и eNOS [71–73].

Обоснование применения УВ для лечения ЭД базируется на данных нескольких исследований на животных, а гипотеза основана на улучшении эндотелиальной функции и ангиогенеза в кавернозных телах.

3.4.3. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия и стволовые клетки

УВ стимулирует рекрутирование циркулирующих эпителиальных клеток-предшественников (EPC, от англ. epithelial progenitor cells) посредством экспрессии хемотаксических факторов [SDF-1 (стромальный клеточный фактор 1, от англ. stromal derived factor 1), VEGF] [74]. Данные свидетельствуют о роли УВ в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в костеобразующие клетки костной ткани. Этот процесс может быть опосредован TGF- β (трансформирующий фактор роста, от англ. transforming growth factor) и VEGF-A [75].

Nurzynska и соавт. [76] наблюдали, что УВ способствуют пролиферации и направленной дифференцировке кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов.

3.4.4. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия и эректильная дисфункция

Некоторые исследования ЭД на животных моделях, в частности вызванной сахарным диабетом, показали, что УВ вызывают регенерацию нервов, эндотелия и гладкой мускулатуры [67, 77].

Недавний метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований с участием 602 мужчин показал значительное улучшение количества баллов в эректильном домене IIEF после УВ-терапии, причем среднее улучшение балла составило +4,17. Это улучшение было клинически значимым [78].

Тем не менее для максимального эффекта УВ пациент должен быть тщательно отобран, так как возраст, сопутствующие заболевания, длительный анамнез ЭД, низкий балл домена IIEF-EF и плохой ответ на терапию ингибиторами ФДЭ-5 могут негативно повлиять на результаты УВ-терапии [79, 80].

В 2015 г. в проведенном метаанализе по восьми исследованиям Feldman и соавт. [81] на 604 пациентах было показано, что УВ в целом безопасны и эффективны как у пациентов, отвечающих на терапию ингибиторами ФДЭ-5, так и у нонреспондеров.

3.4.5. Протокол экстракорпоральной ударно-волновой терапии

Для лечения ЭД предлагается применение 14 400 УВ за 4 нед. В каждом сеансе используется 3600 ударов с плотностью потока энергии 0,09 мДж/мм, 1800 — на ствол (по 900 на каждое кавернозное тело) и 1800 — на область промежности (900 на каждую ножку полового члена). Каждый сеанс длится около 20 мин и проводится в кабинете без анестезии [79].

3.4.6. Побочные эффекты экстракорпоральной ударно-волновой терапии

Ударно-волновая терапия практически не имеет побочных эффектов. На животных моделях с ишемической болезнью сердца побочных эффектов не наблюдалось [82].

В метаанализе Feldman и соавт. [81] с участием 604 пациентов наблюдались только легкие побочные эффекты, связанные больше с личными ограничениями у исследуемых пациентов.

Литература

