Эректильная дисфункция у больных сахарным диабетом

И.И. Бузиашвили

Кафедра эндокринологии (зав. - акад. РАМН И.И. Дедов)
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

К половой дисфункции у мужчин относятся расстройства либидо, эрекции, эякуляции и оргазма, из которых наиболее частыми являются преждевременная эякуляция и эректильная дисфункция. В 1992 г. было принято решение о замене термина «импотенция» на термин «эректильная дисфункция», более точно отражающий сущность проблемы [40]. В настоящее время эректильная дисфункция (ЭД) определяется как расстройство, выражающееся в стойкой неспособности к достижению или поддержанию эрекции полового члена, достаточной для совершения полового акта [63].

В 1994 г. в ходе проведенного многолетнего Массачусетского исследования по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) показано, что расстройства эрекции различной степени выраженности встречаются у 52 % мужчин в возрасте от 40 до 70 лет. В результате MMAS также выяснено, что некоторые заболевания, и в первую очередь сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия, являются основными факторами риска развития ЭД [15].

В связи с большой распространенностью СД, ранней инвалидизацией больных, а также хроническим, неизлечимым течением заболевания становится понятной исключительная актуальность вопросов, связанных с качеством жизни пациентов. За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании механизмов полового акта, в диагностике и эффективном лечении половой дисфункции. Половые расстройства, ЭД значительно ухудшающие качество жизни пациентов, остаются долгое время невыявленными при СД вследствие частого умалчивания больными беспокоящих проблем, а также недостаточно активного расспроса их со стороны врачей [63].

Эпидемиология ЭД

ЭД встречается у 50-60% мужчин, страдающих СД [29, 63]; риск возникновения ЭД при СД в 3 раза выше, чем в здоровой популяции [21]. Частота развития ЭД находится в прямой зависимости от возраста больного, а также длительности диабета [29, 63]. Если у больных в возрасте до 30 лет ЭД встречается в 9-15 % случаев [63], в возрасте от 30 до 60 лет - более чем в 55 % случаев [15], то в возрасте старше 70 лет ЭД страдает до 95 % больных СД [25]. По-видимому, именно из-за различий в возрасте, а не по другим причинам ЭД встречается чаще у больных СД 2 типа, чем у больных СД 1 типа [35]. Более 50 % больных имеют ту или иную степень ЭД спустя 10 лет от начала заболевания, хотя, ЭД может манифестировать одновременно с СД и даже предшествовать его дебюту[63].Частота развития ЭД находится в прямой зависимости от степени длительной компенсации СД (уровня гликированного гемоглобина), наличия поздних осложнений и сопутствующих заболеваний, а также от проводимой терапии [29, 35, 58]; ЭД выявлялась у 34% у больных без поздних осложнений СД и у 73% больных с наличием нефропатии или ретинопатии [53]. У больных СД и сопутствующей артериальной гипертензией ЭД встречается более чем в 80 % случаев [65].

Физиологические и биохимические проблемы эрекции

Пусковым звеном в механизме эрекции являются импульсы, возникающие при местной стимуляции кожи половых органов и других рефлексогенных зон (рефлексогенные эрекции) или в различных отделах головного мозга (психогенные эрекции). В роли супраспинальных стимулов, ведущих к возникновению психогенных эрекций, могут возникать импульсы, локализованные в различных отделах головного мозга. Медиальная преоптическая область гипоталамуса является местом, интегрирующим все стимулы из различных отделов головного мозга и посылающим их в тораколюмбальный симпатический и сакральный парасимпатический центры спинного мозга[13]. Афферентным звеном рефлекторной дуги, осуществляющей возникновение эрекции, является половой нерв, собирающий импульсы от кожи половых органов и промежности. Автономные парасимпатические волокна, берущие начало из сакрального парасимпатического центра (SII-SIV) и иннервирующие гладкие мышцы трабекул и стенок улитковых артерий, являются эфферентным звеном рефлекторной дуги. Наиболее часто при достижении эрекции играют роль оба механизма (рефлексогенный и психогенный) [13].

Различают несколько фаз наступления эрекции [59]. При отсутствии половой активности гладкие миоциты стенок принося-

щих артерий и кавернозных тел находятся под тоническим контролем симпатической нервной системы. При соответствующей стимуляции происходит активация парасимпатической нервной системы и расслабление гладкомышечных клеток. Это приводит к увеличению притока крови к кавернозным телам, наполнению их кровью с последующим увеличением продольного и поперечного размеров полового члена (тумесценция). Одновременно с этим происходит компрессия подоболочечных венул между кавернозными телами и белочной оболочкой, что практически прекращает отток крови от полового члена (вено-окклюзионный механизм эрекции) [21]. В фазу ригидности артериальное давление в кавернозных телах превышает системное из-за сокращения мышц тазового дна и поперечнополосатой мускулатуры промежности [63]. Тумесценция и ригидность полового члена являются двумя основными характеристиками эрекции [59]. Увеличение венозного оттока является причиной снижения ригидности полового члена (фаза детумесценции).

В последнее время достигнуты значительные успехи в установлении биохимических реакций, лежащих в основе эрекции (рис. 1).

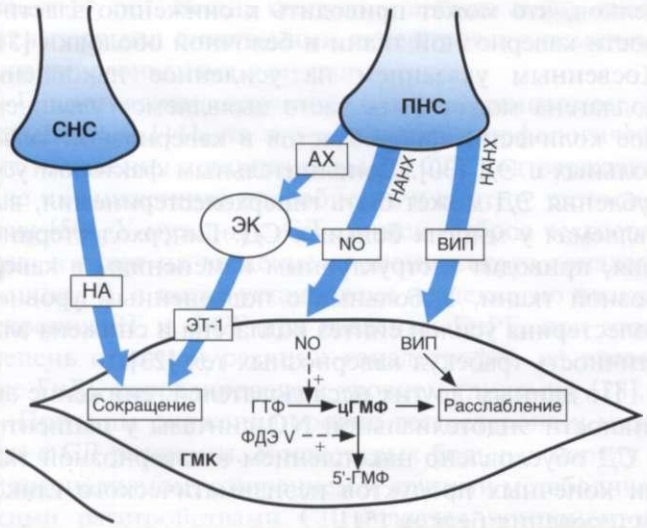

Рис. 1. Биохимические механизмы эректильной дисфункции

Обозначения: NO - оксид азота, АХ - ацетилхолин, ВИП - вазоактивный интестинальный пептид, ГМК - гладкомышечная клетка, 5' - ГМФ - 5' - гуанозинмонофосфат, ГТФ - гуанозинтрифосфат, НА - норадреналин, НАНХ - «неадренергические, нехолинергические» волокна, СНС - волокно симпатической нервной системы, ПНС - волокно парасимпатической нервной системы, ФДЭ V - фосфодиэстераза V типа, цГМФ - циклический гуанозимонофосфат, ЭК - эндотелиальная клетка, ЭТ - 1 - эндотелин 1.

Принципиальное значение в механизме расслабления трабекулярных мышц имеют холинергические нервные волокна (медиатор - ацетилхолин, действующий на М-холинорецепторы) и т.н. «неадренергические, нехолинергические» нервные (НАНХ) волокна. Холинергические волокна выступают в качестве модуляторов двух других нейроэффекторных систем и не влияют непосредственно на тонус трабекулярных мышц [26]. Основным медиатором НАНХ-волокон является оксид азота (NO, эндотелиальный релаксирующий фактор), приводящий к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани. NO является нейротрансмиттером НАНХ-волокон автономной нервной системы в различных органах [8].

Доказана роль эндотелия в процессе расслабления гладких миоцитов трабекул. Это является причиной разобщения актиномиозиновых комплексов гладких миоцитов и расслабления трабекулярных мышц [61]. В кавернозной ткани цГМФ переходит в 5'-ГМФ под действием специфической фосфодиэстеразы (ФДЭ) V типа. Таким образом, цГМФ играет ключевую роль в расслаблении мышц кавернозных тел и во всем механизме эрекции, поскольку опосредует как нейрогенный, так и эндотелийзависимый пути расслабления трабекулярных мышц [21].

До последнего времени оставалась неясной роль андрогенов в механизме эрекции, в то время как их влияние на либидо хорошо известно. Обнаружено, что нейроны, использующие в качестве медиатора NO, являются андрогензависимыми [63]. У крыс с СД уровень NO в кавернозной ткани снижен и коррелирует с плазменным уровнем тестостерона [61 спинальные нейроны, иннервирующие поперечно-полосатую мускулатуру промежности, также являются андрогензависимыми [63].

Симпатическое звено эректильной рефлекторной дуги играет основную роль в процессе детумесценции полового члена. Показано наличие и других факторов, участвующих в детумесценции кавернозных тел, одним из них может быть эндотелин-1 являющийся сильным вазоконстриктором [63].

Патофизиология эректильной дисфункциии больных СД

Как и в общей популяции, ЭД у больных СД обусловлена органическими причинами или носит психогенный характер. В большинстве случаев ЭД при СД носит многофакторный характер. У многих больных СД половые расстройства усугубляются приемом лекарственных препаратов, влияющих на все компоненты полового акта: либидо, эрекцию, оргазм и эякуляцию (рис. 2).

Органическая ЭД у больных СД. До 60-х годов нашего столетия считалось, что половые расстройства,

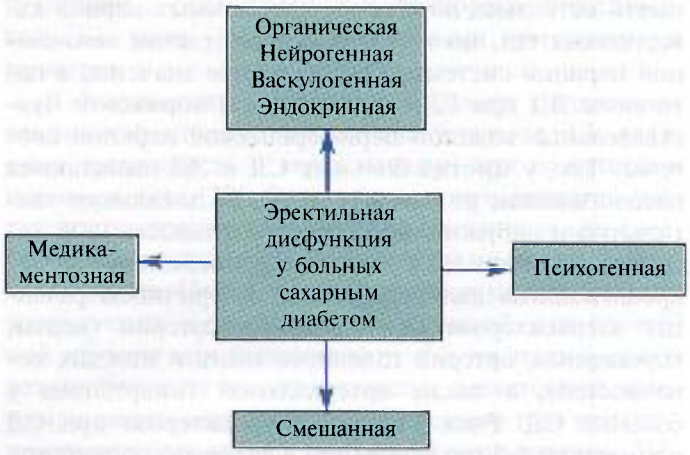

Рис. 2. Классификация эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом.

в том числе ЭД, носят психогенный характер (до 90 %). Это было связано с тем, что большинство больных с ЭД наблюдалось у психологов, психиатров [20]. Этому способствовало отсутствие адекватных методов диагностики органических причин ЭД. С появлением в середине 70-х годов диагностических тестов, позволяющих разграничивать психогенную и органическую ЭД, соотношение постепенно менялось в пользу преобладания органических факторов.

В настоящее время считается, что большинство случаев ЭД, в том числе у больных СД, обусловлено органическими факторами [20, 35]. Помимо выявления органических расстройств, косвенным доказательством преобладания органической ЭД над психогенной при СД является постепенное начало и прогрессирующее течение ЭД, а также частое отсутствие ночных эрекций у больных (см. ниже) [24], хотя у многих больных СД встречаются психогенные факторы, усугубляющие органическую ЭД [62].

Основными причинами органической ЭД при СД являются автономная нейропатия, макро- и микроангиопатии [47], другие, эндокринные нарушения [61], эндотелиальный дисметаболизм.

Нейрогенная ЭД у больных СД. Автономная нейропатия является основным патогенетическим фактором развития ЭД у больных СД [47, 62]. Мужчины с признаками периферической нейропатии чаще страдают ЭД, чем больные СД без нейропатии [24]. Частота диабетической нейропатии значительно выше у больных с ЭД, чем у пациентов с сохраненными эрекциями; часто, у больных СД наряду с нейрогенным имеется и васкулогенный фактор развития ЭД [6]. Получены данные о поражении нервных волокон кавернозных тел у больных СД; у мужчин, страдающих СД, повышен адренергический тонус нервной системы. Другими авторами показана дисфункция парасимпатического звена вегетативной нервной системы [42]. Определенное значение может иметь не только поражение автономных нервов кавернозных тел, но и центральных отделов автономной нервной системы. Определенное значение в патогенезе ЭД при СД может иметь и поражение чувствительных волокон периферической нервной системы. Так, у многих больных СД и ЭД выявляются патологические результаты тестов на локальную тактильную и вибрационную чувствительность [60].

Васкулогенная ЭД у больных СД. Диабетическая макроангиопатия является основной причиной развития атеросклероза магистральных артерий (аорты, коронарных, артерий головного мозга и нижних конечностей), а также артериальной гипертензии у больных СД. Риск развития атеросклероза при СД примерно в 4-5 раз выше, чем в здоровой популяции.

Атеросклероз половых и кавернозных артерий является наиболее частой органической причиной развития нарушений эрекции в общей популяции и, наряду с нейропатией, одной из ведущих причин ЭД у больных СД [41]. Различной степени выраженности ЭД возникает при снижении на 50 % и более артериального притока крови к кавернозным телам. Клиническим проявлением артериальной недостаточности кавернозных тел является снижение ригидности полового члена, а также удлинение периода, необходимого для достижения эрекции [21]. Артериальная недостаточность кавернозных тел была выявлена у 50 % больных СД: в 15 % случаев в изолированном виде, в 30 % случаев вместе с вено-окклюзионной недостаточностью [27]; частота васкулогенной ЭД у больных СД увеличивается с возрастом [64].

У ряда больных СД ЭД может быть обусловлена местными патологическими изменениями в кавернозных телах, которые во многом сходны с проявлениями диабетической микроангиопатии. Показано накопление коллагена, а также конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования пенильных белков, что может приводить к снижению эластичности кавернозной ткани и белочной оболочки [51]. Косвенным указанием на усиленное накопление коллагена может быть часто выявляемое увеличенное количество фибробластов в кавернозной ткани больных с ЭД [30]. Дополнительным фактором усугубления ЭД может быть гиперхолестеринемия, выявляемая у многих больных СД. Гиперхолестеринемия, приводит к структурным изменениям в кавернозной ткани. У больных с повышенным уровнем холестерина усилен синтез коллагена и снижена эластичность трабекул кавернозных тел [23].

По данным других исследователей, снижение активности эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с СД обусловлено накоплением в кавернозной ткани конечных продуктов неэнзиматического гликозилирования белков [51].

У многих больных СД имеются признаки вено-окклюзионной недостаточности (ВОН): недостаточное сдавление венул между кавернозными телами и белочной оболочкой во время эрекции [27],что приводит к избыточному оттоку крови и проявляется снижением ригидности полового члена и неспособностью удержания эрекции [3].

Эндокринная ЭД у больных СД. В отличие от либидо, роль андрогенов в механизме эрекции до последнего времени оставалась неясной [38], хотя, отмечено, что у 32-35 % мужчин с ЭД имеется сниженный уровень тестостерона [4]. У больных гипогонадизмом снижено число ночных и спонтанных эрекций, а заместительная терапия андрогенами приводит к восстановлению числа ночных эрекций [10]. Нормальный уровень дигидротестостерона (не тестостерона), является необходимым для поддержания нормальной эректильной функции [32].

В последние годы раскрыты механизмы действия андрогенов на эрекцию: обнаружено, что NO-синтаза - фермент, ответственный за синтез оксида азота, является андрогензависимым [45]; у животных с гипогонадизмом снижена экспрессия NO-синтазы в кавернозных телах, а терапия тестостероном приводит к восстановлению экспрессии [54]. Дополнительным указанием на андрогензависимость NO-синтазы является обнаружение рецепторов к андрогенам в нервных клетках тазовых парасимпатических ганглиев, в которых происходит синтез NO и ВИП [49], а также стимуляция синтеза NO в ганглиях под влиянием андрогенов [48].

Несмотря на то, что гипогонадизм является наиболее частым гормональным расстройством, ведущим к ЭД, у больных со многими другими эндокринными заболеваниями имеются нарушения в эректильной функции [66]. Показано развитие ЭД при гипотиреозе, тиреотоксикозе, акромегалии, надпочечниковой недостаточности, синдроме Кушинга [4, 66]. Всегда снижение либидо и ЭД являются первыми симптомами гиперпролактинемического гипогонадизма у мужчин.

Гипогонадизм является частым симптомом у больных СД [11], на это указывают морфологические изменения в яичках больных СД, подтверждающие их сниженную способность к синтезу тестостерона [50]. У мужчин с СД снижен выброс тестостерона в ответ на введение хорионического гонадотропина [4], а также установлена неадекватно низкая секреция ЛГ и ФСГ при введении ГнРГ, при этом степень ответной реакции гонадотрофов на введение ГнРГ коррелировала с уровнем гликемии [28].

Причины снижения уровня тестостерона у мужчин с СД различны. У некоторых больных наряду с гипогонадизмом, ожирением и другими метаболическими расстройствами СД является компонентом генетических синдромов (Лоренса-Муна-Барде-Бидля; Альстрема). У молодых лиц с хроническим декомпенсированным СД 1 типа, начавшемся в раннем детском возрасте, могут наблюдаться гипогонадизм, гепатоспленомегалия, задержка физического развития, синдром Мориака, синдром Нобекура. У некоторых больных СД 1 типа и гипогонадизм могут быть компонентами аутоиммунных полигландулярных синдромов (I или II типа).

Известно,что у большинства больных СД 2 типа имеется избыточная масса тела или ожирение. Вырабатываемый белой жировой тканью лептин прямо или косвенно может стимулировать секрецию ГнРГ [12]. Можно предположить, что некоторая резистентность центральных структур к лептину у больных ожирением приводит к нарушению ритма секреции ГнРГ, что может являться дополнительной причиной развития гипогонадотропного гипогонадизма. Другой причиной гипогонадизма у больных СД 2 типа и ожирением может быть подавление секреции ГнРГ избытком эстрогенов, образующихся в жировой ткани из андрогенов надпочечникового и тестикулярного происхождения [63]. Некоторые авторы полагают, что именно ожирение, а не СД является основной причиной вторичного гипогонадизма [56].

Имеется небольшое количество сообщений о непосредственной роли гипогонадизма в развитии ЭД при СД. По данным Murray с соавт., у многих больных СД и органической ЭД снижен уровень тестостерона в крови, при этом компенсация СД не сопровождается нормализацией уровня тестостерона [38]. Кроме того, у мужчин с СД снижен уровень NO, который строго коррелирует с плазменным уровнем тестостерона [61]. Показана возможная роль других гормональных сдвигов в генезе ЭД у больных СД [37].

Психогенная ЭД у больных СД. У большинства больных СД психогенные факторы сопутствуют органическим в развитии половых расстройств [62]. Психогенный компонент являлся единственной причиной ЭД у 11% обследованных мужчин с СД, основной причиной - у 24 % больных, и сопутствующей причиной - у 17 % больных [62]. Все психологические проблемы уменьшают психогенный компонент эрекции способствуют утяжелению ЭД, вызванной органическими расстройствами. Обычно все психогенные причины ЭД объединяются в психопатологические, психосексуальные и психосоциальные [22].

Наиболее частыми психогенными факторами, утяжеляющими органическую ЭД, являются депрессивные и аффективные расстройства, синдромы навязчивости и фобии [22]. Депрессия и аффективные расстройства встречаются у 15-20% мужчин с СД [33]. У большинства больных они являются сопутствующими и отягощающими факторами органической ЭД, реже - непосредственными причинами ее развития.

В большинстве случаев основными психосексуальными факторами, лежащими в основе ЭД, являются тревожность и страх неудачи при совершении полового акта [22]. Результатом этого является частая концентрация внимания на эрекции и как следствие уменьшение психогенного компонента ее возникновения. На ранних стадиях нарушений эрекций тревожность возникает при частичной или случайной неудаче при половом акте, т.е. на стадии «ненадежности», а не «невозможности» достаточной эрекции; в результате достижение эрекции при последующих половых актах еще больше затрудняется [31].

Важную роль в комплексе психологических факторов, оказывающих отрицательное воздействие на

сексуальную сферу мужчины, являются различные психосоциальные проблемы. Для многих пациентов начало хронического и неизлечимого заболевания, в том числе СД, является сильнейшим стрессом, влекущим за собой целый комплекс психологических расстройств. У многих больных СД имеется сниженная самооценка и чувство вины [46]. Часто половая жизнь у больных отходит на второй план, что создает предпосылки к развитию «синдрома дезактуализации». Все указанные факторы приводят к уменьшению психогенного компонента эректильной функции.

Медикаментозная ЭД у больных СД. В настоящее время известно большое количество лекарственных препаратов, отрицательно влияющих на различные звенья полового акта (см. таблицу) [22]. Некоторые из них оказывают действие на центральные механизмы эрекции (например, антидепрессанты, гипотензивные препараты центрального действия), другие - взаимодействуют с периферическими компонентами эректильной дуги на уровне кавернозных тел (α-адреноблокаторы). Гормональные препараты (эстрогены, глюкокортикоиды, антиандрогены) влияют как на центральные, так и на периферические звенья, участвующие в достижении эрекции.

Клиническими признаками медикаментозной ЭД являются относительно быстрое начало, временная связь с приемом препарата, отрицательно влияющего на различные звенья полового акта, и уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после отмены препарата.

Диагностика эректильной дисфункции при СД

Обследование больного СД и ЭД является индивидуальным и преследует две цели: установление механизмов нарушения эрекции и определение эффективных методов лечения. Только всесторонний подход к диагностике и лечению половых расстройств у пациентов с СД является патогенетически обоснованным и эффективным [40, 59].

План обследования больных сахарным диабетом и эректильной дисфункцией следующий.

Опрос

1. Оценка сексуальной функции (с помощью специальных опросников)

- начало, выраженность и продолжительность ЭД, связь с определенной ситуацией или партнером, эффективность предпринимаемых мер по ее устранению, сохранность ночных и утренних эрекций;
- оценка либидо;
- оценка эякуляции.

2. Оценка андрогенного статуса

- период полового созревания;
- симптомы гипогонадизма у мужчин.

3. Оценка психического статуса

- анкетирование;
- консультация специалиста.

4. Оценка компенсации и наличия осложнений сахарного диабета

- суточный уровень гликемии, гликированного гемоглобина;
- симптомы автономной (кардиоваскулярная, гастроинтестинальная, урогенитальная и др. формы) и сенсомоторной нейропатии.
- последствия диабетической микро - (ретинопатия, нефропатия) и макроангиопатии (ИБС, артериальная гипертензия, окклюзионные заболевания артерий нижних конечностей, ишемическая форма синдрома диабетической стопы).

5. Перенесенные и сопутствующие заболевания.

6. Сопутствующая терапия (см. таблицу).

Лекарственные препараты, отрицательно влияющие на половую функцию у мужчин

Препараты	Влияние		
	на либидо	на эрекцию	на эякуляцию
Гипотензивные средства			
диуретики	+	+	-
центрального действия	+	+	+
α-адреноблокаторы	-	+	+
β-адреноблокаторы	+/-*	+	-
ганглиоблокаторы	-	+	+
ингибиторы АПФ **	-	+	-
блокаторы Са-каналов**	-	+	-
Гормональные средства			
эстрогены	+	+	-
кортикостероиды ***	+	+	-
Антидепрессанты	+	+	+
Нейролептики	+/-*	+/-*	+
Противогрибковые	-	+	-
Антагонисты H_2-рецепторов	+	+/-*	-
Наркотические средства	+	+	+
Препараты разных групп			
амиодарон	+	-	-
дигиталис	-	+	-
дизопирамид	-	+	-
интерферон	+	+	-
клофибрат	+	+	-
метоклопрамид	+	+	-
фенфлюрамин	+	+	-

Обозначения. Наличие отрицательного влияния (+);
Отсутствие отрицательного влияния (-).
* Эффект зависит от конкретного препарата.
** Минимальное влияние на половую функцию.
*** В дозах, значительно превышающих заместительные.

Физикальное обследование

1. Общий осмотр (масса тела, рост, индекс массы тела, ОТ/ОБ).

2. Оценка андрогенного статуса

- развитие наружных половых органов;
- развитие вторичных половых признаков.

Специальные методы исследования

1. Выявление диабетической полинейропатиии

- тактильная и вибрационная чувствительность;
- кардиоваскулярные тесты.

2. Выявление диабетической микроангиопатии

- исследование глазного дна, клиренс креатинина и.т.д.

3. Выявление диабетической макроангиопатии

- измерение АД, ЭКГ, определение пульсации и допплерография сосудов нижних конечностей и т.д.

4. Диагностика эректильной дисфункции

- мониторирование ночных пенильных тумесценций;
- интракавернозное фармакодиагностическое исследование;
- допплерография сосудов кавернозных тел;
- гормональное исследование (тестостерон, при необходимости - ЛГ, ПРЛ и т.д.);
- кавернозография и кавернозометрия (перед оперативным лечением);
- электромиография кавернозных тел (в экспериментальных исследованиях).

Компенсация сахарного диабета

Отмена препаратов, отрицательно влияющих на половую функцию

Психотерапия

Медикаментозная терапия

- ***препараты для перорального применения:*** силденафил, андрогены, йохимбин, тразодон, апоморфин, пентоксифиллин;
- ***препараты для интракавернозного применения:*** простагландин E_1, фентоламин, папаверин;
- ***препараты для интрауретального применения:*** простагландин E_1.

Механические методы

- вакуумные эректоры (ЛОД-терапия), констрикторные кольца.

Хирургические методы

- реконструктивные операции на сосудах полового члена;
- протезирование полового члена.

Правильно собранный анамнез является основным методом диагностики половых расстройств больных СД [63]. Необходимо собрать подробные сведения об ЭД. В отличие от психогенной ЭД, у большинства мужчин с СД нарушение эрекции носит прогрессирующий характер, возникает со всеми партнерами, при этом наблюдается уменьшение или полное отсутствие ночных и утренних эрекций [21, 63]. При расспросе пациента необходимо выяснение данных о периоде полового созревания, наличии симптомов гипогонадизма у мужчин [63]. Данные о наличии других осложнений СД могут навести на мысль о генезе ЭД (большая частота васкулогенной ЭД у пациентов с ИБС или другими макрососудистыми осложнениями СД) [63]. Ключом к диагнозу могут быть сведения о получаемых пациентом препаратах или перенесенных заболеваниях [22].

Основным объективным методом разграничения психогенной и органической ЭД является мониторирование у больных ночных эрекций или ночных пенильных тумесценций (НПТ) [60]; он основан на выявлении эрекций, возникающих ночью в фазу быстрого сна. Из-за того, что в большинстве случаев ночные эрекции не зависят от имеющихся психогенных факторов, у больных с психогенной ЭД выявляются положительные НПТ. У больных с преимущественно органической ЭД, в том числе и у больных СД, ночные эрекции ослаблены или отсутствуют совсем [21]. Целью мониторирования ночных эрекций, кроме их выявления, является оценка размеров и ригидности полового члена во время эрекции [63]. Для мониторирования НПТ в домашних условиях применяется недавно разработанный аппарат «Риджискан», при этом получаемые результаты сопоставимы с данными при проведении исследования в лаборатории сна [19].

В связи с частым сочетанием психогенных факторов с органическими в генезе ЭД большинство авторов рекомендует проведение подробного опроса, направленного на выявление психологических проблем у пациентов с ЭД. Половая функция может быть оценена с помощью специально разработанных опросников, наиболее используемыми из которых являются Сексуальная Формула Мужская (СФМ, в нашей стране), Международный Индекс Эректильной Функции (МИЭФ), Флоридский Тест по оценке сексуальной функции. Применение последнего позволяет с большой вероятностью дифференцировать органическую ЭД от психогенной [17].

Диагностика нейрогенной ЭД. Выявление автономной нейропатии кавернозных тел у больных СД основано в основном на непрямых методах. Вследствие того, что все органы малого таза получают автономную иннервацию из одних источников (симпатическая - из подчревного сплетения, парасимпа-

тическая - из тазового сплетения), арефлексия мочевого пузыря или сочетанная дисфункция мочевого пузыря и кишечника могут указывать на нейрогенный характер ЭД. Отсутствие или ослабление ночных эрекций и одновременно отсутствие признаков сосудистой недостаточности с большой вероятностью указывают на нейрогенную причину ЭД. Наиболее часто для установления сосудистой недостаточности используются фармакодиагностические тесты с интракавернозным введением вазоактивных препаратов (папаверин, простагландин ; см. ниже). Однако отрицательная ответная реакция на введение препарата свидетельствует о наличии васкулогенного фактора, но не указывает еще на отсутствие нейропатии как причины ЭД. В ряде случаев на наличие нейрогенной ЭД указывают положительные результаты кардиоваскулярных тестов [41]. Положительные корреляции ЭД у больных СД были обнаружены с результатами тестов по выявлению парасимпатической автономной дисфункции (тест Вальсальвы, тест на медленное глубокое дыхание). Положительные результаты кардиоваскулярных тестов дают представление о наличии системной автономной нейропатии, но не позволяют судить о "вкладе" нейропатии в генез ЭД.

Прямое изучение состояния автономных нервных волокон полового члена стало возможно после внедрения в практику электромиографии кавернозных тел (ЭМГ-КТ) [2]. Суть метода заключается в регистрации одиночных потенциалов электрической активности кавернозных тел с помощью интракавернозных или поверхностных электродов. У здоровых лиц при ЭМГ-КТ наблюдается регулярная активность в виде синхронных низкочастотных потенциалов высокой амплитуды, чередующихся с длинными периодами электрических пауз. При визуальной сексуальной стимуляции амплитуда и продолжительность этих потенциалов уменьшаются, а частота их увеличивается. При интракавернозном введении вазоактивных препаратов и соответствующем расслаблении гладкомышечных клеток электрические импульсы при ЭМГ-КТ отсутствуют. У больных СД выявляются нерегулярные потенциалы с низкой амплитудой и медленной скоростью деполяризации, а также десинхронизация - парадоксальное повышение активности кавернозной ткани в ответ на введение вазоактивного препарата [14]. Метод ЭМГ-КТ позволяет наиболее точно выявлять расстройства на уровне взаимодействия нервных окончаний и кавернозных тел, однако недостаточное количество данных о специфичности и чувствительности этого метода является препятствием для широкого внедрения его в клиническую практику [21].

Диагностика васкулогенной ЭД. Существует ряд тестов для оценки пенильного кровотока. Косвенным указанием на васкулогенный характер ЭД у больных СД является наличие других макроваскулярных осложнений: ИБС, артериальная гипертензия, ишемическая форма синдрома диабетической стопы. При наличии таких факторов риска развития атеросклероза, как артериальная гипертония, дислипидемия и курение, васкулогенный компонент ЭД выявляется у большинства больных СД [15, 65].

Достаточно информативным и широко применяемым методом оценки пенильного кровотока является интракавернозное фармакодиагностическое исследование (ИКФДИ) [59].

Оценка результатов ИКФДИ проводится через 15 мин. после введения препарата по специальной шкале, оценивающей степень тумесценции и ригидности полового члена [59]. В большинстве случаев появление ригидности при ИКФДИ отвергает васкулогенный фактор (артериальную и вено-окклюзионную недостаточность) в развитии ЭД. При психогенной и нейрогенной ЭД эрекции в ответ на введение препарата наблюдаются у всех больных. Наступление полной ригидности через более длительное время (до 30 мин.) указывает на уменьшение артериального притока к кавернозным телам, в то время как отрицательный результат при ИКФДИ свидетельствует о наличии вено-окклюзионной недостаточности [59].

У больных СД положительный результат при ИКФДИ наблюдается в 70% случаев, что указывает на значение нейрогенных, и васкулогенных факторов [63].

Наиболее информативным и безопасным считается тест с простагландином E_1 [59]. Рекомендуется проведение ИКФДИ с использованием минимальной терапевтической дозы препарата. При получении отрицательного результата доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальных цифр. Приапизм как наиболее частое побочное явление при проведении ИКФДИ встречается чаще у мужчин молодого возраста, а также у больных с предполагаемой психогенной и нейрогенной ЭД [63]. Максимальная информативность ИКФДИ достигается при одновременном проведении допплеровского исследования сосудов полового члена [27, 63].

Достаточно точными методами оценки пенильного кровотока являются инвазивные методы, к которым относятся селективная фармакоангиография внутренних половых и кавернозных артерий и динамическая инфузионная кавернозография (ДИК) [27]. Инвазивные методы редко применяются у больных СД и ЭД, и наиболее оправданы перед предполагаемым хирургическим лечением [63].

Диагностика эндокринной ЭД. Помимо выявления характерной клинической картины (снижение либидо, уменьшение мышечной массы, повышенная масса тела, остеопения или остеопороз), основным методом диагностики гипогонадизма является определение плазменного уровня тестостерона. При сниженном его уровне большинство авторов реко-

мендует определение уровня гонадотропинов в плазме крови. В отличие от тестостерона, уровень пролактина должен определяться только при наличии снижения либидо или других клинических симптомов гиперпролактинемии, а также лабораторных признаков гипогонадизма [57].

Лечение эректильной дисфункции у больных СД

В настоящее время предложено большое количество методов лечения ЭД, которые влияют на различные звенья механизма эрекций. Во всех случаях оптимальным является патогенетически обоснованный подход к лечению половых расстройств. Компенсация СД является первым и необходимым этапом лечения всех поздних осложнений заболевания, в том числе ЭД [42, 64].

При выявлении лекарственных препаратов потенциально влияющих на половую функцию, обязательным является их отмена или замена на препарат с аналогичным эффектом, но обладающий меньшим влиянием на эректильную функцию (назначение гипотензивных средств из группы ингибиторов АПФ вместо препаратов из группы β-блокаторов).

Методы лечения ЭД подразделяются на медикаментозные, механические и оперативные.

Медикаментозная терапия. Препараты, предложенные для лечения ЭД воздействуют на различные звенья эректильного процесса. К препаратам центрального действия относятся йохимбин, апоморфин, тразодон, к препаратам, непосредственно воздействующими на кавернозную ткань, - силденафил, алпростадил (PGE1), папаверин, фентоламин, ВИП, нитроглицерин, пентоксифиллин [59, 63]. Двойным эффектом обладают андрогенные препараты, влияющие на активность как центральных, так и периферических механизмов эрекции.

Медикаментозные средства можно разделить на препараты для перорального, интракавернозного и интрауретрального применения.

Препараты для перорального применения. Одним из первых пероральных средств, применяемых при ЭД, является **йохимбин** - препарат растительного происхождения (экстракт африканского дерева Йохимби), обладающий умеренными α_2-адреноблокирующими свойствами [20, 21]. Показано, что применение йохимбина эффективно у 20-40% больных, страдающих ЭД [55], хотя в другом, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с вовлечением больных с органической ЭД (в том числе пациентов с СД) авторами не выявлено достоверной эффективности препарата по сравнению с плацебо [20, 59].

Тразодон - применяется при ЭД из-за его двойного серотонинергического и α-адреноблокирующего эффекта. Применение препарата даже в небольших дозах вызывает приапизм у многих пациентов [59]. Эффективность препарата в суточной дозе 25 мг была не выше таковой при приеме плацебо [34]. Данных об эффективности препарата у больных СД недостаточно.

Применение **апоморфина** эффективно у 1/3 пациентов с ЭД, в частности, у больных с психогенным генезом ЭД. В одном сообщении эрекция возникла у 6 из 8 пациентов с НТГ и у 2 из 6 больных СД; нарушения в дофаминергической системе могут играть роль в идиопатической ЭД у больных СД и НТГ [30].

Данные об эффективности **пентоксифиллина** (Агапурин, Трентал) - препарата, улучшающего реологические свойства крови у пациентов с ЭД противоречивы. В одном исследовании улучшение эректильной функции отмечалось у 24% больных СД при приеме 800-1200 мг препарата в сутки [18], в другом плацебо-контролируемом исследовании применение пентоксифиллина у пациентов с СД и ЭД не было эффективным [63].

Возможно, одним из важнейших достижений в лечении ЭД явилась недавняя разработка и внедрение в клиническую практику силденафила - нового препарата для перорального применения при ЭД. **Силденафил** (Виагра) является специфическим ингибитором ФДЭ V типа, которая способствует переходу цГМФ в 5'-ГМФ в кавернозной ткани [44, 52, 63]. При пероральном приеме силденафила уровень цГМФ увеличивается в кавернозной ткани в несколько раз [44, 52].

Высокая эффективность силденафила доказана у пациентов с ЭД различного происхождения, в том числе у больных с артериальной гипертензией, депрессией, СД, перенесших операции на предстательной железе. Эффективность препарата при СД составила 57% по сравнению с 10% при приеме плацебо [44]. В другом плацебо-контролируемом исследовании с вовлечением 21 больного СД силденафил улучшил качество эрекций у 48 и 52% пациентов (дозы 25 и 50 мг соответственно) в отличие от 10 % при приеме плацебо.

Максимальная концентрация силденафила в крови достигается через 1 час после приема препарата, в связи с чем препарат принимается за 1 час до предполагаемой сексуальной активности [44, 52, 63]. Начальная доза силденафила составляет 50 мг. При неэффективности доза может быть увеличена до 100 мг, при появлении побочных эффектов в сочетании с положительным - уменьшена до 25 мг [44]. Другие авторы рекомендуют постепенное увеличение дозы препарата от 25 до 100 мг, особенно у пожилых больных [52].

Частыми побочными эффектами при приеме препарата являются головная боль, диспепсия,

«приливы жара», расстройства зрения (нарушение цветовосприятия, светобоязнь). Последний эффект связан с частичным перекрестным ингибированием препаратом ФДЭ VI типа, в сетчатке глаза. В настоящее время нет данных о безопасности применения силденафила при диабетической ретинопатии, что обусловливает необходимость осторожного использования препарата у этой группы больных [52].

Применение **андрогенов** при ЭД оправдано только при наличии клинической и лабораторной картины гипогонадизма [21, 63]. Данных об эффективности терапии андрогенами у пациентов с СД и ЭД незначительно; Значительное улучшение эректильной функции отмечено у большинства больных СД после 6 мес. заместительной терапии тестостероном [38]. В настоящее время применяются андрогенные препараты на основе немодифицированной молекулы тестостерона, из которых наиболее распространенными являются препараты для инъекционного, перорального и трансдермального применения [7]. В России зарегистрированы: Сустанон 250 - смесь эфиров тестостерона для инъекционного применения, и тестостерона ундеканоат (Андриол) - препарат для перорального приема (последний, в отличие от метилтестостерона, местеролона, всасывается в лимфатическую систему и не оказывает гепатотоксического и гепатоканцерогенного действия) [7].

При выявлении других гормональных нарушений у больных с ЭД необходимо соответствующее лечение. Препаратами выбора для лечения гиперпролактинемического гипогонадизма являются агонисты дофамина: бромокриптин (Парлодел), квинаголид (Норпролак), каберголин (Достинекс) [21, 63]. При гипотиреозе и гипокортицизме заместительная терапия проводится соответственно тиреоидными гормонами и глюкокортикоидами, что приводит к устранению половых расстройств у большинства больных [66].

Препараты для интракавернозного применения. В течение последних 15 лет показана эффективность многих препаратов при интракавернозном применении в лечении ЭД. Данные препараты действуют как прямые релаксанты гладкомышечных клеток трабекул и спиральных артерий (простагландин E_1, папаверин), так и через блокаду адренергической системы кавернозных тел (фентоламин) [9]. Предложены и препараты для интракавернозной терапии (блокаторы кальциевых каналов, ВИП, тразодон) [16].

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 или нейрогенной 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 [59]. Эффективность интракавернозной терапии при СД колеблется от 60 до 87% [63]. В одном исследовании до 80% пациентов с СД с успехом использовали интракавернозное введение вазоактивных веществ спустя 18 мес. после их назначения [36].

До назначения интракавернозной терапии пациент должен быть информирован о правилах введения препарата, об экстренных мерах при развитии продолжительных эрекций (более 3-4 ч.) или приапизма (более 6 ч.). После определения минимальной терапевтической дозы препарата продолжительные эрекции и приапизм возникают менее чем у 1% мужчин [21]. Побочным эффектом интракавернозной терапии является развитие в месте инъекций безболезненных фиброзных узелков [21]. Наиболее часто локальный фиброз встречается при применении папаверина, реже - при инъекциях фентоламина, исключительно редко - при использовании PGE_1 [21, 63]. Системные побочные эффекты при интракавернозной терапии в виде головокружения, обмороков (из-за развития артериальной гипотензии), брадикардии практически не встречаются [21].

Противопоказаниями к интракавернозной терапии являются: грубые анатомические дефекты полового члена или кавернозных тел, заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидноклеточная анемия, миелолейкоз), психические расстройства [21]. Кроме того, у пациентов с СД часто могут наблюдаться и другие противопоказания к интракавернозному лечению ЭД: морбидное ожирение, резкое снижение остроты зрения (диабетическоая ретинопатия), тяжелая сердечно-сосудистая патология, сниженная подвижность суставов рук (диабетическая хайропатия), использование антикоагулянтов [21, 63].

Наиболее часто для интракавернозной терапии используется **простагландин E_1** (алпростадил, PGE_1; зарегистрированные в РФ препараты - Каверджект, Эдекс) - естественный простаноид, образующийся из полиненасыщенных жиров в эндотелиальных клетках кавернозных тел [63]. В литературе имеются результаты нескольких исследований, проведенных по поводу эффективности и частоты побочных эффектов при применении алпростадила у пациентов с СД. По данным одних авторов, эффективность PGE_1 при ЭД, вызванной СД, достигает 60%, по данным других - 87%. Сравнительно малая частота побочных эффектов делают алпростадил препаратом выбора при лечении ЭД [63].

Препараты для интрауретрального применения. Для устранения побочных эффектов, связанных с интракавернозным введением препаратов, недавно была разработана лекарственная форма алпростадила в суппозиториях для интрауретрального применения - терапевтическая уретральная система для достижения эрекций (The Medicated Urethral System for Erection, MUSE). При интрауретральном введении алпростадил проникает через губчатое тело полового члена к кавернозным телам, оказывая необходимый эффект. По сравнению с интракавернозной терапи-

ей эффективность данного метода несомненно ниже (65,9% по сравнению с 18,6% при применении плацебо) [63]; в данном исследовании не учитывался генез ЭД, поэтому оценить эффективность MUSE при СД не представляется возможным. Из-за наличия хайропатии или нейропатии, а также большей эффективности некоторые пациенты с СД предпочитают интракавернозное введение препарата [63].

Механические средства. Констрикторные кольца, надеваемые на основание полового члена, являются в некоторых случаях эффективным методом лечения ЭД у пациентов с интактным артериальным притоком в сочетании с вено-окклюзионной недостаточностью [20, 59]. Наиболее часто, они применяются как вспомогательные средства при лечении вакуумными эректорами. В последнем случае принцип состоит в создании локального отрицательного давления (ЛОД-терапия) вокруг полового члена, что вызывает приток крови к кавернозным телам и мягким тканям с последующей эрекцией [20, 59].

Показана высокая эффективность ЛОД-терапии вне зависимости от генеза ЭД при СД [39]. В исследовании Г.И. Козлова положительный эффект наблюдался у 11 из 21 (52%) пациента с СД и был более выражен у больных с меньшей продолжительностью заболевания [1]. Имеются данные о меньшей эффективности ЛОД-терапии при СД по сравнению с контрольной группой пациентов без СД. У многих больных наиболее эффективным является совместное применение интракавернозных инъекций и вакуумных эректоров [59]. Эрекция с помощью ЛОД-терапии отличается от физиологической. В то время как физиологически кровенаполнение касается только кавернозных тел пениса, при ЛОД-терапии приток крови наблюдается и к поверхностным сосудам члена [59], что приводит к частым петехиальным кровоизлияниям, иногда онемению и похолоданию в коже пениса [21]. Другими недостатками ЛОД-терапии являются низкая ригидность полового члена проксимальнее констрикторного кольца, полная невозможность нормальной эякуляции [59]. Несмотря на это, ЛОД-терапия считается методом выбора при СД из-за простоты применения и большой эффективности [39].

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. Принципиальным для достижения наилучшего результата является сохранение целостности кавернозной ткани и белочной оболочки [21]. Эффективность метода, колеблется от 30 до 70% [59]. Несмотря на длительное применение реконструктивных операций, до сих пор не решен вопрос о целесообразности использования данного метода лечения ЭД при СД вследствие генерализованного поражения сосудов [59]. Наиболее оправдано оперативное лечение у молодых больных с установленной локализацией изолированного артериального стеноза [21, 63]. Лигирование вен полового члена, применяемое для прекращения патологического дренажа крови из кавернозных тел, в большинстве случаев неэффективно при СД, так как ВОН у данных больных носит диффузный характер [22].

Протезирование полового члена. Впервые протезирование полового члена (фаллопротезирование) для лечения ЭД 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 лечении ЭД, при СД показана многими авторами [43]. Тем не менее, у больных СД фаллопротезирование является методом резерва и должно применяться только при неэффективности медикаментозной или ЛОД-терапии [21, 63]. Наиболее частыми осложнениями фаллопротезирования являются инфицирование послеоперационной раны и перфорация, встречающиеся чаще при СД по сравнению с другими больными [59]; описаны и другие осложнения протезирования при СД [5].

Литература

1. Козлов Г.И. // Современные концепции клинической эндокринологии. Материалы 1-го Московского съезда эндокринологов. - М., 1997. - С. 179-185.
2. Aggour A., Mostafa H., el-Shawaf H. // Int. Urol. Nephrol. - 1998. - Vol. 30, N. 1. - P. 75-79.
3. Bar-Moshe O., Vandendris M. // J. Urol. - 1988. - Vol. 139. - P. 1217-1219.
4. Baskin H.J. // South. Med. J. - 1989. - Vol. 82, N. 4. - P. 446-449.
5. Bejany D.E., Perito P.E., Lustgarten M., Rhamy R.K. // J. Urol. - 1993. - Vol. 150. - P. 190-191.
6. Benvenuti F., Boncinelli L., Vignoli G.C. // Neurourol. Urodyn. - 1993. - Vol. 12. - P. 145-151.
7. Bhasin S., Bagatell C.J., Bremner W.J., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1998. - Vol. 83, N. 10. - P. 3435-3448.
8. Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. // Nature. - 1990. - Vol. 347. - P. 768-770.
9. Brindley G.S. // Br. J. Pharmacol. - 1986. - Vol. 87. - P. 495-500.
10. Carani C., Granata A.R., Bancroft J., Marrama P. // Psychoneuroendocrinology. - 1995. - Vol. 20, N. 7. - P. 743-753.
11. Chang T.C., Tung C.C., Hsiao Y.L. // Gerontology. - 1994. - Vol. 40, N. 5. - P. 260-267.
12. Cunningham M.J., Clifton D.K., Steiner R.A. // Biol. Reprod. - 1999. - Vol. 60. - P. 216-222.
13. DeGroat W.C., Steers W.D. // Contemporary Management of Impotence and Infertility. - Baltimore, 1988. - P. 3-27.
14. Djamilian M.H., Truss M.C., Tan H.K., et al. // Ann. Urol. (Paris). - 1993. - Vol. 27, N. 3. - P. 136-143.
15. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G., et al. // J. Urol. - 1994. - Vol. 151. - P. 54-61.
16. Francavilla S., Properzi G., Bellini C., et al. // J. Urol. - 1997. - Vol. 158, N. 5. - P. 1770-1774.
17. Geisser M.E., Murray F.T., Cohen M.S., et al. // J. Androl. - 1993. - Vol. 14, N. 4. - P. 298-303.
18. Georgitis W.J., Merenich J.A. // Diabetes Care. - 1995. - Vol. 18, N. 3. - P. 345-352.
19. Guay A.T., Heatley G.J., Murray F.T. // Urology. - 1996. - Vol. 48. - P. 912-916.
20. Guay A.T. // Diabetes Spectrum. - 1998. - Vol. 11, N. 2. - P. 101-111.
21. Hakim L.S., Goldstein I. // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 1996. - Vol. 25. - P. 379-400.
22. Hakim L.S., Munarriz R.M., Kulaksizoglu H., et al. // J. Urol. - 1996. - Vol. 155. P. 534-535.
23. Hayashi K., Takamizawa K., Nakamura T., et al. // Atherosclerosis. - 1987. - Vol. 66. - P. 259-267.
24. Jenson S.B. // Sex. Behav. - 1986. - Vol. 15. - P. 271-283.
25. Kaiser F.E., Korenman S.G. // Am. J. Med. - 1988. - Vol. 85. - P. 147-152.
26. Kamai T., Fukumoto Y., Gousse A., et al. // J. Urol. - 1994. - Vol. 152. - P. 1017-1021.
27. Kayigil O., Atahan O., Metin A. // Int. Urol. Nephrol. - 1996. - Vol. 28, N. 5. - P. 717-721.
28. Kim S.-C., Ahn S.-Y., Park S.-H., et al. // J. Korean Med. Sci. - 1995. - Vol. 10, N. 1. - P. 1-6.
29. Klein R., Klein B.E., Lee K.E., et al. // Diabetes Care. - 1996. - Vol. 19, N. 2. - P. 135-141.
30. Lal S., Tesfaye Y., Thavundayil J.X., et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. - 1989. - Vol. 13. - P. 329-339.
31. Levine S.B., Fones C.S.L. // Diabetes Rev. 1998. - Vol. 6, N. 1. - P. 41-49.
32. Lugg J.A., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N.F. // Endocrinology. - 1995. - Vol. 136, N. 4. - P. 1495-1501.
33. Lustman P.J., Griffith L.S., Clouse R.E. // Semin. Clin. Neuropsychiatr. - 1997. - Vol. 2, N. 1. - P. 15-23.
34. Meinhardt W., Schmitz P.I.M., Kropman R.F., et al. // Int. J. Impot. Res. - 1997. - Vol. 9. - P. 163-165.
35. Miccoli R., Giampietro O., Tognarelli M., et al. // J. Med. 1987. - Vol. 18. - P. 305-321.
36. Montorsi F., Guazzoni G., Bergamaschi F., et al. // Acta Diabetol. - 1994. - Vol. 31. - P. 1-5.
37. Mooradian A.D., Morley J.E., Billington C.J., et al. // Postgrad. Med. J. - 1985. - Vol. 61. - P. 11-14.
38. Murray F.T., Wyss H.U., Thomas R.G., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1987. - Vol. 65, N. 1. - P. 127-135.
39. Nadig P.W. // World J. Urol. - 1990. - Vol. 8. - P. 114-117.
40. National Institutes of Health Consensus Development Panel On Impotence. // JAMA.- 1993. - Vol. 270. - P. 83-90.
41. Nisen H.O., Alfthan O.S., Lindstrom B.L., et al. // Int. J. Impotence Res. - 1990. - Vol. 2, Suppl. 2. - P. 136.
42. O'Hare J.A., Abuaisha F., Geoghegan M. // Ir. J. Med. Sci. - 1994. - Vol. 163. - P. 132-135.
43. Pereira Arias J.G., Escobal Tamayo V., Marana Fernandez M.T., et al. // Arch. Esp. Urol. - 1994. - Vol. 47. N. 7. - P. 703-708.
44. Pfizer Inc. Viagra. Монография. На русском языке. - New York, 1998.
45. Rossi P., Menchini Fabris F., Fiorini I., et al. // Biomed. Pharmacother. - 1998. - Vol. 52, N. 7-8. - P. 308-310
46. Rubin R.R., Peyrot M. // Diabetes Spectrum. - 1998. - Vol. 11, N. 2. - P. 81-88.
47. Saenz de Tejada I., Goldstein I. // Urol. Clin. North Am. - 1988. - Vol. 15, N. 1. - P. 17-22.
48. Schiavi R.C., White D., Mandeli J., Schreiner-Engel P. // Arch. Sex. Behav. - 1993. - Vol. 22, N. 3. - P. 207-215.
49. Schirar A., Chang C., Rousseau J.P. // J. Neuroendocrinol. - 1997. - Vol. 9, N. 2. - P. 141-150.
50. Seethalakshmi L., Menon M., Diamond D. // J. Urol. - 1987. - Vol. 138, N. 1. - P. 190-194.
51. Seftel A.D., Vaziri N.D., Ni Z., et al. // Urology. - 1997. Vol. 50, N. 6. - P. 1016-1026.
52. Setter S.M., Baker D.E., Campbell R.K., Johnson S.B. // Diabetes Educ. - 1999. - Vol. 25, N. 1. - P. 79-89
53. Seyoum B. // East. Afr. Med. J. - 1998. - Vol. 75, N. 4. - P. 208-210.
54. Shabsigh R. // World J. Urol. - 1997. - Vol. 15, N. 1. - P. 21-26.
55. Susset J.G., Tessier C.D., Wineze J., et al. // J. Urol. - 1989. - Vol. 141. - P. 1360-1363.
56. Tchernof A., Despres J.P., Belanger A., et al. // Metabolism. - 1995. - Vol. 44. - P. 513-519.
57. Tenover J.L. // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. - 1998. - Vol. 27, N. 4. - P. 969-987.
58. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M., et al. // Diabetologia. - 1996. - Vol. 39. - P. 1377-1384.
59. van Ahlen H., Hertle L. // Andrology: male reproductive health and dysfunction. - Berlin, 1997. - P. 173-205.
60. Vardi Y., Sprecher E., Kanter Y., et al. // Int. J. Impot. Res. - 1996. - Vol. 8, N. 2. - P. 65-68.
61. Vernet D., Cai L., Garbin., et al. // Endocrinology. - 1995. - Vol. 136. - P. 5709-5717.
62. Veves A., Webster L., Chen T.F., et al. // Diabet. Med. - 1995. - Vol. 12, N. 1. - P. 77-82.
63. Vinik A., Richardson D. // Diabetes Rev. 1998. - Vol. 6, N. 1. - P. 16-33.
64. Yamaguchi Y., Kumamoto Y. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. - 1994. - Vol. 85, N. 10. - P. 1474-1483.
65. Zemel P. // Am. J. Cardiol. - 1988. - Vol. 61, N. 6. - P. 27H-33H.
66. Zonszein J. // Urol. Clin. North Am. - 1995. - Vol. 22, N. 4. - P. 789-802.