

# Ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (Левитра): возможности коррекции эректильной дисфункции у больных ожирением

А.Ю. Попова, Л.В. Кондратьева, А.С. Аметов

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования «Росздрава»

Ожирение является причиной развития целого ряда заболеваний, таких, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца [1]. С ожирением связывают развитие ряда гормонально зависимых злокачественных опухолей (рак молочной железы, рак матки), а также рак толстой кишки [2]. Метаболические и гормональные нарушения, сопровождающие ожирение и лежащие в основе целого ряда заболеваний, могут в том числе оказывать влияние и на эректильную функцию. Несмотря на то что в литературе встречаются отдельные публикации, посвященные взаимосвязи ожирения и эректильной дисфункции (ЭД), нам не удалось обнаружить работ, посвященных эффективности лечения больных с эректильной дисфункцией и ожирением. Данные крупномасштабных научных исследований, посвященных роли снижения массы тела в лечении других заболеваний, в частности таких, как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дают основание полагать, что контроль массы тела и сопутствующих метаболических нарушений способны обеспечить значительное улучшение качества эректильной функции и эффективность лечения ЭД [3, 4, 5, 6].

## Материалы и методы

Основу данной работы составляют собственные наблюдения 62 пациентов с ожирением и эректильной дисфункцией, соответствующих критериям отбора. Критериями включения являлись – возраст 35 лет и старше, анамнез эректильной дисфункции более 6 мес., ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, согласие пациентов поддерживать режим питания и физических нагрузок на протяжении всего исследования, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (нестабильная стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, недавняя реваскуляризация миокарда, плохо контролируемая артериаль-

ная гипертензия), клинически значимая почечная или печеночная недостаточность, простатэктомия или другие операции на органах малого таза в анамнезе; недавно перенесенные инсульты или травмы спинного мозга, диабет 1 типа, гипогонадотропный гипогонадизм, острое или хроническое воспаление половых органов (орхит, простатит), рубцовый фимоз, лечение препаратами, имеющими известное негативное влияние на половую функцию ( $\beta$ -адреноблокаторы, тиазидные диуретики, психотропные средства).

Физикальное обследование включало: измерение роста (рост всех больных измеряли стандартным ростомером «ростомер медицинский» в клинике при первичном осмотре), веса больного (измерение массы тела больных проводили на одних и тех же стандартных весах – «весы медицинские РП-150 мг» в клинике утром натощак при каждом посещении); определение уровня артериального давления. При оценке андрогенного статуса обращали внимание на развитие наружных половых органов и вторичных половых признаков. Для оценки степени ожирения и его характера определяли индекс массы тела (ИМТ) и индекс талия–бедро. Массу тела, ИМТ, отношение ОТ/ОБ изучали при первичном обследовании больного и по окончании курса лечения, составившего 3 мес.

Определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) проводили у всех больных до начала лечения и через 3 мес. от начала исследования. Целевые параметры липидного спектра определялись в соответствии с Европейскими и Российскими рекомендациями по профилактике атеросклероза у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и сахарного диабета (общ. ХЛ $\leq$ 4,5, ТГ $\leq$ 1,7, ЛПНП $\leq$ 2,5, ЛПВП – мужчины  $>$ 1,0, женщины  $>$ 1,2). Исследование липидного профиля у всех больных проводилось при помощи полуавтоматического анализатора «Тарго Б-2000» Россия.

Гормональный профиль исследовали при первичном обследовании и на фоне терапии через 3 мес. (концентрации в сыворотке крови лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина и тестостерона). Кровь для исследования получали из вены, утром натощак (последний прием пищи не менее чем за 8 часов до забора крови). Исследование гормонов у всех больных проводилось при помощи полуавтоматического анализатора «Аксим» компании «Эббот».

С целью объективизации жалоб больных и получения сравнимых оценок использовали Международный индекс эректильной функции (МИЭФ, ПЕФ). При ответах на вопросы больные давали оценку сексуальной функции за последние 4 недели. Диагноз ЭД устанавливали при сумме баллов в ответах на вопросы 1–5, 15 равной 26 и менее. Степень тяжести оценивали как тяжелую – 1–10 баллов, средней тяжести – 11–16 баллов, легкую – 17–25 баллов. Больные заполняли опросник самостоятельно перед началом исследования и после окончания курса терапии.

При распределении больных по группам, с целью максимально объективной оценки результатов разных видов терапии и степени их воздействия на заболевание, мы старались добиться однородности по таким показателям, как возраст, степень тяжести ожирения и ЭД, после чего рандомизировали больных в группы исследования. В группу I были включены 22 больных с ЭД и ожирением, получавших комбинированную терапию ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа варденафила гидрохлорида (Левитра фирма «Байер») и программу, направленную на снижение массы тела (диета и физическая нагрузка). Вторую группу составили 20 больных с ЭД и ожирением, получающих монотерапию ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (Левитра (варденафила гидрохлорида)). В группу III включены 20 больных с ЭД и ожирением, проходивших только программу по снижению веса.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США).

Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m). Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп) и t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. Анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществлялся с

Таблица 1

Средние показатели возраста, ИМТ и МИЭФ у больных первой группы	
Средние показатели	
Возраст (годы)	46,9±6,4
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	40,7±5,4
Суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15)	16,2±3,2

помощью критериев Вилкоксона и Стьюдента для связанных совокупностей. Статистически значимыми считались отличия при  $P < 0,05$  (95%-ный уровень значимости) и при  $P < 0,01$  (99%-ный уровень значимости). Корреляционный анализ взаимосвязи различных признаков был проведен с вычислением коэффициента корреляции Спирмана  $r_s$ . За достоверную границу разницы были приняты значения  $r_s$  при уровне значимости  $< 0,05$ .

### Результаты лечения больных первой группы

Первую группу составили 22 больных ЭД и ожирением. Больным этой группы была предложена комбинированная терапия, включавшая программу снижения веса и терапию ЭД блокатором фосфодиэстеразы 5-го типа варденафилом.

Основные клинические характеристики больных данной группы представлены в табл. 1.

Эффективность терапии оценивали через 3 мес. лечения. При повторном анкетировании получены следующие результаты. Средний суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) через 3 мес. терапии составил  $23,4 \pm 4,2$ . Прирост оценки в среднем –  $7,3 \pm 2,0$  балла (от 2 до 13 баллов), относительный прирост в среднем – 48,1%.

Показатели ИМТ претерпели менее выраженные изменения. Снижение ИМТ в среднем составило  $3 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup> (2–5 кг/м<sup>2</sup>). Выраженность снижения ИМТ имела отрицательную корреляцию с исходными показателями ИМТ (коэффициент корреляции для относительного снижения ИМТ составил  $-0,55$ , для абсолютного –  $-0,31$ ), т.е. чем выше был исходный ИМТ, тем меньше было снижение этого показателя.

Что касается связи снижения ИМТ и изменения качества эрекции, нами были выявлены следующие зависимости (рис. 1, 2). В группе больных, у которых на фоне терапии нормализовались характеристики эректильной функции по данным опросника МИЭФ (суммарный балл более 26), относительное снижение ИМТ составило  $10,26 \pm 1,9\%$  (с 39,6 до 35,6), в то время как у остальных больных оно составило  $6,6 \pm 2,0\%$  (с 41,2 до 38,6) ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Распределение больных по степени тяжести ЭД до лечения и через 3 месяца терапии

	Легкая степень ЭД, кол-во (%)	Средняя тяжесть ЭД, кол-во (%)	Тяжелая степень ЭД, кол-во (%)
До начала лечения	11 (50)	7 (31,8)	4 (18,2)
Через 3 мес. лечения*	11 (50)	4 (18,2)	– (0)

\*У 7 больных этой группы (31,8%) при повторном анкетировании через 3 месяца терапии суммарный балл МИЭФ составил более 26 баллов, т.е. больные демонстрировали нормальные показатели эректильной функции. При этом у 3 больных он составил 30 баллов.

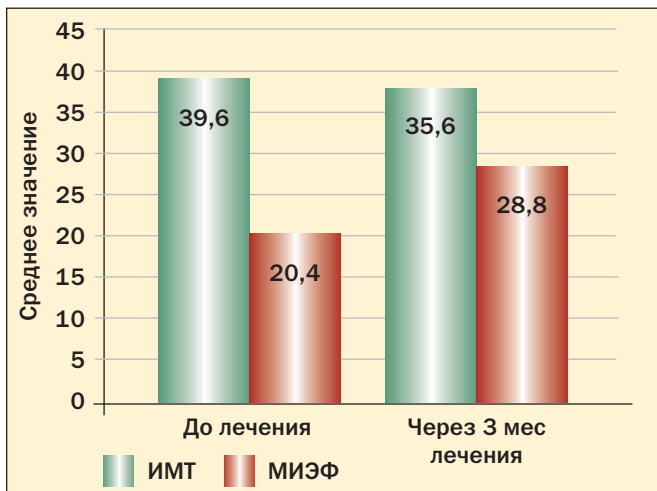


Рис. 1. Изменения средних показателей ИМТ и МИЭФ у больных с восстановлением качества эректильной функции

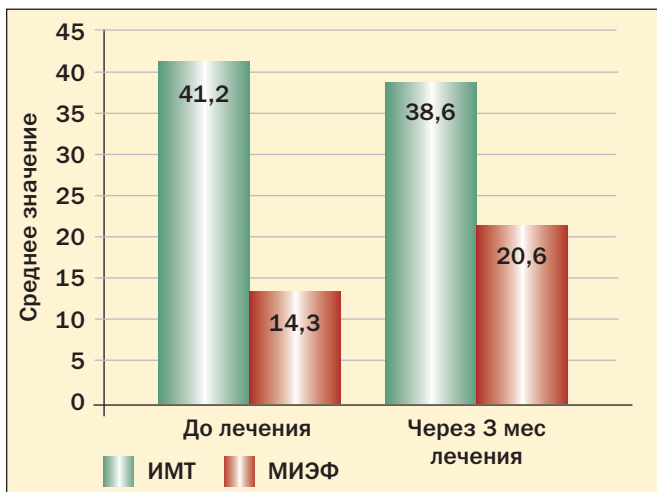


Рис. 2. Изменения средних показателей ИМТ и МИЭФ у больных с сохранением ЭД

**Изменения липидного обмена на фоне лечения больных I группы**

На фоне лечения произошло заметное улучшение показателей липидного спектра крови, а именно снижение показателей общего холестерина и триглицеридов и перераспределение липопротеидов низкой и высокой плотности.

Отмечалась тенденция к более выраженному снижению средних показателей триглицеридов и общего холестерина при большем снижении массы тела и ИМТ. Концентрация ЛПВП заметно повышалась по мере снижения ИМТ. Анализ изменений концентрации ЛПНП показал, что чем выше была его концентрация до лечения, тем более выраженное снижения

их концентрации удавалось добиться на фоне терапии (коэффициент корреляции 0,38). Удалось выявить заметную обратную связь выраженности снижения общего холестерина и повышения качества эрекции, в то же время чем в большей степени происходило снижение концентрации ЛПНП, тем более выраженное улучшение эректильной функции удавалось отметить.

**Изменения гормонального профиля на фоне лечения больных I группы**

Изменения уровня концентрации гормонов имели значительные индивидуальные колебания как в сторону повышения, так и в сторону снижения (в пределах референсных значений) по сравнению с исходными показателями, лишь для тестостерона была характерна выраженная тенденция к повышению.

Поскольку в результате проводимой терапии сформировалась группа больных, у которых показатели эректильной функции нормализовались, была проведена сравнительная оценка динамики ряда показателей у больных с нормализовавшимися показателями МИЭФ и с сохраняющейся ЭД.

В табл. 3 приведены основные параметры оценки больных сравниваемых подгрупп.

Из таблицы видно, что большое влияние на результаты терапии оказывали возраст ( $p < 0,05$ ) и исходные показатели эректильной функции. Следует отметить, что у всех больных с нормализовавшейся эректильной функцией исходно была выявлена легкая степень ЭД (балл МИЭФ 1–5, 15 вопросов – 17–25). Длительность жалоб на ухудшение эрекции в подгруппе восстановленной эректильной функции составила  $10,8 \pm 2,3$  мес., в то время как в группе с сохраняющейся ЭД –  $19,2 \pm 3,1$  мес. ( $p < 0,05$ ). Увеличение балла МИЭФ у больных сравниваемых групп составило  $8,4 \pm 1,9$  и  $6,7 \pm 2,3$  балла в группах с восстановленной эректильной функцией и сохраняющейся ЭД соответственно (рис. 3).

Однако выраженность снижения ИМТ в группе больных с восстановленной эректильной функцией и с сохраняющимися неудовлетворительными показателями заметно отличалась и составила  $10,3\% \pm 1,9$  и  $6,6\% \pm 2,0$  соответственно (рис. 4).

Уровень концентрации ЛПВП различался в сравниваемых подгруппах. У больных с неудовлетворительными результатами терапии концентрация ЛПВП была в среднем значимо ниже. Исследование гормонального профиля до начала терапии в сравниваемых группах демонстрирует отсутствие значимых различий.

Таблица 3

Возраст, ИМТ, показатель эректильной функции (суммарный балл МИЭФ) у больных с восстановленной эректильной функцией и с сохраняющейся ЭД до лечения

	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Балл МИЭФ
Восстановленная эректильная функция (n=7)	40,6±3,9	39,6±3,5	20,4±1,9
Сохраняющаяся ЭД (n=15)	49,5±5,8	41,2±6,2	14,3±3,2
Достоверность	p<0,05	p>0,05	p<0,05

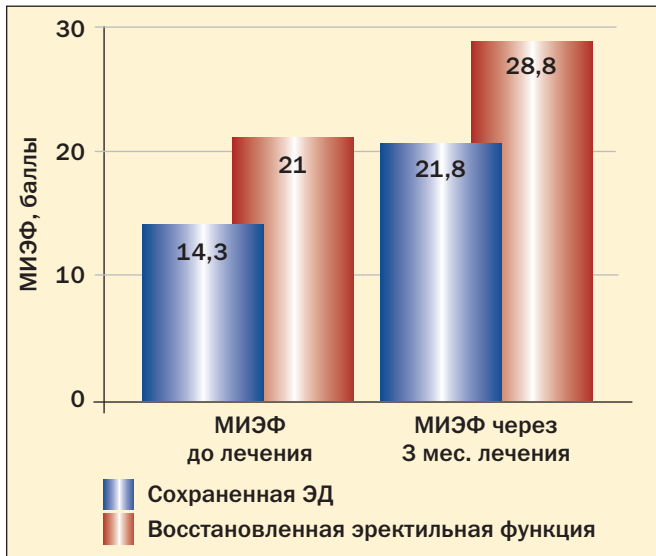


Рис. 3. Динамика изменения суммарного балла МИЭФ у больных с восстановленной эректильной функцией и сохраняющейся ЭД

Таблица 4

Средние показатели возраста, ИМТ и МИЭФ у больных второй группы (n=20)

Средние показатели	
Возраст (годы)	44,8±6,9
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	39,4±4,8
Суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15)	16,8±3,1

Таким образом, прогностическими факторами лучших результатов терапии являются: более молодой возраст больных, меньшая длительность заболевания и меньшая степень тяжести симптоматики. Практически у всех больных с нормализацией показателей эректильной функции исходно имела место легкая степень ЭД. Несмотря на то что исходные показатели липидного спектра и гормонального профиля до начала лечения не имели специфичных для сравниваемых подгрупп характеристик, тем не менее отмечалось большее снижение уровня триглицеридов и более выраженное повышение уровня концентрации тестостерона в подгруппе больных с восстановленной эректильной функцией. Эти изменения наблюдались у больных с восстановленной эректильной функцией на фоне более выраженного снижения ИМТ.

### Результаты лечения больных II группы

20 больных в нашем исследовании получали монотерапию блокатором ФДЭ-5 варденафилом. Основные клинические характеристики больных данной группы представлены в табл. 4.

Эффективность терапии оценивали через 3 мес. лечения. Средний суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) через 3 мес. терапии составил 22,3±4,0. Прирост оценки составил в среднем 7,3±2,2 балла (от 2 до 10 баллов), относительный прирост составил в среднем 41,4±21,76%.

У 3 больных (15%) при повторном анкетировании через 3 мес. терапии суммарный балл увеличился до 26, что соответствует нормальной эректильной функции.

Показатели ИМТ в рассматриваемой группе больных не претерпели значимых изменений. Снижение ИМТ в среднем составило 1,3±0,28 кг/м<sup>2</sup> (p>0,05). Незначительные колебания и разница в ИМТ до и через 3 мес. лечения не позволили выявить корреляционной зависимости изменения этого показателя от исходных значений ИМТ и выраженности изменения качества эректильной функции. Тем не менее нам удалось выявить тенденцию к менее выраженному улучшению эректильной функции у больных с более высокими показателями ИМТ до начала терапии (коэффициент корреляции -0,18).

### Изменения липидного обмена на фоне лечения больных II группы

Не представилось возможным выявить значимые изменения липидного спектра в группе больных получавших только варденафил (p>0,05). Согласно полученным данным, чем выше были показатели концентрации триглицеридов, общего холестерина и особенно ЛПНП, тем в меньшей степени происходило увеличение суммарного балла МИЭФ (вопросы 1–5, 15).

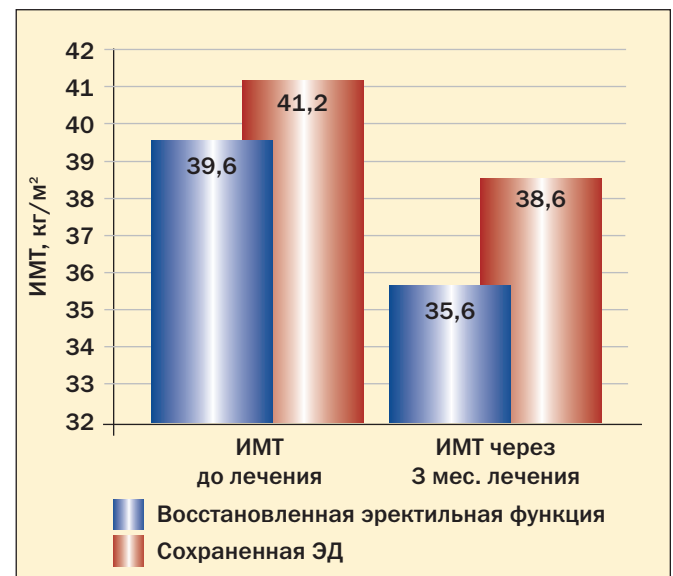


Рис. 4. ИМТ у больных I группы с восстановленной эректильной функцией и сохраненной ЭД до и через 3 мес. лечения

Таблица 5

Распределение больных II группы по степени тяжести до лечения и через 3 мес. терапии

Группы больных	Легкая ЭД, кол-во (%)	ЭД средней тяжести, кол-во (%)	Тяжелая ЭД, кол-во (%)
До начала лечения	9 (45)	7 (35)	4 (20)
Через 3 мес. лечения	9 (45)	6 (30)	2 (10)

Таблица 6

Возраст, ИМТ, показатель эректильной функции (суммарный балл МИЭФ) у больных II группы с восстановленной эректильной функцией и с сохраняющейся ЭД до лечения

	Возраст (годы)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Балл МИЭФ
Восстановленная эректильная функция (n=3)	39,3	31,9	19,2
Сохраняющаяся ЭД (n=17)	53,9±2,5	43,1±2,9	13,4±3,2

Таким образом, прогностическими факторами лучших результатов терапии являются: более молодой возраст больных, меньшая длительность заболевания и меньшая степень тяжести симптоматики. Практически у всех больных с нормализацией показателей эректильной функции исходно имела место легкая степень ЭД. Несмотря на то что исходные показатели липидного спектра и гормонального профиля до начала лечения не имели специфичных для сравниваемых подгрупп характеристик, тем не менее отмечалось большее снижение уровня триглицеридов и более выраженное повышение уровня концентрации тестостерона в подгруппе больных с восстановленной эректильной функцией. Эти изменения наблюдались у больных с восстановленной эректильной функцией на фоне более выраженного снижения ИМТ.

#### **Изменения гормонального профиля на фоне лечения больных II группы**

Изменения показателей гормонального профиля на фоне лечения оказались клинически незначимыми. Поскольку минимальные изменения уровня концентрации гормонов не позволили выявить связи динамики этих изменений с улучшением качества эректильной функции.

Поскольку в результате лечения больных II группы сформировалась подгруппа из 3 больных (15%), у которых показатели эректильной функции нормализовались, мы провели сравнительную оценку динамики ряда показателей у больных с нормализовавшимися показателями МИЭФ и сохраняющейся ЭД.

В табл. 6 приведены основные параметры оценки больных сравниваемых подгрупп.

Таким образом, больные, у которых на фоне лечения удалось восстановить показатели эректильной функции, исходно были значительно моложе, ИМТ у них был значительно ниже, а суммарный балл МИЭФ выше (у всех – легкая степень ЭД), чем у больных с сохраняющейся ЭД.

Из таблицы видно, что у больных с восстановленной на фоне лечения эректильной функцией, имела место легкая степень ожирения. Длительность жалоб

на ухудшение эрекции в подгруппе восстановленной эректильной функции составила 9,7 мес., в то время как в группе с сохраняющейся ЭД – 16,4±5,3 мес. ( $p<0,05$ ). Увеличение баллов МИЭФ составило 8,2 и 8,0±2,7 баллов в группах с восстановленной эректильной функцией и сохраняющейся ЭД соответственно ( $p>0,05$ ).

Показатели липидного спектра были заметно лучше у больных с восстановленной эректильной функцией, однако ввиду небольшого числа наблюдений различия оказались статистически недостоверными.

Различия в уровнях концентрации исследованных гормонов в сравниваемых подгруппах не позволили выявить зависимости результатов лечения от этих показателей.

Таким образом, прогностическими факторами более значимых результатов терапии, так же как и у больных в I группе, стали меньший возраст больных, небольшая длительность заболевания и меньшая тяжесть симптоматики. Однако следует заметить, что в отличие от I группы у больных II группы заметное влияние на результаты лечения оказали показатели ИМТ. Кроме того, у больных II группы с восстановленной, по данным анкетирования МИЭФ, эректильной функцией на фоне лечения показатели липидного спектра несколько улучшились, однако различия оказались статистически недостоверными. Отсутствие значимых различий в уровнях концентрации гормонов до начала лечения и заметных изменений на фоне лечения у больных II группы не позволило выявить среди них прогностические факторы, определяющие результаты лечения.

#### **Результаты лечения больных III группы**

Третью группу составили 20 больных ЭД и ожирением. Больные этой группы проходили только программу снижения веса.

Основные клинические характеристики больных данной группы представлены в табл. 8.

Эффективность терапии оценивали через 3 мес. лечения. При повторном анкетировании нами были получены следующие результаты. Средний суммар-

Таблица 7

Исходная частота различной степени выраженности ожирения у больных с восстановленной эректильной функцией и с сохраненной эректильной дисфункцией на фоне лечения у больных II группы

	Легкое ожирение, число (%)	Умеренное ожирение, число (%)	Тяжелое ожирение, число (%)
Восстановленная эректильная функция (n=3)	3 (100)	– (0)	– (0)
Сохраняющаяся ЭД (n=17)	2 (11,8)	8 (47,1)	7 (41,1)

Таблица 8

Средние показатели возраста, ИМТ и МИЭФ у больных III группы

	Средние показатели
Возраст (годы)	45,8±4,7
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	40,3±6,1
Суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15)	16,4±3,2

ный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) через 3 мес. терапии составил 18,2±3,4. Прирост оценки составил в среднем 1,7±1,3 балла (от 0 до 5 баллов), относительный прирост составил в среднем 9,2%.

заметно снизить ИМТ, а также улучшить показатели липидного спектра (снижение ТГ, ЛПНП, ХЛ; увеличение ЛПВП) и гормонального профиля (увеличение тестостерона), тем не менее добиться значимого улучшения эректильной функции у пациентов этой группы не удалось.

Анализируя результаты лечения больных исследуемых групп, мы пришли к заключению, что терапия больных с ЭД на фоне ожирения блокатором ФДЭ-5 является эффективной. Во всех случаях назначения варденафила суммарный балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) достоверно увеличился на 3–15 баллов. У 10 из 42 больных, получавших варденафил (23,8%), суммарный

Таблица 9

Распределение больных III группы по степени тяжести до лечения и через 3 мес. терапии

Группы больных	Легкая ЭД, кол-во (%)	ЭД средней тяжести, кол-во (%)	Тяжелая ЭД, кол-во (%)
До начала лечения	10 (50)	6 (30)	4 (20)
Через 3 мес. лечения	10 (50)	7 (25)	3 (15)

На фоне улучшения метаболического контроля отмечено заметное увеличение концентрации тестостерона и снижение пролактина в пределах референсных показателей, в то же время изменения уровня концентрации гормонов имели значительные индивидуальные колебания как в сторону повышения, так и в сторону снижения по сравнению с исходными показателями. Не удалось выявить влияния гонадотропных гормонов и тестостерона на качество эрекции, оцениваемой по изменению балла МИЭФ.

Таким образом, несмотря на то что у пациентов III группы на фоне программы снижения веса удалось

балл МИЭФ (вопросы 1–5, 15) через 3 мес. лечения составил 26 и более баллов (нормальные значения).

Применение блокатора ФДЭ-5 варденафила в комбинации с программой снижения веса позволило заметно улучшить результаты лечения больных ЭД и ожирением. Частота восстановления нормальных показателей эректильной функции у больных, получавших комплексное лечение и монотерапию варденафилом, составила 31,8% и 15% соответственно ( $p < 0,05$ ). Значимое влияние на результаты лечения оказывает возраст пациентов и исходные показатели эректильной функции.

## Литература

1. Бутрова С.А. «Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению» РМЖ 2001, т9(2), 56.
2. Puska P., Nishida C., Porter D. Global strategy on diet, diet, physical activity and health. Obesity and overweight. WHO 2003
3. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the health professionals follow-up study. Ann Intern Med. 2003 Aug 5;139(3):161-8.
4. Shiri R, Koskimaki J, Hakama M, Hakkinen J, Huhtala H, Tammela TL, Auvinen A. Effect of life-style factors on incidence of erectile dysfunction. Int J Impot Res. 2004 Oct;16(5):389-94.
5. Israilov S, Baniel J, Shmueli J, Niv E, Engelstein D, Segenreich E, Livne PM. Treatment program for erectile dysfunction in patients with cardiovascular diseases. Am J Cardiol. 2004 Mar 15;93(6):689-93
6. Israilov S, Shmueli J, Niv E, Engelstein D, Livne P, Boniel J. Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. Int J Impot Res. 2005 May 12; [Epub ahead of print]