

Рекомендации по сексуальной дисфункции у мужчин: эректильной дисфункции и преждевременной эякуляции

К. Hatzimouratidis (председатель), I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou,
I. Moncada, A. Salonia, Y. Vardi, E. Wespes

Перевод : К.А. Ширанов
Научное редактирование: Н.Д. Ахвледиани

СОДЕРЖАНИЕ

1.	ИСТОРИЯ ВОПРОСА	4
1.1.	Введение	4
1.2.	Методология	4
1.3.	Уровень доказательности и степень рекомендаций	4
1.4.	История публикаций	5
1.5.	Потенциальный конфликт интересов	5
1.6.	Литература	5
2.	ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ	6
2.1.	Эпидемиология и факторы риска	6
2.1.1.	Эпидемиология	6
2.1.2.	Факторы риска	7
2.1.3.	Возникновение ЭД после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии	7
2.1.4.	Лечение ЭД: положения для повседневной клинической практики	8
2.1.5.	Выводы по эпидемиологии ЭД	8
2.1.6.	Литература	8
2.2.	Диагноз	11
2.2.1.	Первичное обследование	11
2.2.1.1.	Сексуальный анамнез	12
2.2.1.2.	Физикальное обследование	12
2.2.1.3.	Лабораторная диагностика	12
2.2.2.	Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска	12
2.2.2.1.	Пациенты группы низкого риска	15
2.2.2.2.	Группа промежуточного или неопределенного риска	15
2.2.2.3.	Группа высокого риска	15
2.2.3.	Специализированные диагностические тесты	15
2.2.3.1.	Ночная тумесценция и ригидность полового члена	15
2.2.3.2.	Тест с интракавернозными инъекциями	15
2.2.3.3.	Дуплексное УЗИ артерий полового члена	15
2.2.3.4.	Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография	15
2.2.5.	Клинические рекомендации по диагностике ЭД	16
2.2.3.5.	Оценка психического состояния	16
2.2.3.6.	Аномалии строения полового члена	16
2.2.4.	Информирование пациента — консультации и направление к специалистам	16
2.2.6.	Литература	17
3.	ЛЕЧЕНИЕ ЭД	18
3.1.	Варианты лечения	18
3.2.	Изменение образа жизни при ЭД при наличии факторов риска	18
3.3.	Эректильная дисфункция после РПЭ	20
3.4.	Излечимые причины ЭД	21
3.4.1.	Гормональные причины	21
3.4.2.	Посттравматическая артериогенная ЭД у пациентов молодого возраста	21
3.4.3.	Психосексуальное консультирование и лечение	21
3.5.	Терапия 1-й линии	21
3.5.1.	Терапия пероральными лекарственными препаратами	21
3.5.1.1.	Силденафил	21
3.5.1.2.	Тадалафил	22
3.5.1.3.	Варденафил	22
3.5.1.4.	Выбор между различными ингибиторами ФДЭ-5	23
3.5.1.5.	Применение ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию» или постоянный прием	23
3.5.1.6.	Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5	24
3.5.1.6.1.	Безопасность для сердечно-сосудистой системы	24
3.5.1.6.2.	Совместное применение нитратов и ФДЭ-5 строго противопоказано	24

3.5.1.6.3.	Антигипертензивные препараты	25
3.5.1.6.4.	Взаимодействие с α -блокаторами	25
3.5.1.6.5.	Коррекция дозы	25
3.5.1.7.	Лечение при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	25
3.5.1.7.1.	Проверить, чтобы все препараты были лицензированы	25
3.5.1.7.2.	Проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению	25
3.5.1.7.3.	Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5	26
3.5.2.	Вакуумные устройства для эрекции	27
3.5.3.	Ударно-волновая терапия	27
3.6.	Терапия 2-й линии	27
3.6.1.	Интракавернозные инъекции	27
3.6.1.1.	Алпростадил	27
3.6.1.2.	Комбинированная терапия	28
3.6.1.3.	Внутриуретральное введение алпростадила	29
3.7.	Терапия 3-й линии (имплантация пенильных протезов)	29
3.7.1.	Эффективность и удовлетворенность	29
3.7.2.	Осложнения	30
3.7.3.	Выводы	30
3.8.	Клинические рекомендации по лечению ЭД	30
3.9.	Литература	31
4.	ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ	39
4.1.	Введение	39
4.2.	Определение ПЭ	39
4.2.1.	Обзор	39
4.2.2.	Классификация	40
4.3.	Эпидемиология ПЭ	40
4.3.1.	Распространенность	40
4.3.2.	Патофизиология и факторы риска	41
4.4.	Влияние ПЭ на качество жизни	41
4.5.	Диагностика ПЭ	42
4.5.1.	Время интравагинальной задержки семяизвержения (IELT)	42
4.5.2.	Анкеты для оценки ПЭ	42
4.5.3.	Физикальное обследование и исследования	43
4.6.	Клинические рекомендации по диагностике ПЭ	43
4.7.	Литература	43
4.8.	Лечение	47
4.8.1.	Психологические/поведенческие стратегии	47
4.8.1.1.	Клинические рекомендации	48
4.8.2.	Дапоксетин	48
4.8.2.1.	Клинические рекомендации	48
4.8.3.	Нерецептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина	48
4.8.3.1.	Рекомендации	49
4.8.4.	Местные анестетики	49
4.8.4.1.	Крем с лидокаином и прилокаином	50
4.8.4.2.	Клинические рекомендации	50
4.8.5.	Трамадол	50
4.8.5.1.	Клинические рекомендации	51
4.8.6.	Другие препараты	51
4.8.6.1.	Ингибиторы ФДЭ-5	51
4.8.6.2.	Клинические рекомендации	51
4.8.7.	Рекомендации по лечению ПЭ	51
4.9.	Литература	52
5.	ВЫВОДЫ	55
6.	СОКРАЩЕНИЯ	56

1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

1.1. Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) наряду с преждевременной эякуляцией — две наиболее распространенные проблемы мужского сексуального здоровья [1, 2]. Подходы в диагностике и лечении ЭД полностью изменились благодаря новым методам пероральной терапии. Отдел клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) создал группу экспертов для обновления ранее опубликованных рекомендаций ЕАУ по лечению ЭД, или импотенции.

1.2. Методология

Члены рабочей группы провели систематический литературный обзор по разделам 2 и 3 («Эректильная дисфункция» и «Лечение эректильной дисфункции»). При анализе базы данных MedLine использовался контролируемый словарь базы данных Medical Subject Headings (MeSH) с терминами «эректильная дисфункция», «сексуальная дисфункция», «эякуляция». В обзор были включены все статьи, опубликованные с января 2009 г. (предыдущее обновление) до января 2013 г. По разделу 4 для настоящего издания 2014 г. («Преждевременная эякуляция») поиск в базе MedLine был дополнен термином «преждевременная эякуляция» во всех полях, покрывая временной отрезок до августа 2013 г. Группа экспертов также выявила ключевые проблемы и информационные пробелы и определила приоритеты для будущих клинических исследований.

1.3. Уровень доказательности и степень рекомендаций

Литература в тексте анализировалась в соответствии с уровнем научных данных, уровнем доказательности (УД), а степень рекомендаций в соответствии с критериями (табл. 1.1 и 1.2) Оксфордского центра медицинских исследований, основанной на доказательствах [3]. Степень рекомендаций указывалась для обеспечения ясности между подлежащими доказательствами и указанными рекомендациями (табл. 1.2) [2].

Таблица 1.1. Классификация уровней доказательности*

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства получены в результате мета-анализа рандомизированных исследований
1b	Доказательства получены в результате хотя бы одного рандомизированного исследования
2a	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного контролируемого, но не рандомизированного исследования
2b	Доказательства получены в результате хотя бы одного хорошо организованного экспериментального исследования другого типа
3	Доказательства получены в результате хорошо организованных неэкспериментальных описательных исследований, таких как сравнительные исследования, корреляционные исследования и исследования отдельных случаев
4	Доказательства основаны на сообщении и мнении комитета экспертов или клиническом опыте уважаемых авторов

*Исправлено из [3].

Таблица 1.2. Степени рекомендаций

Степень	Основание рекомендаций
A	Требуется не менее одного рандомизированного клинического исследования хорошего качества, оформленного в виде публикации, содержащей специфические рекомендации (уровни доказательности 1a, 1b)
B	Требуется наличия хорошо контролируемых клинических исследований без рандомизации по теме рекомендаций (уровни доказательности 2a, 2b, 3)
C	Требуется доказательств, основанных на докладах экспертных комитетов или мнении и/или клиническом опыте признанных авторитетов. Указывает на отсутствие клинических исследований хорошего качества, напрямую применимых к рекомендациям (уровень доказательности 4)

Следует отметить, что при определении степени рекомендации нет прямой связи между уровнем доказательности данных и степенью рекомендации. Данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не всегда ранжируются как степень рекомендаций А в случае, если имеются недостатки в методологии или разногласия между опубликованными результатами нескольких исследований.

Также отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации уровня А, если имеется богатый клинический опыт и достигнут консенсус. Кроме того, могут быть исключительные ситуации, когда нельзя провести подтверждающие исследования, возможно, по этическим или другим причинам, и в этом случае точные рекомендации считаются полезными для читателя. В таких случаях рекомендации отмечены в тексте, как «обновлено после достижения консенсуса». При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, которые лежат в их основе, хотя и является важным фактором, но его необходимо сбалансировать с преимуществами и недостатками, полезностью и предпочтениями и стоимостью [4–6]. Отдел ЕАУ по клиническим рекомендациям не проводит оценку стоимости и не может учитывать локальные/национальные предпочтения в систематическом порядке. Но как только эти данные станут доступными, рабочая группа экспертов включит данную информацию в рекомендации.

1.4. История публикаций

Первые рекомендации Европейской ассоциации урологов по эректильной дисфункции были опубликованы в 2000 г. с обновлением в 2001, 2002, 2004, 2005, 2009, 2013 и 2014 гг. В издание 2009 г. были внесены значительные изменения по сравнению с предыдущими версиями с включением раздела «Преждевременная эякуляция», и рекомендации были переименованы в «Рекомендации по мужской сексуальной дисфункции» [7]. В 2011 г. группа экспертов приняла решение разработать отдельные рекомендации по искривлению полового члена, которые были опубликованы в 2012 г. [8]. В последнее время также опубликованы рекомендации по приапизму [9]. Кроме того, доступен краткий вариант рекомендаций, представляющий основные данные («Карманные рекомендации») рекомендаций по мужской сексуальной дисфункции и искривлению полового члена. В эти публикации внесены такие же изменения, как и в основной документ. Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в Интернете. Сайт ЕАУ также включает раздел по переводам и переизданиям, опубликованным национальными ассоциациями урологов: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.5. Потенциальный конфликт интересов

Группа экспертов предоставила данные по потенциальному конфликту интересов, которые можно посмотреть на сайте ЕАУ: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>.

1.6. Литература

1. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, et al. N Engl J Med. 2007 Aug 23;357(8):762-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17715410>
2. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. Int J Clin Pract 2007 Jun;61(6):903-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date February 2014].
4. Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004 Jun 19;328(7454):1490. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008 May 10;336(7652):1049-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/?tool=pubmed> http://www.gradeworkinggroup.org/publications/Grading_evidence_and_recommendations_BMJ.pdf
7. Wespes E, Amar E, Eardley I, et al; EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction (Erectile Dysfunction and premature ejaculation). Edn. presented at the EAU

- Annual Congress Stockholm, 2009. ISBN 978-90-79754-09-0.
8. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al; EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. EAU guidelines on Penile Curvature. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris, 2012. ISBN 978-90-79754-83-0. Arnhem, The Netherlands.
 9. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, et al; EAU Guidelines Panel on Male Sexual Dysfunction. European Association of Urology guidelines on priapism. Edn. presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2014. ISBN 978-90-79754-65-6. Arnhem, The Netherlands.
 10. Wespes E, Amar E, Hatzichristou DG, et al. European Association of Urology Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002 Jan;41(1):1-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999460>
 11. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al; EAU. EAU Guidelines on erectile dysfunction: an update. *Eur Urol* 2006 May;49(5):806-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530932>
 12. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al; European Association of Urology. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010 May; 57(5):804-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189712>
 13. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, et al; European Association of Urology. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):543-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658761>
 14. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, et al. European association of urology guidelines on priapism. *Eur Urol* 2014 Feb;65(2):480-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314827>

2. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

2.1. Эпидемиология и факторы риска

Эрекция — нейроваскулярный феномен, связанный с гормональным контролем, включающий артериальную дилатацию, расслабление гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровенооокклюзионного механизма [1, 2].

ЭД определяется как постоянная неспособность достичь и поддерживать эрекцию, достаточную для успешного полового акта. Несмотря на то что ЭД не представляет опасности для жизни, она затрагивает физическое и психическое здоровье, а также оказывает значительное влияние на качество жизни самого пациента (QoL), его партнерши и членов семьи [3]. Накапливаются данные о том, что ЭД может быть ранним проявлением поражения коронарных артерий и периферических сосудов, поэтому ее следует рассматривать не только с позиций качества жизни, но также как и потенциальный маркер сердечно-сосудистых заболеваний [4–8].

2.1.1. Эпидемиология

Эпидемиологические данные указывают на высокую распространенность и частоту возникновения ЭД по всему миру. Первое широкомасштабное исследование ЭД на уровне сообщества было проведено в Массачусетсе (MMAS — Массачусетское исследование среди пожилых мужчин) [3]. По данным исследования, в США общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращавшихся в стационар, составила 52% в Бостоне и прилегающей к нему территории; специфическая распространенность минимальной, умеренной и полной ЭД составила 17,2; 25,2 и 9,6% соответственно. В исследовании в Кельне среди мужчин 30–80 лет распространенность ЭД составила 19,2%, причем этот показатель, связанный с возрастом, увеличивался от 2,3 до 53,4% [9]. В ходе исследования National Health and Social Life Survey (NHSLs) выявлено, что распространенность нарушения сексуальной функции (помимо ЭД) составила 31% [10]. Показатель заболеваемости ЭД (новых случаев в год на 1000 мужчин) составил 26 случаев в исследовании MMAS [11], 65,6 (при средней длительности наблюдения до 2 лет) – в исследовании в Бразилии [12] и 19,2 (при средней длительности наблюдения 4,2 года) — в исследовании в Голландии [13]. В Тайване распространенность ЭД составила 27% среди всех исследуемых пациентов и 29% среди мужчин в возрасте >40 лет [14]. В исследовании в Гане показано, что общая распространенность ЭД составляет 59,6%, с положительной корреляцией между ЭД, неудовлетворенностью, возрастом и другими проявлениями сексуальной дисфункции [15]. Разрыв между данными этих исследований можно объяснить различиями в методах их проведения и возрасте участников, а также социально-экономическом и культуральном статусе исследуемых популяций.

Результаты эпидемиологических исследований также показывают убедительные доказательства связи между симптомами нарушенного мочеиспускания (СНМ)/доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) с сексуальной дисфункцией у стареющих мужчин вне зависимости от возраста, других сопутствующих заболеваний и различных факторов образа жизни [16]. В исследовании Massachusetts Male Aging (MSAM-7) систематически изучали взаимосвязь СНМ с сексуальной дисфункцией более чем у 12 000 мужчин в возрасте 50–80 лет. Исследование было выполнено в США и шести странах Европы (Франция, Германия, Италия, Нидерланды, Испания и Великобритания). Результаты показали, что 83% мужчин считали себя сексуально активными, а 71% сообщили не менее чем об одном эпизоде сексуальной активности за последние 4 нед. Общая распространенность СНМ составила 90%. Только 19% мужчин обращались за медицинской помощью по поводу СНМ, и всего 11% получали лечение. Общая распространенность ЭД составила 49%, а 10% мужчин отмечали полное отсутствие эрекции. Общая распространенность нарушений эякуляции составила 46%, а 5% мужчин сообщили об отсутствии эякуляции [17].

2.1.2. Факторы риска

Факторы риска возникновения ЭД аналогичны таковым для сердечно-сосудистых заболеваний (например, отсутствие физических упражнений, тучность, курение, гиперхолестеринемия, метаболический синдром), некоторые из них можно изменять. Кроме того, у мужчин с ЭД легкой степени факторы риска были схожими с факторами для общей популяции в исследованиях по ЭД, свидетельствуя о том, что ЭД легкой степени — важный индикатор риска сопутствующих и фоновых заболеваний. Необходимо обследовать мужчин с ЭД легкой степени на предмет риска сердечно-сосудистых заболеваний [18].

В исследовании MMAS у мужчин, начавших заниматься спортом в середине жизни, выявлены снижение риска возникновения ЭД на 70% по сравнению с мужчинами, ведущими сидячий образ жизни, а также более низкая частота возникновения ЭД в течение 8 лет последующего динамического наблюдения [19]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании сравнивали тучных мужчин с умеренной ЭД, которые занимались спортом на протяжении 2 лет и снизили массу тела, с контрольной группой, в которой представлена общая информация о выборе здоровой пищи и физических упражнениях [20]. В группе с изменением образа жизни выявлены значительное улучшение индекса массы тела, показателей физической активности, а также ЭД. Эти изменения в высокой степени коррелировали со снижением массы тела и уровнем физической активности.

В ряде исследований получены данные о том, что модификация образа жизни и фармакотерапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний эффективны в улучшении сексуальной функции у мужчин с ЭД. Тем не менее необходимо провести контролируемые проспективные исследования, чтобы установить степень влияния физических упражнений или других изменений образа жизни в отношении профилактики и лечения ЭД [6].

2.1.3. Возникновение ЭД после радикальной простатэктомии, лучевой терапии и брахитерапии

Радикальная простатэктомия (РПЭ; в любой форме: открытая, лапароскопическая или роботизированная) — широко распространенная процедура, проводимая пациентам с клинически локализованным раком простаты и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Эта операция может привести к специфическим последствиям лечения, которые влияют на качество жизни. Значение данного фактора в последнее время возросло, поскольку рак простаты выявляется все чаще у молодых пациентов [21–22]. Исследование показывает, что у 25–75% мужчин после операции возникает ЭД [23]. В систематическом обзоре описаны различные факторы, которые влияют на показатели восстановления эрекции после роботизированной РПЭ. Впервые показано статистически значимое преимущество в частоте восстановления эрекции через 12 мес в пользу роботизированной РПЭ по сравнению с позадилоной РПЭ [24]. Тем не менее различия в показателях для лапароскопической и роботизированной РПЭ не достигают статистической значимости. В настоящее время не получено достаточно данных, подтверждающих преимущественно роботической хирургии в отношении функциональных результатов. Опыт хирурга считается основным фактором наряду с сохранением сосудисто-нервного пучка и возрастом больного.

ЭД после простатэктомии — многофакторное заболевание. Повреждение кавернозного нерва вызывает в пещеристых телах проапоптотические (потеря гладкомышечной ткани) и профибрзные (увеличение содержания коллагена) изменения. Эти изменения могут быть также вызваны недостатком кислорода и слабым притоком крови к кавернозному телу из-за возможного повреждения артериальных сосудов во время операции.

Поскольку исходная эректильная функция — основной фактор, определяющий восстановление эректильной функции после хирургического вмешательства, считается, что у больных, которым проводится нервосберегающая РПЭ, до операции должна быть хорошая эректильная функция [24–29]. Также очевидно, что кавернозные нервы должны быть сохранены, для того чтобы обеспечить эректильную функцию после РПЭ. Кроме того, в последнее время возрастает интерес к исследованию связи сосудистой недостаточности и возникновения ЭД после РПЭ [30, 31].

ЭД также часто развивается после наружной лучевой терапии и брахитерапии, проводимых при раке простаты. Механизмы, ответственные за развитие ЭД после облучения простаты, включают повреждение сосудисто-нервных пучков, сосудов полового члена и кавернозных тел [32, 33]. Альтернативные методы лечения рака простаты, такие как криотерапия и высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, вызывают ЭД с такой же или большей частотой, что и РПЭ или лучевая терапия [34, 35].

2.1.4. Лечение ЭД: положения для повседневной клинической практики

Достижения в базовых и клинических исследованиях ЭД за последние 15 лет привели к разработке нескольких новых методов лечения ЭД с включением новых медикаментозных препаратов для интракавернозного, интрауретрального применения и пероральных препаратов [36–38]. Реконструктивные сосудистые хирургические вмешательства проводятся только в отдельных случаях при артериальной недостаточности, а к операциям по перевязке вен в настоящее время не осталось показаний, учитывая низкие результаты при последующем наблюдении [39, 40].

Число мужчин, обращающихся за медицинской помощью при ЭД, возрастает благодаря большому интересу к данному вопросу со стороны СМИ и доступности эффективных, безопасных и удобных в применении пероральных препаратов. Тем не менее многие врачи оценивают и лежат ЭД, не имея соответствующих знаний и клинического опыта в сексуальной медицине. В связи с этим некоторым мужчинам с ЭД не проводятся обследования перед лечением или оно недостаточно, и пациенты могут не получать адекватного лечения сопутствующего заболевания, лежащего в основе ЭД. Другим пациентам, не страдающим ЭД, может потребоваться лечение с целью усиления сексуальной функции.

2.1.5. Выводы по эпидемиологии ЭД

Эрекция — невровакулярный феномен, связанный с гормональным контролем	2b
ЭД распространена во всех странах мира	3
Факторы риска развития ЭД те же, что и у сердечно-сосудистых заболеваний	3
Изменение образа жизни (активная физическая нагрузка и уменьшение индекса массы тела) может улучшить эректильную функцию	1b
ЭД — не заболевание, а симптом. Некоторым больным не проводится правильное обследование или они получают неправильное лечение по поводу лежащего в основе ЭД заболевания или состояния	4
ЭД часто возникает после радикальной простатэктомии вне зависимости от техники операции.	3
ЭД часто возникает после наружной лучевой терапии и брахитерапии	2b

2.1.6. Литература

- Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. J Urol 1987 May;137(5):829-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553617>
- Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2010 Jan;7(1 Pt 2):445-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20092448>
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994 Jan;151(1):54-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833>
- Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. Int J Clin Pract 2010 Jun;64(7):848-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20584218>
- Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective cohort studies. J Am Coll Cardiol 2011 Sep;58(13):1378-85.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268>
6. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011 Nov;171(20):1797-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911624>
 7. Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: A meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 2010 Aug;7(8):2805-16.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367771>
 8. Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: Prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov;56(23):1908-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109113>
 9. Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000 Dec;12(6):305-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416833>
 10. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
 11. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000 Feb;163(2):460-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654>
 12. Moreira ED Jr, Lobo CF, Diamant A, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003 Feb;61(2):431-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597962>
 13. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, et al. Incidence rates of erectile dysfunction in the Dutch general population. Effects of definition, clinical relevance and duration of follow-up in the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):58-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15510192>
 14. Hwang TI, Tsai TF, Lin YC, et al. A survey of erectile dysfunction in Taiwan: use of the erection hardness score and quality of erection questionnaire. *J Sex Med* 2010 Aug;7(8):2817-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456624>
 15. Amidu N, Owiredu WK, Woode E, et al. Prevalence of male sexual dysfunction among Ghanaian populace: myth or reality? *Int J Impot Res* 2010 Nov-Dec;22(6):337-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927122>
 16. Seftel AD, de la Rosette J, Birt J, et al. Coexisting lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: a systematic review of epidemiological data. *Int J Clin Pract* 2013 Jan;67(1):32-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23082930>
 17. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003 Dec;44(6):637-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644114>
 18. Lee JC, Bénard F, Carrier S, et al. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? *BJU Int* 2011 Mar;107(6):956-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950304>
 19. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug;56(2):302-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
 20. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun;291(24):2978-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
 21. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):261-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575909>
 22. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):273-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575910>
 23. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostatecancer survivors. *N Engl J Med* 2008 Mar;358(12):1250-61.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>
24. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):418-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
 25. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. *Eur Urol* 2009 Feb; 55:334-347.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986755>
 26. Magheli A, Burnett AL. Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment. *Nat Rev Urol* 2009 Aug;6(8):415-27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657376>
 27. Ferronha F, Barros F, Vaz Santos V, et al. Is there any evidence of superiority between retropubic, laparoscopic or robot-assisted radical prostatectomy? *International Braz J Urol* 2011 March- April;37(2):146-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21557832>
 28. Barry MJ, Gallagher PM, Skinner JS, et al. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicare-age men. *J Clin Oncol* 2012 Feb;30(5):513-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215756>
 29. Vickers A, Savage C, Bianco F, et al. Cancer control and functional outcomes after radical prostatectomy as markers of surgical quality: analysis of heterogeneity between surgeons at a single cancer center. *Eur Urol* 2011 Mar;59(3):317-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095055>
 30. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1371-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832735>
 31. Secin FP, Touijer K, Mulhall J, et al. Anatomy and preservation of accessory pudendal arteries in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 May;51(5):1229-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989942>
 32. van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. *Radiother Oncol* 2007 Aug;84(2):107-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17707936>
 33. Sember DS, Mulhall JP. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2012 Mar-Apr;11(2):87-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330103>
 34. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012 Nov;110(9):1228-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672199>
 35. Williams SB, Lei Y, Nguyen PL, et al. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Jul;110(2 Pt 2):E92-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22192688>
 36. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
 37. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, et al; Vardenafil Study Group. Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 2003 Apr;61(4 Suppl 1):8-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657355>
 38. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
 39. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1238-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
 40. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):309-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>

2.2. Диагноз

2.2.1. Первичное обследование

Первый шаг при оценке ЭД — всегда подробный медицинский и психологический анамнезы пациента и его партнерши [1, 2]. При первом посещении привлечь к исследованию партнершу, как правило, невозможно, однако это необходимо сделать при втором посещении. Патология ЭД может быть васкулогенной, нейрогенной, анатомической, гормональной, лекарственно-индуцированной и/или психогенной (табл. 2.1) [3]. Изучение анамнеза может вскрыть одно или несколько заболеваний, ассоциированных с ЭД.

Важно обеспечить пациенту комфортную обстановку во время изучения анамнеза. Тогда больному будет легче отвечать на вопросы, связанные с ЭД и другими аспектами сексуального анамнеза. Также врачу будет легче объяснить диагноз и подход к лечению заболевания самому пациенту и его партнерше.

Таблица 2.1. Патология ЭД

Васкулогенная
<ul style="list-style-type: none">• Сердечно-сосудистая патология• Гипертензия• Сахарный диабет• Гиперлипидемия• Курение• Обширное хирургическое вмешательство (РПЭ) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства)
Нейрогенная
<i>Центральные причины</i> <ul style="list-style-type: none">• Нейродегенеративные заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, рассеянная атрофия)• Травма или заболевания спинного мозга• Инсульт• Опухоли центральной нервной системы
<i>Периферические причины</i> <ul style="list-style-type: none">• Сахарный диабет 1-го и 2-го типа• Хроническая почечная недостаточность• Полинейропатия• Хирургическое вмешательство (в области таза или забрюшинном пространстве, РПЭ, колоректальные операции)
Анатомическая или структурная
<ul style="list-style-type: none">• Гипоспадия, эписпадия• Микропенис• Врожденное искривление полового члена• Болезнь Пейрони
Гормональная
<ul style="list-style-type: none">• Гипогонадизм• Гиперпролактинемия• Гипер- и гипотиреоз• Гипер- и гипокортицизм (болезнь Кушинга)
Вызванная лекарственной терапией
<ul style="list-style-type: none">• Антигипертензивные препараты (диуретики и бета-блокаторы — наиболее распространенные причины)• Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические)• Антипсихотические препараты (включая нейролептики)• Антиандрогенные препараты, аналоги и антагонисты ЛГРГ• Наркотические средства (алкоголь, героин, кокаин, марихуана, метадон)
Психогенная
<ul style="list-style-type: none">• Генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости)• Ситуационный тип (например, связанные с партнершей, внешней обстановкой, затрудняющей совершение полового акта, или стрессом)
Травма
Перелом полового члена

2.2.1.1. Сексуальный анамнез

Сексуальный анамнез может включать информацию о предыдущих и настоящих сексуальных связях, эмоциональном состоянии на текущий момент, начале и продолжительности ЭД, а также предыдущих консультациях и лечении. Необходимо составить подробное описание ригидности и длительности эрекции при сексуальном возбуждении и спонтанной утренней эрекции, а также сложностей по поводу сексуального возбуждения, эякуляции и оргазма. Анкеты для оценки ЭД, например Международный индекс эректильной функции (International Index for Erectile Function — ИИЭФ), помогают оценить различные параметры сексуальной функции (половое влечение, эрекция, оргазм, эякуляция, половой акт и общая удовлетворенность сексуальными отношениями), а также определить эффективность применяемых методов лечения [4]. Психометрический анализ также показывает необходимость использования шкалы твердости эрекции как простого, достоверного и проверенного инструмента оценки ригидности полового члена в клинической практике и клинических исследованиях [5]. При наличии депрессии рекомендуется использование шкалы, состоящей из двух вопросов: «Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило падение настроения, депрессия или безнадежность? Как часто в течение последнего месяца Вас беспокоило снижение интереса или удовольствия от выполнения работы?» [6]. Необходимо проводить скрининг больных в отношении симптомов гипогонадизма, включая снижение работоспособности, либидо, усталость и когнитивные расстройства, а также симптомы нарушенного мочеиспускания. При необходимости следует использовать скрининговые шкалы, например Международный индекс простатических симптомов.

2.2.1.2. Физикальное обследование

Каждый пациент должен пройти физикальное обследование, преимущественно мочеполовой, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем [1]. При физикальном обследовании может быть выявлено скрытое заболевание, например болезнь Пейрони, увеличение предстательной железы или неоднородность/наличие узлов либо признаки и симптомы, указывающие на гипогонадизм (маленький размер яичек, изменения вторичных половых признаков) [2]. Ректальное обследование необходимо проводить у каждого пациента старше 40 лет. Следует измерять артериальное давление и частоту сердечных сокращений, если их не измеряли за последние 3–6 мес. Особенное внимание необходимо уделить пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел 2.2.2).

2.2.1.3. Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику необходимо проводить на основании жалоб, а также факторов риска. Все пациенты должны пройти тест на уровень глюкозы натощак и исследование липидного профиля крови, если этого не было сделано в последнее время. Гормональное исследование должно включать анализ общего тестостерона в утреннее время. При необходимости следует также определять уровень биодоступного или свободного тестостерона (рассчитанного по формуле). Тем не менее порог уровня тестостерона для поддержания эрекции низкий, и ЭД обычно развивается при тяжелом гипогонадизме [7]. При уровне тестостерона > 8 нмоль/л отмечается низкая корреляция между уровнем тестостерона крови и сексуальной функцией [7, 8].

Дополнительные тесты, например простатспецифический антиген (ПСА), следует проводить только у пациентов, имеющих для этого показание, например в целях выявления или при подозрении на рак простаты. При низком уровне тестостерона необходимо провести дополнительные гормональные анализы, например определение уровня пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). При обнаружении каких-либо отклонений, возможно, понадобится направить пациента к эндокринологу [10, 11].

Хотя физикальное обследование и лабораторная диагностика в большинстве случаев не позволяют выявить точную причину ЭД, нельзя упускать возможность определить важные сопутствующие заболевания [12].

2.2.2. Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска

Если пациент жалуется на нарушение сексуальной функции, то высока вероятность наличия сердечно-сосудистых заболеваний. Установлена четкая связь между кардиальными факторами риска и сексуальной активностью. Последние эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска с сексуальной дисфункцией как у мужчин, так и у женщин [13]. ЭД позволяет улучшить чувствительность скрининга на бессимптомные сердечно-сосудистые заболевания у мужчин с сахарным диабетом [14, 15]. ЭД статистически значимо повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца,



На рис. 2.1 представлено минимальное диагностическое обследование (базовое) пациентов с ЭД.

инсульта, общей смертности, и эта корреляция, по-видимому, не зависит от наличия традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [16].

Проведены обширные исследования фармакологических свойств ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), в том числе их действия на активность гладкой мускулатуры сердца и общую безопасность сердечно-сосудистой системы. Настоящие рекомендации ЕАУ по лечению пациентов с ЭД представляют собой адаптированные опубликованные ранее рекомендации, извлеченные из консенсуса конференций по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [17–19]. Консенсус принстонской конференции (группы экспертов) направлен на оптимизацию сексуальной функции и сохранение работы сердечно-сосудистой системы. Всего опубликовано три документа консенсуса [17–19]. Третий принстонский консенсус имеет две цели. Первая направлена на оценку и модификацию сердечно-сосудистого риска у мужчин с ЭД без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, с особым акцентом на выявление мужчин с ЭД, которым может потребоваться дополнительное кардиологическое обследование. Вторая цель направлена на переоценку и модификацию ранее изданных рекомендаций по оценке кардиального риска, связанного с сексуальной активностью, у мужчин с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендации построены на принципах, описанных во время первой и второй принстонской конференции. Во-первых, подчеркивается необходимость оценивать способность и толерантность к физической нагрузке, чтобы удостовериться в том, что состояние сердечно-сосудистой системы позволяет выдержать сексуальную активность до назначения лечения по поводу ЭД. Вторая цель — уделить внимание к связи между ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые могут протекать бессимптомно и для которых необходимо модифицировать факторы риска [19]. Пациентов с ЭД, нуждающихся в инициации или возобновлении половой активности, можно разделить на три группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 2.2), которые служат основой

для лечебного алгоритма (рис. 2.2). Специалист также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке, которую можно определить при сборе анамнеза.

Таблица 2.2. Стратификация сердечно-сосудистого риска

Группа низкого риска	Группа промежуточного риска	Группа высокого риска
Отсутствие симптомов, < 3 факторов риска ИБС (за исключением пола)	3 фактора риска ИБС и более (за исключением пола)	Аритмии высокого риска
Слабовыраженная стабильная стенокардия (выявлена и/или проводится лечение)	Стабильная стенокардия умеренной тяжести	Нестабильная или рефрактерная стенокардия
Перенесенный ранее неосложненный ИМ	Недавно перенесенный ИМ (>2, < 6 нед)	Недавно перенесенный ИМ (< 2 нед)
ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс I)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс II)	ДЛЖ/ЗСН (NYHA класс III/ IV)
После успешной коронарной реваскуляризации	Некардиальные последствия атеросклероза (например, инсульт, заболевания периферических сосудов)	Гипертрофическая обструктивная и другие кардиомиопатии
Контролируемая гипертензия		Неконтролируемая гипертензия
Слабовыраженный клапанный порок		Клапанный порок умеренной или средней тяжести

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ДЛЖ – дисфункция левого желудочка; ИМ – инфаркт миокарда; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

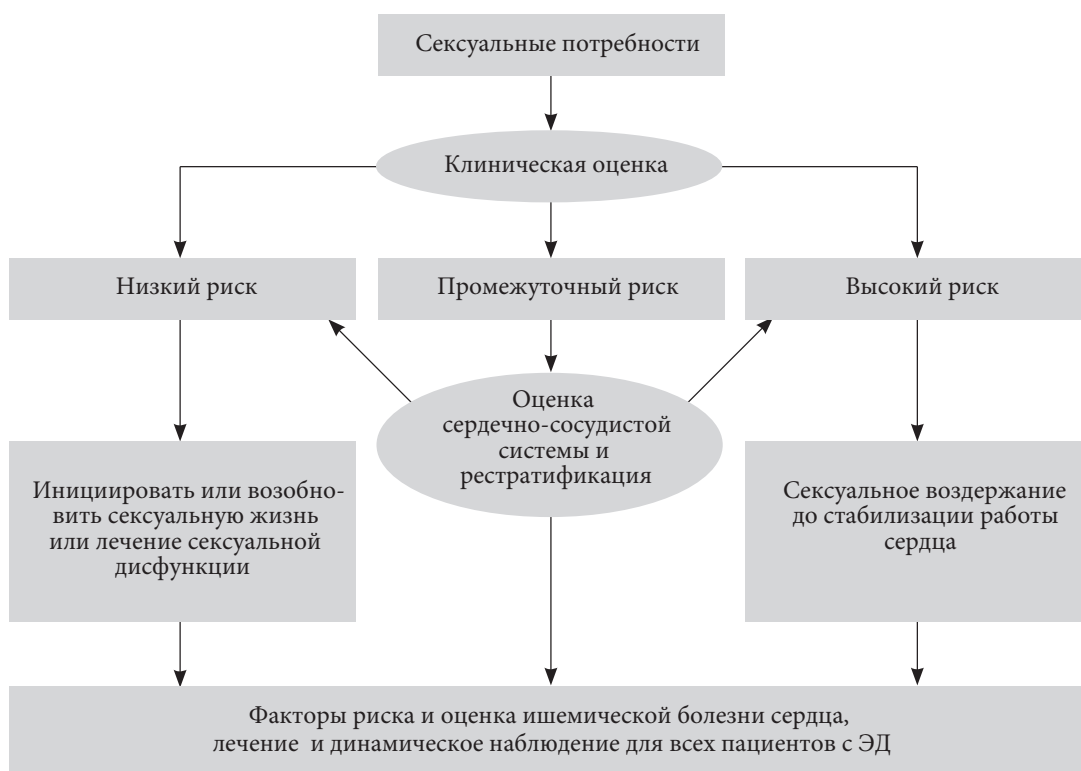


Рис. 2.2. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском (на основании материалов третьей принстонской конференции) [19]

2.2.2.1. Пациенты группы низкого риска

В категорию низкого риска входят пациенты, которые не имеют значительного сердечно-сосудистого риска, связанного с сексуальной активностью. Низкий риск, как правило, характеризует бессимптомных пациентов, способных выполнять физические упражнения средней интенсивности, по затрате энергии равные шести или более «метаболическим эквивалентам в спокойном состоянии» (MET). Согласно последним данным о потребности в физической нагрузке или эмоциональном стрессе, ассоциированным с сексуальной активностью, пациентам группы низкого риска перед началом инициации или восстановления сексуальной функции либо терапии по поводу сексуальной дисфункции не требуется проведения обследования сердца или диагностической оценки.

2.2.2.2. Группа промежуточного или неопределенного риска

В группу промежуточного либо неопределенного риска входят пациенты с неясным состоянием сердечно-сосудистой системы или пациенты, профиль риска которых требует анализа либо оценки перед восстановлением сексуальной активности. На основе результатов анализа эти пациенты могут быть перемещены в группу высокого либо низкого риска. Некоторым больным может потребоваться консультация кардиолога, чтобы помочь врачу первичного звена определить безопасность сексуальной активности.

2.2.2.3. Группа высокого риска

Пациенты группы высокого риска имеют достаточно серьезные осложнения в работе и/или нестабильную функцию сердечно-сосудистой системы, поэтому сексуальную активность несет значительный риск. Большинство пациентов группы высокого риска страдают заболеваниями сердца умеренной или значительной степени. Таких пациентов следует направлять на обследование сердечно-сосудистой системы и дальнейшее лечение. Сексуальную активность следует прекратить до стабилизации сердечно-сосудистых заболеваний, которая достигается при лечении, либо до заключения кардиолога или терапевта о том, что сексуальная активность для такого пациента является безопасной.

2.2.3. Специализированные диагностические тесты

Большинство пациентов с ЭД можно лечить в рамках сексологической помощи, однако некоторым может потребоваться проведение специальных диагностических тестов (табл. 2.3 и 2.4).

2.2.3.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена

Оценку ночной тумесценции и ригидности полового члена необходимо проводить, как минимум, в течение двух ночей. Возникновение эрекции и ригидность полового члена хотя бы на уровне 60%, сохраняющаяся в течение 10 мин и более, указывают на сохранность эректильного механизма [20].

2.2.3.2. Тест с интракавернозными инъекциями

Тест с интракавернозными инъекциями не предоставляет полной информации о состоянии сосудов. Положительным результатом теста считается ригидная эрекция (невозможность согнуть пенис), возникшая через 10 мин после интракавернозной инъекции и длящаяся 30 мин [21]. Такой ответ указывает на функциональную, но необязательно физиологичную эрекцию, поскольку последняя может возникать и на фоне артериальной недостаточности или веноокклюзионной дисфункции [22]. Положительный результат теста указывает на то, что интракавернозное введение препаратов будет эффективным для пациента. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и при клинических показаниях необходимо провести дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий полового члена.

2.2.3.3. Дуплексное УЗИ артерий полового члена

Максимальное значение артериального систолического давления выше 30 мм рт. ст., конечная диастолическая скорость < 3 см/с, индекс резистентности выше 0,8 считаются нормальными показателями [21]. При нормальных результатах дуплексного сканирования дальнейшего обследования сосудистой системы не требуется.

2.2.3.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия или кавернозография

Артериографию и динамическую инфузионную кавернозометрию или кавернозографию необходимо проводить только у пациентов, которым планируется проведение реконструктивной сосудистой хирургии [23].

2.2.3.5. Оценка психического состояния

При выявлении психических заболеваний необходимо направить пациента к психиатру, специализирующемуся по ЭД. У молодых (< 40 лет) пациентов с длительно протекающей первичной ЭД обследование у психиатра может быть эффективным до проведения исследований органических нарушений.

2.2.3.6. Аномалии строения полового члена

При ЭД вследствие наличия аномалий строения полового члена, например гипоспадий, врожденного искривления, болезни Пейрони, может потребоваться хирургическая коррекция.

2.2.4. Информирование пациента — консультации и направление к специалистам

Консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как самого пациента, так и его партнерши. Необходимо предоставить пациенту и его партнерше краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами диагностических методов и предложить оптимальные варианты лечения. Информирование пациента и его партнерши — важный компонент лечения ЭД [24, 25].

Таблица 2.3. Показания к специфическому диагностическому обследованию

Показания к специфическому диагностическому обследованию
• Первичная ЭД (без органической или психогенной причины)
• Молодые пациенты с тазовой или промежностной травмой в анамнезе, которым может помочь операция на сосудах полового члена
• Пациенты с деформацией полового члена, которым может потребоваться хирургическая коррекция, например при болезни Пейрони, врожденном искривлении полового члена
• Пациенты со сложными психическими или психосексуальными нарушениями
• Пациенты со сложными эндокринными нарушениями
• Специфические тесты могут быть проведены по просьбе пациента или его партнера
• Судебно-медицинские показания, например имплантация протеза пениса, сексуальное насилие

Таблица 2.4. Специфические диагностические тесты

Диагностический тест
• Ночная тумесценция и ригидность пениса с применением прибора Риджискан®
• Обследование сосудов
– интракавернозная инъекция вазоактивного препарата
– дуплексное УЗИ кавернозных артерий
– динамическая инфузионная кавернозометрия и кавернозография
– артериография внутренней срамной артерии
• Неврологические исследования, например длительность бульбокавернозного рефлекса, оценка проводимости нервов
• Эндокринологические исследования
• Специализированная психодиагностическая оценка

2.2.5. Клинические рекомендации по диагностике ЭД

Рекомендации по диагностике	УД	СР
Использование в клинических условиях утвержденных опросников по ЭД может помочь оценить все аспекты сексуальной функции и влияние специфического метода лечения	3	В
Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести физикальное обследование с целью выявления возможно лежащего в основе ЭД заболевания	4	В
Рутинные лабораторные тесты, в том числе глюкозо-липидный профиль и общий тестостерон, необходимы для определения обратимых факторов риска и образа жизни	4	В
Специфические диагностические тесты показаны только при ряде ситуаций	4	В

2.2.6. Лумепамыра

1. Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995 Mar;45(3):498-502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879338>
2. Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002 Aug;168(2):615-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131320>
3. Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):209-16, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402575>
4. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun;49(6):822-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
5. Mulhall JP, Goldstein I, Bushmakin AG, et al. Validation of the erection hardness score. *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1626-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888069>
6. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997 Jul;12(7):439-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229283>
7. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4335-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16926258>
8. O'Connor Db, Lee DM, Corona G, et al. The relationship between sex hormones and sexual function in middle-age and older European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct;96(10):E1577-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849522>
9. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011 Jan;59(1):61-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056534>
10. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):279-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
11. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):6-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
12. Ghanem HM, Salonia A, Martin-Morales A. SOP: Physical Examination and Laboratory Testing for Men with Erectile Dysfunction. *J Sex Med* 2013 Jan;10(1):108-110. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524416>
13. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res* 1999 Sep;11(Suppl 1):S60-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933>
14. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Endocrine* 2011 Oct;40(2):273-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861245>
15. Batty GD, Li Q, Czernichow S, et al. Erectile dysfunction and later cardiovascular disease in men with type 2 diabetes: prospective cohort study based on the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010 Nov;56(23):1908-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109113>
16. Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 Sep;58(13):1378-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920268>
17. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000 Jul;86(2):175-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10913479>
18. Kostis J, Jackson G, Rosen R, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005 Jul;96(2):313-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018863>

19. Nehra A, Jackson G, Miner M, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2012 Aug;87(8): 766-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22862865>
20. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, et al. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998 Jun;159(6):1921-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598488>
21. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995 Nov;22(4):803-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7483130>
22. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, et al. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol* 1999;36(1):60-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10364657>
23. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1238-45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
24. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994 Summer;20(2):67-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035472>
25. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):49-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983>

3. ЛЕЧЕНИЕ ЭД

3.1. Варианты лечения

Первичная цель при лечении ЭД — определить этиологию заболевания и при возможности проводить этиотропную, а не только симптоматическую терапию. ЭД может быть связана с изменяемыми или обратимыми факторами риска, в том числе касающимися образа жизни или связанными с приемом препаратов. Эти факторы можно изменить как до, так и одновременно с проведением специфических видов лечения.

Как правило, ЭД можно лечить доступными в настоящее время методами терапии, но ее нельзя вылечить полностью. Исключение составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, гипогонадизм, гиперпролактинемия), которые возможно вылечить специфическими способами лечения.

Большинство мужчин, страдающих ЭД, можно лечить методами, не относящимися к этиологии состояния. Этим обусловлено формирование структурированной стратегии лечения, зависящей от эффективности, безопасности, инвазивности, расходов, а также предпочтений пациента [1]. Для адекватного консультирования больных с ЭД врачи должны владеть полной информацией обо всех вариантах лечения. В этой связи диалог между врачом и пациентом (партнершей) остается необходимым на протяжении всего лечения ЭД.

При оценке вариантов лечения необходимо рассмотреть его влияние на степень удовлетворенности пациента и его партнерши, другие показатели качества жизни, а также эффективность и безопасность лечения. Алгоритм лечения ЭД представлен на рис. 3.1.

3.2. Изменение образа жизни при ЭД при наличии факторов риска

При исходном обследовании пациента необходимо выявить обратимые факторы риска развития ЭД. Изменение образа жизни и факторов риска следует проводить до или одновременно с проведением лечения ЭД.

Потенциальные преимущества от изменения образа жизни могут оказаться особенно значительны при ЭД в сочетании с рядом сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или метаболических нарушений, например сахарным диабетом или гипертензией [2–4]. Помимо улучшения эректильной функции, активное изменение образа жизни может также обеспечить общее улучшение состояния сердечно-сосудистой системы и обменных процессов. Недавно проведенные исследования показали, что изменение образа жизни оказывает благоприятное влияние как на ЭД, так и на состояние здоровья в целом [5, 6].

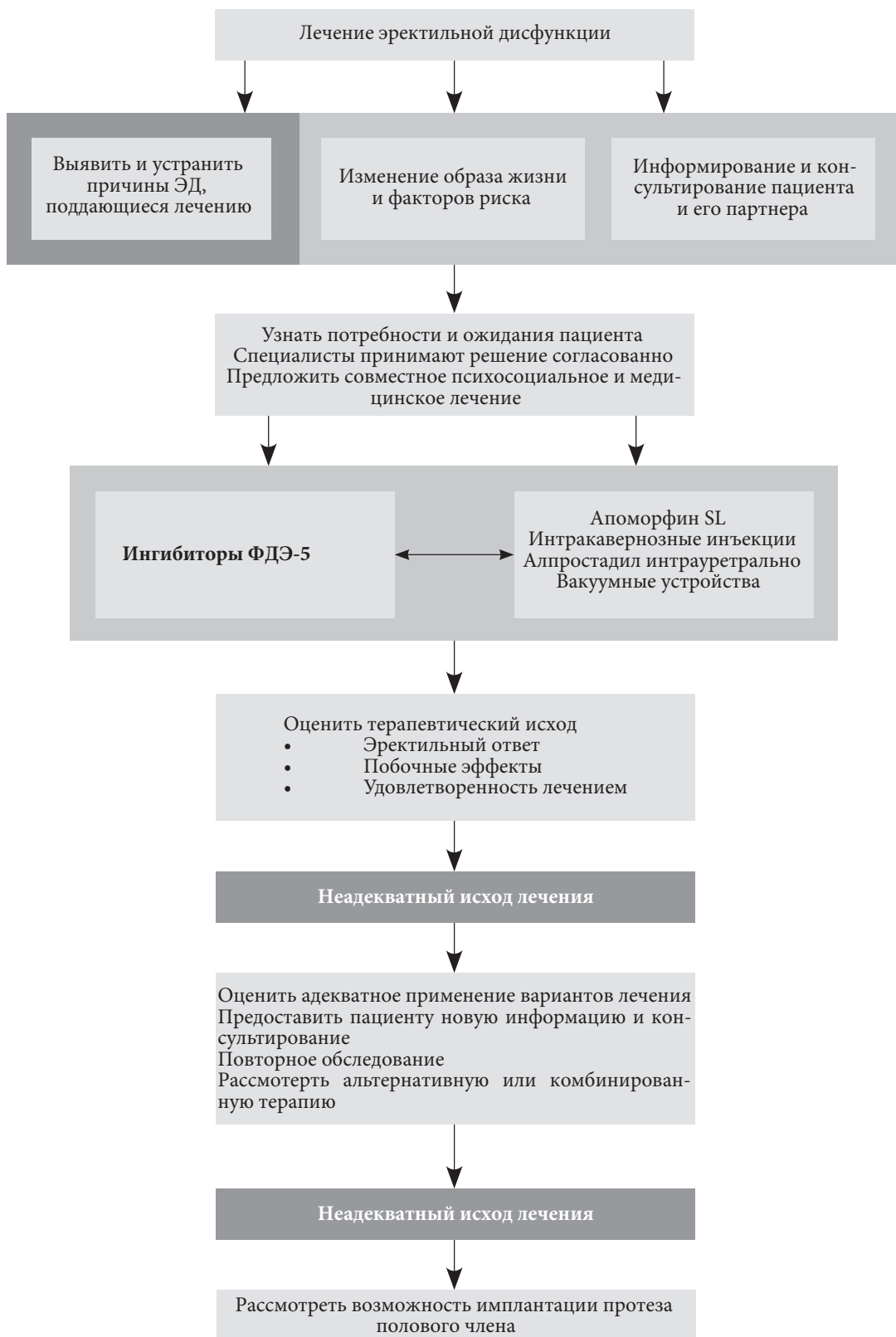


Рис. 3.1. Алгоритм лечения ЭД

Хотя для выяснения роли изменения образа жизни в лечении ЭД и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний необходимы дополнительные исследования, можно рекомендовать изменение образа жизни как отдельное лечебное мероприятие, так и в сочетании с терапией ингибиторами ФДЭ-5. В ряде исследований показано, что терапевтическое действие ингибиторов ФДЭ-5 может усиливаться на фоне более активного купирования сопутствующих заболеваний или

факторов риска [7]. Значительные улучшения можно ожидать, начиная с 3 мес после модификации образа жизни [8].

Тем не менее эти результаты еще требуют подтверждения в тщательно контролируемых длительных исследованиях. С учетом достаточно высокой эффективности лекарственной терапии ЭД врачам необходимо представить убедительные доказательства эффективности изменения образа жизни и, надеемся, в будущих исследованиях будут получены такие данные.

3.3. Эректильная дисфункция после РПЭ

Для восстановления эректильной функции после операции очень важно применение препаратов, улучшающих эрекцию, после РПЭ. В ряде исследований показано, что на фоне приема любых (терапевтических или профилактических) препаратов по поводу ЭД частота восстановления эректильной функции после РПЭ выше. Изучение ранней и поздней реабилитации полового члена дало информацию о естественном времени восстановления эректильной функции [9].

Ранее предложенные методы лечения послеоперационной ЭД включают интракавернозные инъекции [10], микросуппозитории в уретру [11], вакуумные устройства [12], имплантацию пенильных протезов [13]. Интракавернозные и пенильные инъекции по-прежнему считаются вариантами соответственно 2-й и 3-й линии, если пероральные препараты недостаточно эффективны или противопоказаны в послеоперационном периоде (см. разделы 3.6 и 3.7).

Лечение ЭД после РПЭ значительно изменилось после внедрения ингибиторов ФДЭ-5, с учетом их доказанной эффективности, простоты применения, хорошей переносимости, отличного профиля безопасности и положительного влияния на качество жизни. В целом необходимо отметить, что у пациентов после РПЭ с ЭД обычно наблюдается низкий ответ на ингибиторы ФДЭ-5. Тем не менее они считаются препаратами 1-й линии при пероральной терапии ЭД у пациентов после нервосберегающей РПЭ. Целесообразность выбора ингибиторов ФДЭ-5 в качестве метода 1-й линии может вызывать сомнения, поскольку опыт (число операций) хирурга остается ключевым фактором в сохранении эректильной функции после операции, наряду с возрастом пациента и применением нервосберегающего метода [14–16]. Выявлено, что ингибиторы ФДЭ-5 наиболее эффективны при точном проведении нервосберегающей РПЭ, которую чаще всего проводят хирурги, выполняющие большое число таких операций [14, 15].

Применение в раннем периоде после РПЭ высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в пещеристых телах [17]. Ежедневное назначение силденафила также дает более высокую частоту самостоятельного восстановления нормальной эректильной функции по сравнению с плацебо после РПЭ с двусторонним сохранением сосудисто-нервных пучков у пациентов с нормальной эректильной функцией до операции [18, 19]. Частота ответа на силденафил у пациентов после нервосберегающей РПЭ в различных исследованиях составляла от 35 до 75% и от 0 до 15% у пациентов, которым проводили РПЭ без нервосбережения [18–21].

В ряде исследований оценивалась эффективность тадалафила и варденафила для приема «по требованию» у пациентов с ЭД после РПЭ.

- Применение тадалафила при ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ изучали в крупном многоцентровом исследовании в Европе и США. Эректильная функция улучшилась у 71% пациентов, получавших тадалафил по 20 мг, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, в то время как частота успешных попыток половых актов при терапии тадалафилем по 20 мг составила 52%, а в группе плацебо — 26% [22].
- Аналогично в рандомизированном многоцентровом проспективном плацебо-контролируемом северо-американском исследовании у больных с ЭД после одно- или двусторонней нервосберегающей РПЭ изучали применение варденафила [23]. При двустороннем нервосбережении наблюдалось улучшение эректильной функции при приеме 10 и 20 мг варденафила в 71 и 60% случаев соответственно. При расширенном анализе у тех же пациентов, которым проводилось нервосбережение, выявлено преимущество варденафила по сравнению с плацебо в отношении степени удовлетворенности половыми актами, твердости эрекции, достижения оргазма, общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [24].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с параллельными группами, проведенном в 87 центрах Европы, Канады, Южной Африки, США, сравнивали применение варденафила «по требованию» или на ночь у мужчин с ЭД после двусторонней нервосберегающей РПЭ. При исходном показателе эректильной функции по IIEF (IIEF-EF) не менее 26 баллов варденафил был эффективен при применении «по требованию», что поддерживает постепенный сдвиг в пользу назначения ингибиторов ФДЭ-5 при ЭД после РПЭ в режиме «по требованию» [25]. В про-

спективном рандомизированном многоцентровом американском исследовании открытого дизайна у мужчин с нормальной эректильной функцией, которым проводилась РПЭ с двусторонним нервосбережением, показана эквивалентная эффективность пероральной терапии и интрауретрального введения препаратов для восстановления эректильной функции в течение 1 года после операции.

При отсутствии эффекта от пероральной терапии ингибиторами ФДЭ-5 после нервосберегающей РПЭ необходимо профилактически проводить интракавернозные инъекции аллпростадилла [27, 28]. Весьма успешным методом на фоне неэффективности пероральной или интракавернозной терапии или вакуумных устройств остается имплантация пенильных протезов [29].

3.4. Излечимые причины ЭД

3.4.1. Гормональные причины

При лечении гормональных нарушений важно проконсультироваться с эндокринологом. Недостаточность тестостерона развивается в результате первичной тестикулярной недостаточности либо вследствие поражений гипофиза/гипоталамуса, в том числе при гормонально-активных опухолях гипофиза, вызывающих гиперпролактинемия.

Эффективна заместительная терапия тестостероном (внутримышечно, внутрь, чрескожно), но ее следует проводить только после исключения других эндокринологических причин тестикулярной недостаточности [30]. Проведение заместительной терапии тестостероном у мужчин с раком простаты в анамнезе противоречиво (уровень доказательности 4) [31]. Получены ограниченные данные о том, что такое лечение может не увеличивать риск рецидива или прогрессирования рака простаты [32]. Перед началом заместительной терапии тестостероном следует провести пальцевое ректальное исследование и определить уровень ПСА, гематокрит, функциональные пробы печени и липидный профиль [33]. При терапии андрогенами необходимо наблюдать за клиническим ответом, повышением гематокрита и возможным развитием заболеваний печени и простаты. Заместительная терапия тестостероном противопоказана пациентам с раком простаты, которым не проводится лечение, или нестабильными заболеваниями сердца.

3.4.2. Посттравматическая артериогенная ЭД у пациентов молодого возраста

У молодых пациентов с травмой органов таза или промежности отдаленная эффективность хирургической реваскуляризации полового члена составляет 60–70% [34]. Необходимо подтверждение поражения с помощью дуплексного УЗИ и фармакоартериографии полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение пещеристых тел, которое необходимо исключить с помощью динамической инфузионной кавернозометрии и кавернозографии. Сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции в настоящее время проводить не рекомендуется, учитывая низкую эффективность в отдаленном периоде [35].

3.4.3. Психосексуальное консультирование и лечение

При выраженных психических нарушениях можно проводить психосексуальную терапию как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения. Психосексуальная терапия требует длительного наблюдения и ее эффективность может быть различной [36].

3.5. Терапия 1-й линии

3.5.1. Терапия пероральными лекарственными препаратами

Фермент ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани пениса. Подавление ФДЭ-5 приводит к расслаблению гладкой мускулатуры с увеличением артериального притока, которое вызывает сдавление подболобочечного венозного сплетения и развитие эрекции [37].

На сегодняшний день на рынке представлены три селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных Европейским агентством лекарственных средств (ЕМЕА) для лечения ЭД. Они не вызывают эрекцию сами по себе, а требуют наличия сексуальной стимуляции для ее появления.

3.5.1.1. Силденафил

Силденафил, который начали применять в 1998 г., стал первым доступным ингибитором ФДЭ-5. Его эффективность определяется ригидностью пениса, достаточной для вагинального проникновения. Действие силденафила проявляется спустя 30–60 мин после приема. Тяжелая жирная пища перед приемом препарата снижает его эффективность, замедляя всасывание. Его применяют в дозе 25; 50 и 100 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 50 мг, и ее необходимо корректировать в зависимости от ответа и побочных эффектов. Эффект может длиться до 12 ч [38]. Фармакокинетичес-

кие данные силденафила представлены в табл. 3.1. Нежелательные явления (табл. 3.2), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении. Частота отмены препарата из-за осложнений сопоставима с плацебо [39].

Через 24 нед, по данным исследования по изучению «дозы–ответы», наблюдалось улучшение эрекции у 56, 77 и 84% мужчин с ЭД из общей популяции, принимавших соответственно 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с 25% в группе плацебо [40]. Применение силденафила статистически значимо улучшило показатели ПЕФ, вопросы профиля сексуальных контактов SEP2 и SEP3, вопрос об общей удовлетворенности лечением (GAQ).

Эффективность силденафила выявлена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД. Среди пациентов с сахарным диабетом об улучшении эрекции сообщили 66,6% (согласно GAQ) и 63% — об успешных попытках совершить половой акт по сравнению с 28,6 и 33% соответственно в группе плацебо [41].

3.5.1.2. Тадалафил

Тадалафил разрешен для лечения ЭД в феврале 2003 г. Действие препарата начинается через 30 мин после приема, максимальная эффективность достигается спустя 2 ч. Действие продолжается в течение 36 ч [42] и не зависит от приема пищи. Для лечения ЭД одобрено применение препарата в дозе 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг, затем ее можно скорректировать в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 3.1. Побочные эффекты (см. табл. 3.2), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении. Частота отмены препарата из-за осложнений сопоставима с плацебо [43].

Данные предпродажных исследований показывают, что после 12 нед лечения в исследовании по изучению «дозы–ответы» улучшение эрекции наблюдалось у 67 и 81% мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо [43]. Тадалафил статистически значимо улучшил показатели ПЕФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением. Эти результаты подтвердились в постмаркетинговых исследованиях [44].

Применение тадалафила привело к улучшению эрекции в подгруппах пациентов, тяжело поддающихся лечению. Среди пациентов с сахарным диабетом 64% сообщили об улучшении эрекции (например, улучшение GAQ) по сравнению с 25% пациентов в контрольной группе, а также об изменении суммарного показателя ПЕФ-EF — 7,3 по сравнению с 0,1 в группе плацебо [45]. Тем не менее у больных с сахарным диабетом в целом наблюдается низкий ответ на прием тадалафила «по требованию», с увеличением частоты успешного проведения полового акта с 21,8% в группе плацебо до 45,4 и 49,9% в группе 10 и 20 мг соответственно [46].

3.5.1.3. Варденафил

Варденафил доступен с марта 2003 г. Препарат проявляет свое действие спустя 30 мин после приема, эффект ослабляется из-за приема тяжелой жирной пищи (> 57% жира). Дозы приема в режиме «по требованию» составляют 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза — 10 мг, затем ее корректируют в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами. Препарат *in vitro* в 10 раз эффективнее силденафила, однако это не подразумевает большую клиническую эффективность [47]. Фармакокинетические данные варденафила представлены в табл. 3.1. Побочные эффекты (см. табл. 3.2), как правило, незначительны и купируются сами при постоянном применении. Частота отмены препарата из-за осложнений сопоставима с плацебо [48].

После 12 нед лечения в рамках исследования по изучению «дозы–ответа» улучшение эрекции наблюдалось у 66, 76 и 80% мужчин, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% в группе плацебо [49]. Выявлено статистически значимое улучшение показателей ПЕФ, SEP2, SEP3 и GAQ, а также удовлетворенности лечением. Эффективность препарата подтвердилась в постмаркетинговых исследованиях [50].

Варденафил также привел к улучшению эрекции в подгруппах пациентов, тяжело поддающихся лечению. У пациентов с сахарным диабетом конечный показатель ПЕФ-EF составил 19 против 12,6 в группе плацебо [51]. Тем не менее у больных с сахарным диабетом в целом наблюдается низкий ответ на прием варденафила «по требованию», с увеличением частоты успешного проведения полового акта с 23% в группе плацебо до 49 и 54% в группах, принимавших 10 и 20 мг варденафила соответственно [51].

Недавно была выпущена новая форма варденафила в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ). Эта форма более удобна, чем таблетки, покрытые оболочкой, она может быть предпочтительной для пациентов. Всасывание препарата не зависит от приема пищи, а биодоступность может

превышать таковую для стандартных таблеток [52]. Эффективность варденафила ОДТ показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований, и она не отличается от показателей для стандартной формы [53–56].

3.5.1.4. Выбор между различными ингибиторами ФДЭ-5

На сегодняшний день нет данных двойных или тройных слепых многоцентровых исследований, сравнивающих эффективность или предпочтение пациентами силденафила, тадалафила и варденафила. Выбор препарата зависит от частоты половых актов (случайное применение или регулярная терапия; 3–4 раза в неделю) и личного восприятия препарата пациентом. Больные должны знать, какой эффект дает препарат, длительный или краткосрочный, а также возможные недостатки и способ его применения.

3.5.1.5. Применение ингибиторов ФДЭ-5 «по требованию» или постоянный прием

В исследованиях на животных показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 улучшает или в значительной степени предотвращает поражение интракавернозных структур, связанное с возрастом, сахарным диабетом или хирургической травмой [57–62]. При этом отсутствуют аналогичные клинические данные.

В рандомизированном исследовании (n=145) показано, что ежедневное назначение тадалафила приводит к статистически значимо более высоким показателям ПЕФ-ЕФ и большей частоте успешных попыток половых актов по сравнению с назначением тадалафила по требованию [63]. В двух крупных рандомизированных исследованиях, в ходе которых тадалафил назначали в дозе 5 и 10 мг ежедневно в течение 12 нед (n=268) [64] и 2,5 и 5 мг в течение 24 нед (n=286) [65], выявлено, что ежедневный прием переносился удовлетворительно и статистически значимо улучшал эректильную функцию. Однако варианта лечения «по требованию» в этих исследованиях предусмотрено не было. Оба исследования включали расширенную фазу у 234 пациентов в течение года и у 238 пациентов в течение 2 лет. Тадалафил, принимаемый по 5 мг 1 раз в сутки, хорошо переносился и был эффективен [66]. Поэтому терапию тадалафилом по 5 мг 1 раз в сутки можно считать альтернативой назначению тадалафила «по требованию» для лечения семейных пар, предпочитающих спонтанный, а не запланированный характер сексуальной жизни, либо предполагающих проводить частые половые акты, причем преимуществом считалась возможность избежать временной связи между приемом препарата и сексуальной активностью. Тем не менее в 1-летнем исследовании с открытой фазой и назначением 5 мг тадалафила после 4-недельного периода вымывания препарата выявлено, что после прекращения терапии у большинства пациентов (около 75%) эректильная функция не сохранялась.

В 2007 г. тадалафил в дозе 2,5 и 5 мг был одобрен к применению ЕМА для ежедневного приема при ЭД. Согласно ЕМА, при ожидаемом частом применении препарата (не менее 2 раз в неделю) может быть приемлемым режим ежедневной терапии в дозе 2,5 или 5 мг на основании выбора больного или решения врача. Для таких пациентов рекомендуется доза 5 мг 1 раз в сутки, принимаемая в одно и то же время. Дозу можно снизить до 2,5 мг в день при наличии побочных эффектов. При этом периодически следует оценивать необходимость непрерывного использования такой схемы дозирования тадалафила.

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании, проведенном в параллельных группах с участием 236 мужчин, страдающих ЭД легкой или средней степени тяжести, рандомизированно назначали варденафил по 10 мг 1 раз в сутки в сочетании с плацебо «по требованию» в течение 12 или 24 нед либо плацебо 1 раз в сутки в сочетании с варденафилом по 10 мг «по требованию» в течение 24 нед с последующим 4-недельным периодом вымывания [67]. Несмотря на положительные результаты доклинических исследований, выявлено, что при ЭД легкой или средней степени тяжести назначение варденафила по 10 мг 1 раз в сутки не обеспечивает устойчивого эффекта после прекращения лечения по сравнению с назначением «по требованию».

В других исследованиях (с открытым приемом, рандомизированных, с переходом между группами и ограниченным числом пациентов) показано, что длительное, но не в режиме «по требованию» применение тадалафила улучшает эндотелиальную функцию и обеспечивает сохранение эффективности после прекращения приема [68, 69]. Это было подтверждено еще в одном исследовании с длительным применением силденафила у мужчин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа [70].

Недавно в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором участвовали 298 мужчин, страдавших сахарным диабетом и ЭД, показано, что терапия тадалафилом по 2,5 и 5 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед эффективна и хорошо переносится. В ряде случаев у мужчин с диабетом эту схему лечения можно считать альтернативой схеме приема препарата «по требованию» [71].

Таблица 3.1. Основные ключевые фармакокинетические данные трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД*

Параметр	Силденафил, 100 мг	Тадалафил, 20 мг	Варденафил, 20 мг
C_{max} , мкг/л	560	378	18,7
T_{max} , ч	0,8—1	2	0,9
$T_{1/2}$, ч	2,6—3,7	17,5	3,9
AUC, мкг/л	1685	8066	56,8
Связывание белком, %	96%	94%	94%
Биодоступность, %	41%	Нет данных	15%

C_{max} – максимальная концентрация; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме
 $T_{1/2}$ – период полувыведения из плазмы; AUC (area under curve) – площадь под кривой изменения концентрации в сыворотке по времени.

* Составные натошак, максимальная рекомендуемая доза. Данные приводятся по рекомендациям ЕМЕА о свойствах продукта, с изменениями

Таблица 3.2. Основные ключевые фармакокинетические данные трех ингибиторов ФДЭ-5, применяемых для лечения ЭД*

Нежелательное явление, %	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
Головная боль	12,8	14,5	16
Приливы крови	10,4	4,1	12
Диспепсия	4,6	12,3	4
Заложенность носа	1,1	4,3	10
Головокружение	1,2	2,3	2
Нарушение зрения	1,9		< 2
Боли в спине		6,5	
Миалгия		5,7	

*Данные приводятся по рекомендациям ЕМЕА о свойствах продукта, с изменениями.

Силденафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/viagra/viagra.htm>

Тадалафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cialis/cialis.htm>

Варденафил: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/levitra/levitra.htm>

3.5.1.6. Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5

3.5.1.6.1. Безопасность для сердечно-сосудистой системы

Результаты клинических исследований и постмаркетинговые данные по силденафилу, тадалафилу и варденафилу показали отсутствие повышения частоты развития инфаркта миокарда на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5, в рамках как двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, так и исследований с открытым приемом либо при сравнении с прогнозируемыми показателями частоты в группах мужчин сопоставимого возраста.

У мужчин, страдающих стабильной стенокардией, ни один из ингибиторов ФДЭ-5 не оказывал нежелательного влияния на общее время выполнения физических нагрузок или продолжительность периода до ишемии [72, 73]. На самом деле они могут даже повышать толерантность к нагрузкам. Согласно имеющимся данным, силденафил не влияет на сократимость миокарда, сердечный выброс, потребление кислорода миокардом. Длительное использование или прием «по требованию» переносится хорошо, и профили его безопасности сходные.

3.5.1.6.2. Совместное применение нитратов и ФДЭ-5 строго противопоказано

Прием органических нитратов (например, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат) и других, используемых для лечения стенокардии, а также амилнитрита или амилнитрата («рекреационные средства») — абсолютное противопоказание к применению ингибиторов ФДЭ-5. Они приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически проявляющейся гипотензии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от используемых препаратов этих групп.

В случае развития за грудиной болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 от приема нитроглицерина следует воздержаться в течение не менее 24 ч, если был использован силденафил (и, ве-

роятно, также варденафил — его период полувыведения 4 ч), и не менее 48 ч, если был использован тадалафил (период полувыведения 17,5 ч).

Если у пациента на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 развивается стенокардия, вместо нитроглицерина до истечения соответствующего периода можно назначить другие препараты. Если после назначения ингибиторов ФДЭ-5 необходимо возобновить прием нитроглицерина, пациент должен получать его только по прошествии достаточного времени, как указано выше, и при тщательном медицинском наблюдении.

3.5.1.6.3. Антигипертензивные препараты

Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевые блокаторы, β -блокаторы и диуретики) может привести к небольшому снижению артериального давления, которое обычно незначительно. Как правило, профиль нежелательных явлений ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне применения антигипертензивных препаратов, даже если пациент применяет несколько из них.

3.5.1.6.4. Взаимодействие с α -блокаторами

Все ингибиторы ФДЭ-5 в той или иной степени взаимодействуют с α -блокаторами, что при определенных условиях может вызвать ортостатическую гипотензию.

- В инструкции по применению силденафила рекомендуется с осторожностью применять препарат в дозе 50 или 100 мг после приема α -блокаторов (особенно доксазозина). Гипотензия чаще всего развивается в течение 4 ч после приема α -блокаторов. Начальная доза составляет 25 мг.
- Одновременный прием варденафила следует проводить только при стабильном давлении на фоне альфа-блокаторов.
- Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается значительными клиническими проявлениями гипотензии [74].
- Не рекомендуется применять тадалафил совместно с доксазозином, но это не относится к тамсулозину в дозе 0,4 мг [75].

В исследованиях среди здоровых мужчин, ранее не принимавших α -блокаторы, выявлено более очевидное проявление этих взаимодействий. В связи с этим до начала комбинированной терапии необходимо, чтобы у пациента было стабильное давление на фоне альфа-блокаторов. Начальная доза ингибиторов ФДЭ-5 должна быть минимальной. Необходимы дополнительные исследования для выявления характера взаимодействия ингибиторов ФДЭ-5 и других α -блокаторов (например, алфуозина, 1 раз в день), или смешанных α -/ β -блокаторов (например, карведилол, лабеталол).

3.5.1.6.5. Коррекция дозы

Препараты-ингибиторы СУР3А также тормозят метаболическое разрушение ингибиторов ФДЭ-5. К ним относятся кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (ритонавир, саквинавир). Такие препараты могут повышать уровень ингибиторов ФДЭ-5 в крови, поэтому последние необходимо назначать в низких дозах.

Однако другие препараты, например рифампин, фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин, могут индуцировать СУР3А4 и увеличивать разрушение ингибиторов ФДЭ-5, поэтому требуются более высокие дозы последних. При тяжелых нарушениях функции почек и печени может потребоваться коррекция доз или соответствующее предупреждение.

3.5.1.7. Лечение при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5

Две основные причины неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 — неправильное использование препарата и его неэффективность. Тактика при неэффективности зависит от ее причины.

3.5.1.7.1. Проверить, чтобы все препараты были лицензированы

Существует весьма обширный «черный рынок» ингибиторов ФДЭ-5. Содержание активного вещества в составе этих препаратов значительно различается, и может оказаться важным то, каким образом и из какого источника пациент получил препарат.

3.5.1.7.2. Проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению

Основная причина неправильного применения препарата — недостаточное консультирование врачом. Основные способы неправильного применения препарата:

- неадекватное использование сексуальной стимуляции;
- неправильная доза;
- недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт.

Отсутствие адекватной сексуальной стимуляции. Действие ингибиторов ФДЭ-5 зависит от выделения оксида азота (NO) из парасимпатических нервных окончаний в половом члене. Обычно выделение NO вызывает сексуальная стимуляция, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты действовать не могут.

Максимальные концентрации в плазме ингибиторов ФДЭ-5 для приема внутрь достигаются с различными интервалами [76, 77]. Хотя фармакологическая активность наблюдается при уровнях в плазме, значительно ниже максимальной концентрации, некоторое время после приема препарата внутрь он не действует. Несмотря на то что действие всех трех препаратов у некоторых пациентов может начинаться в течение 30 мин после приема внутрь, большинству мужчин для достижения максимального эффекта требуется больше времени — не менее 60 мин при приеме силденафила и варденафила и до 2 ч после приема тадалафила [78–80].

Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи, в то время как варденафила — при приеме жирной пищи [81]. Всасывание тадалафила зависит от пищи меньше при условии, что между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт прошло достаточно времени [77].

Иногда после приема препарата до попытки совершить половой акт проходит слишком много времени. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 ч, что означает обеспечение нормального окна эффективности после приема препаратов около 6–8 ч, хотя также хорошо изучен ответ и после этого времени. Период полувыведения тадалафила больше — около 17,5 ч, поэтому окно эффективности оказывается значительно большим — около 36 ч.

По финансовым причинам некоторые врачи могут назначать только минимальные дозы препаратов. Важно убедиться в том, что пациент адекватно пробовал воспользоваться максимальной дозой препарата. Под адекватной попыткой понимается не менее 6 приемов данного препарата [82].

Данные неконтролируемых исследований свидетельствуют, что обучение пациентов способствует достижению эффекта даже при исходно неудачных попытках применения ингибиторов ФДЭ-5. После разъяснения пациенту важности адекватных доз, сроков и сексуальной стимуляции эректильная функция после назначения соответствующего ингибитора ФДЭ-5 может быть лучше [83–85].

В одном исследовании [84], кроме того, на фоне сохраняющейся неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 была проведена вторичная корректировка. Пациентам, принимавшим тадалафил, рекомендовали выждать 2 ч между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт. Пациентам, принимавшим варденафил, рекомендовали применять препарат только натощак. В обеих группах пациентов при неэффективности препаратов проводили дальнейшее консультирование. Пациентов, принимающих силденафил, в это исследование не включали.

3.5.1.7.3. Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5

Если пациент принимает адекватную дозу препарата правильно и сохраняется неадекватный ответ, возможен ряд изменений, которые позволят повысить эффективность препарата, хотя данные в пользу их проведения ограничены.

ЭД обычно оказывается проявлением какого-либо заболевания, например сахарного диабета, гипертонии или дислипидемии. Есть данные о том, что при гипогонадизме нормализация уровня тестостерона может улучшить ответ на ингибитор ФДЭ-5 [86]. Модификация других факторов риска также может улучшить эректильную функцию, как указывалось в разделе 3.2.

В рандомизированном исследовании показано, что варденафил может быть эффективным на фоне неэффективности силденафила [87], но из-за плохого дизайна исследования считается, что эти результаты переоценивают преимущества смены ингибиторов ФДЭ-5. Однако в рандомизированном открытом исследовании с переходом между группами силденафила и тадалафила выявлено, что в некоторых случаях эффективность одного из ингибиторов ФДЭ-5 оказывается выше [88]. По шкале ПЕФ-ЕФ у 17% пациентов эффективность тадалафила оказалась выше (примерно на 5 баллов), чем у силденафила, в то время как у 14% пациентов силденафил был эффективнее тадалафила.

Хотя эти различия могут быть обусловлены изменчивостью фармакокинетики препаратов, они говорят о возможности того, что, несмотря на идентичный механизм действия, переход с одного ингибитора ФДЭ-5 на другой может оказаться эффективным.

В двух нерандомизированных исследованиях показано, что ежедневный прием ингибиторов ФДЭ-5 может обеспечить результат в некоторых случаях неэффективности нерегулярного приема. В одном исследовании [89] у некоторых мужчин был эффективен регулярный прием варденафила или тадалафила, в то время как в другом [84] у ряда мужчин, у которых не наблюдалось эффекта при нерегулярном приеме ингибиторов ФДЭ-5, результат был получен при ежедневном приеме тадалафила.

К настоящему времени не проводилось рандомизированных исследований для подтверждения этой рекомендации. Хотя тадалафил рекомендован для ежедневного приема в дозах 2,5 и 5 мг, ни силденафил, ни варденафил не назначаются с такой схемой приема.

Если лекарственная терапия неэффективна, пациенту следует предложить альтернативную терапию с интракавернозными инъекциями препаратов или использованием вакуумных эрективных устройств.

3.5.2. Вакуумные устройства для эрекции

Вакуумные устройства для эрекции обеспечивают пассивное заполнение пещеристых тел при одновременном размещении сдавливающего кольца на основании пениса для задержки крови в пещеристых телах. Достижимые при этом эрекции нефизиологичны, поскольку не используются физиологические механизмы развития эрекции. Эффективность в отношении эрекций, достаточных для совершения полового акта, достигает 90%, независимо от причины ЭД, а частота достижений удовлетворения — 27–94% [90]. Отмечено, что при мотивации, заинтересованности и понимании партнерши пара достигает наиболее высоких показателей удовлетворенности. Спустя 2 года доля пациентов, применяющих вакуумные устройства, снижается до 50–64% [91]. Большинство мужчин отказываются от их применения в течение 3 мес.

Из побочных явлений чаще всего отмечаются боли, затруднение эякуляции, петехии, кровоподтеки, снижение чувствительности, появляющиеся менее чем у 30% пациентов [92]. Серьезные нежелательные явления (некроз кожи) можно предотвратить, если пациент снимает сдавливающее кольцо в течение 30 мин. Устройства для вакуумной констрикции противопоказаны на фоне нарушений свертывания крови или при терапии антикоагулянтами.

Вакуумные эрективные устройства являются методом выбора у хорошо обученных пациентов старшего возраста, совершающих половые акты редко и страдающих сопутствующими заболеваниями, при которых требуется применять неинвазивные и нелекарственные методы лечения ЭД [90].

3.5.3. Ударно-волновая терапия

Недавно в качестве нового метода лечения ЭД была предложена низкоинтенсивная ударно-волновая терапия [93]. В первом рандомизированном двойном слепом исследовании с плацебо-терапией показано положительное краткосрочное клиническое и физиологическое влияние на эрективную функцию мужчин, у которых эффективны пероральные ингибиторы ФДЭ-5 [94]. Кроме того, получены предварительные данные, свидетельствующие об улучшении гемодинамики в половом члене и эндотелиальной функции, а также показателей домена PEF-EF у пациентов с тяжелой ЭД, у которых неэффективны ингибиторы ФДЭ-5 [95]. Эффективность и хорошая переносимость этого метода наряду с потенциальными реабилитационными показателями делает его привлекательным для лечения мужчин с ЭД. Тем не менее к настоящему времени клинические данные ограничены и нельзя дать четких рекомендаций. Данные по механизму действия этого метода по-прежнему отсутствуют. В модели крыс с сахарным диабетом низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия позволяла улучшить течение сахарного диабета, связанного с ЭД, путем регенерации нервов, выделяющих нейрональную NO-синтазу, эндотелия и гладкомышечных клеток в половом члене. Эти положительные эффекты считаются опосредованными эндогенными мезенхимальными стволовыми клетками [96].

3.6. Терапия 2-й линии

При неэффективности пероральных препаратов могут применяться интракавернозные инъекции. Частота их эффективности высокая (85%) [97,98]. Интракавернозное введение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД, впервые использованным более 20 лет назад [103].

3.6.1. Интракавернозные инъекции

3.6.1.1. Алпростадил

Алпростадил (КаверджектТМ, Эдекс/ВиридалТМ) — первое и единственное средство, одобренное для интракавернозного лечения ЭД [99]. В качестве монотерапии для интракавернозного введения он наиболее эффективен в дозах 5–40 мкг, хотя доза 40 мкг зарегистрирована не во всех странах

Европы. Эрекция возникает спустя 5–15 мин и длится в зависимости от принятой дозы препарата. Пациенту потребуется программа обучения (1 или 2 визита) для того, чтобы научиться правильно вводить препарат. В случае отсутствия необходимых навыков данной технике можно обучить партнершу пациента. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и снимает опасение проколоть половой член.

Эффективность интракавернозного введения аллпростадилла составляет 70% среди общего числа пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при сахарном диабете или сердечно-сосудистых заболеваниях). Сексуальная активность после инъекции была у 94% пациентов, а показатель удовлетворенности составил 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнерш [100–102].

Осложнения при интракавернозных инъекциях аллпростадилла включают боль в половом члене (50% пациентов отмечают боль, но только после 11% инъекций), продолжительную эрекцию (5%), приапизм (1%) и фиброз (2%) [103]. Боль обычно купируется спонтанно при длительном применении. Ее можно купировать применением бикарбоната натрия или местным анестетиком [104, 105]. При кавернозном фиброзе (связанном с небольшими гематомами) необходимо прекратить применение препарата на несколько месяцев. Фиброз белочной оболочки свидетельствует о раннем начале болезни Пейрони и может потребовать отказа от терапии. Системные побочные эффекты встречаются редко. Наиболее часто возникает небольшая гипотензия, особенно при приеме больших доз.

Применение препарата противопоказано при повышенной чувствительности к аллпростадилу в анамнезе, риске возникновения приапизма и нарушении свертываемости.

Несмотря на хорошую эффективность, интракавернозная фармакотерапия связана с высокой частотой прекращения применения и ограниченной комплаентностью. Показатели отказа от препарата составляют 41–68% [106–108], большинство пациентов прекращали его применять в первые 2–3 мес. В сравнительном исследовании при монотерапии аллпростадиллом показаны наиболее низкие показатели отказа от применения (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями препаратов (37,6%), причем после первых месяцев терапии частота применения препарата снижалась на 10% в год. Причины прекращения включали желание пациента постоянно применять терапию одного вида (29%), отсутствие подходящего партнера (26%), низкую эффективность (23%) (особенно среди пациентов, рано отказавшихся от применения), страх перед иглой (23%), страх осложнений (22%) и недостаток спонтанности (21%). Подробное консультирование пациентов во время обучения в кабинете врача, а также тщательное последующее наблюдение играют важную роль в оценке отказа от интракавернозных инъекций [109].

На сегодняшний день интракавернозная фармакотерапия считается терапией 2-й линии. При неэффективности пероральных препаратов можно предлагать интракавернозные инъекции с частотой эффективности, достигающей 85%. Большинство пациентов, длительно применяющих инъекции, могут начать использовать силденафил независимо от лежащей в основе патофизиологии [110–112]. Однако почти 1/3 пациентов, использующих интракавернозные инъекции в течение длительного периода, у которых также эффективен силденафил, предпочли продолжать интракавернозные инъекции.

3.6.1.2. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия позволяет пациенту воспользоваться преимуществами разных механизмов действия препаратов, а также уменьшить побочные эффекты за счет снижения дозы каждого препарата.

- Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время используется только в комбинированной терапии из-за высокой частоты побочных эффектов при монотерапии.
- Фентоламин используется в комбинированной терапии для усиления эффективности. При монотерапии его эффективность при лечении ЭД низкая.
- В литературе ограничены данные в поддержку использования других препаратов, таких как вазоактивные интестинальные пептиды, донаторы NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов, моксилилит или пептид, связанный с геном кальцитонина, обычно сочетаемые с основными препаратами [114, 115]. Большинство комбинаций не стандартизированы, и во многих странах мира эти препараты имеют ограниченную доступность.
- Папаверин (7,5–45 мг) в сочетании с фентоламином (0,25–1,5 мг) и папаверин (8–16 мг) в сочетании с фентоламином (0,2–0,4 мг) плюс аллпростадил (10–20 мкг) широко используются с хорошими показателями эффективности, хотя они не являются лицензированными препаратами для лечения ЭД [116–118]. Тройное сочетание папаверина, фентоламина и аллпростадилла дает наиболее высокие показатели эффективности, достигающие 92%. Эта комбинация имеет схожие побочные эффекты, что и монотерапия аллпростадиллом, но благодаря низким дозам пос-

ледного отмечается более низкая частота болей в половом члене. Однако по сравнению с использованием папаверина чаще развивается фиброз (5–10% в зависимости от объема общей дозы). Кроме того, при использовании папаверина описано легкая гепатотоксичность [119].

Несмотря на высокую эффективность, у 5–10% пациентов комбинации интракавернозных инъекций неэффективны. Комбинация силденафила с интракавернозной инъекцией тройной схемы может быть эффективной не менее чем у 31% пациентов, у которых нет ответа при применении только тройной схемы [120]. Тем не менее комбинированная терапия вызывает побочные эффекты у 33% пациентов, в том числе головокружение у 20% больных. Эту стратегию следует применять только у тщательно отобранной группы пациентов, прежде чем переходить к имплантации пенильных протезов.

3.6.1.3. Внутриуретральное введение алпростадила

Для лечения ЭД зарегистрирована специфическая лекарственная форма алпростадила (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSE™) [121]. Наличие сосудов между уретрой и пещеристыми телами позволяет препарату распространяться между этими структурами [121]. Эрекции, достаточные для совершения полового акта, развиваются у 30–65,9% пациентов. В клинической практике применяются только более высокие дозы (500 и 1000 мкг), причем стабильность улучшения эрекции была низкой [121–123]. Эффективность может повышаться при установке на основание полового члена сдавливающего кольца (ACTISTM) [123, 124].

Наиболее частые нежелательные явления включают локальную боль (29–41%) и головокружение с возможной гипотензией (1,9–14%). Фиброз полового члена и приапизм развиваются очень редко (менее чем в 1% случаев). Со способом введения препарата связаны такие нежелательные явления, как кровотечение из уретры (5%) и инфекции мочевых путей (0,2%).

Эффективность этого метода значительно ниже, чем интракавернозной фармакотерапии [125]. Внутриуретральное введение препаратов — терапия 2-й линии, которая может быть альтернативой интракавернозным инъекциям в случаях, если пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

3.7. Терапия 3-й линии (имплантация пенильных протезов)

При неэффективности фармакотерапии или в случае предпочтения пациентом решения проблемы на длительный срок рассматривается хирургическая имплантация пенильных протезов. Существует два типа протезов: гибкие (полужесткие) и надувные (двух- или трехкомпонентные) [126–129].

Большинство пациентов предпочитают трехкомпонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции. Трехкомпонентные наполняемые протезы включают отдельный резервуар, устанавливаемый в брюшную полость. Они обеспечивают наилучшую ригидность и расслабленное состояние, поскольку позволяют наполнить все части кавернозных тел. Тем не менее двухкомпонентные надувные протезы могут быть надежным вариантом у пациентов, не желающих осложнений высокого риска, связанных с установкой резервуара. Полужесткий протез позволяет получить ригидный половой член, который можно вручную расположить в эрегированном состоянии или состоянии покоя [126–129].

Существует два основных доступа для имплантации пенильных протезов: пено-скротальный и инфрапубикальный [126–129]. Пено-скротальный доступ обеспечивает хорошую визуализацию, позволяет при необходимости подойти к проксимальной части ножек полового члена, избегая повреждения дорсальных нервов, с возможностью установки помпы под контролем зрения. Тем не менее при этом доступе резервуар устанавливается в позадилоное пространство вслепую, что может быть затруднительным у больных, у которых в анамнезе были объемные операции на органах малого таза (преимущественно радикальная цистэктомия). Инфрапубикальный доступ дает преимущество установки резервуара под контролем зрения, однако имплантация помпы может быть затруднительной, с более высоким риском повреждения дорсальных нервов. Повторные операции дают менее удовлетворительные результаты и технически они более сложны.

3.7.1. Эффективность и удовлетворенность

Имплантация пенильных протезов дает одни из наиболее высоких показателей удовлетворенности (92–100% пациентов и 91–95% партнерш) среди всех методов лечения ЭД при правильном консультировании [130–137]. Mulhall и соавт. использовали опросник IIEF и индекс удовлетворенности лечением эректильной дисфункции (Erectile Dysfunction Index for Treatment Satisfaction, EDITS) с 3-месячными интервалами после имплантации надувных протезов. Показатели IIEF и EDITS улучшались до 9–12 мес после операции, с последующей стабилизацией. Все параметры, включая эрекцию, эякуляцию, оргазм и общую удовлетворенность половыми отношениями, через 1 год после операции были выше по сравнению с исходным уровнем. Однако через 3 мес после имплантации

результаты были менее удовлетворительными, свидетельствуя о том, что для достижения хорошей удовлетворенности через 9–12 мес важно проводить послеоперационное консультирование [134].

В многоцентровом исследовании трехкомпонентных надувных протезов AMS 700CX с медианой наблюдения до 48 мес 79% пациентов пользовались протезами не менее 2 раз в месяц, а 88% рекомендовали бы имплантацию своим друзьям и родственникам [135]. В другом многоцентровом исследовании с длительностью наблюдения 59 мес 92,5% больных почти через 5 лет после операции жили половой жизнью в среднем 1,7 раза в неделю, с прекрасными показателями удовлетворенности как самих больных, так и их партнерш [132].

Все чаще наличие у пациентов с благоприятным прогнозом после РПЭ недержания мочи и сексуальной дисфункции (обычно ЭД и нарушения оргазма) заставляет врачей проводить лечение этих осложнений. После клинической и диагностической оценки тяжести нежелательных явлений, а также в зависимости от предпочтений больного проводится комбинированная операция с имплантацией пенильных протезов и мужского слинга или искусственного мочевого сфинктера. Комбинированный подход обладает доказанной эффективностью с хорошими отдаленными результатами [138].

3.7.2. Осложнения

При имплантации протеза полового члена осложнения бывают двух видов: механические нарушения и инфекция. В результате технических модификаций наиболее часто используемых трехкомпонентных протезов (AMS 700CX/CXM™ и Coloplast Alpha ITM) механические повреждения протезов в течение 5 лет встречаются в 5% случаев [135, 139]. Аккуратная хирургическая техника и адекватная антибиотикопрофилактика против грамположительных и грамотрицательных бактерий позволяют снизить риск развития инфекции при первичной имплантации до 2–3% у больных группы низкого риска. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1–2% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики (AMS Inhibizone™), или протезов с гидрофильным покрытием (Coloplast Titan™) [140–143].

Группа более высокого риска включает пациентов, которым проводят повторные операции, больных с нарушением иммунитета (иммуносупрессией, сахарным диабетом, повреждением спинного мозга) или с фиброзом кавернозных тел [126–129]. Хотя сахарный диабет считается основным фактором риска развития инфекции, данные литературы этого не подтверждают [126–129]. Частота развития инфекций, так же как и эрозий, значительно выше у пациентов с повреждением спинного мозга (9%) [126–129]. При инфекции необходимо удалить протезы и провести антибиотикотерапию. В качестве альтернативы описано удаление протезов с одновременной имплантацией новых протезов после обильного промывания лекарственными растворами, с эффективностью > 80% [144, 145]. В большинстве случаев ревизию проводят при механических нарушениях или сочетании эрозии и инфекции. У 93% больных при ревизии достигаются хорошие функциональные результаты.

3.7.3. Выводы

Имплантация пенильных протезов остается привлекательным методом лечения для пациентов, у которых неэффективны более консервативные методы. Получено достаточно данных, чтобы можно было рекомендовать этот подход при неэффективности менее инвазивных методов из-за его высокой эффективности, безопасности и показателей удовлетворенности.

3.8. Клинические рекомендации по лечению ЭД

Рекомендации	УД
Перед лечением ЭД или одновременно с ним необходимо модифицировать образы жизни и факторы риска	1a
После РПЭ необходимо как можно раньше начать терапию, направленную на улучшение эрекции	1b
Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, это нарушение следует лечить в первую очередь	1b
Ингибиторы ФДЭ-5 — терапия 1-й линии	1a
Неадекватное/неправильное назначение лечения и плохая информированность пациента остаются основными причинами неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	3
У пациентов при стабильных партнерских отношениях можно использовать вакуумные эректильные устройства	4
Интракавернозные инъекции — терапия 2-й линии	1b
Имплантация пенильных протезов — терапия 3-й линии	4

3.9. Литература

1. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 2004 Jun;1(1):49-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422983>
2. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, et al. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug;56(2):302-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
3. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, et al. Sexual Medicine Society Nutraceutical Committee. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I. *Urol Clin North Am* 2004 May;31(2):249-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123405>
4. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, et al; Sexual Medicine Society Nutraceutical Committee. Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part II. *Urol Clin North Am* 2004 May;31(2):259-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123406>
5. Gupta BP, Murad MH, Clifton MM, et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011 Nov;171(20):1797-803.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911624>
6. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun;291(24):2978-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
7. Guay AT. Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management. *J Androl* 2003 Nov-Dec;24(6 Suppl):S59-S62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581497>
8. Maio G, Saraeb S, Marchiori A. Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study. *J Sex Med* 2010 Jun;7(6):2201-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367777>
9. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012 Aug;62(2):273-86
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575910>
10. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nervesparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. *J Urol* 1997 Oct;158(4):1408-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
11. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int* 2007 Dec;100(6):1317-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850385>
12. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, et al. Early use of vacuum constriction device following radical prostatectomy facilitates early sexual activity and potentially earlier return of erectile function. *Int J Impot Res* 2006 Jan-Feb;18(1):77-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107868>
13. Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, et al. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology* 2007 Sep;70(30):539-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686509>
14. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):418-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749850>
15. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, et al. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008 Apr;101(7):833-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190627>
16. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, et al. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1453-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629382>
17. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 4):771-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713808>

18. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al, Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Int J Impot Res* 2008 Sep- Oct;20(5):479-86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>
19. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008 May;101(10): 1279-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>
20. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004 May;63(5): 960-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134989>
21. McCullough AR, Levine LA, Padma-Nathan H. Return of nocturnal erections and erectile function after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy in men treated nightly with sildenafil citrate: subanalysis of a longitudinal randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2008 Feb;5(2):476-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086170>
22. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1036-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311032>
23. Brock G, Nehra A, Lipschultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1278-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501741>
24. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):2067-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879836>
25. Montorsi F, Brock G, Lee J, et al. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008 Oct;54(4): 924-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
26. McCullough AR, Hellstrom WG, Wang R, et al. Recovery of erectile function after nerve sparing radical prostatectomy and penile rehabilitation with nightly intraurethral alprostadil versus sildenafil citrate. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2451-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403617>
27. Mulhall JP, Bella AJ, Briganti A, et al. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient. *J Sex Med* 2010 Apr;7(4 Pt 2):1687-98.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20388165>
28. Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy. *Disabil Rehabil* 2010;32(14):1204-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156044>
29. Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 2):S51-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985898>
30. Greenstein A, Mabjeesh NJ, Sofer M, et al. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005 Feb;173(2):530-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643239>
31. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008 Feb 6;100(3):170-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18230794>
32. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol* 2013 Jan;189(1 Suppl):S26-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234627>
33. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):279-88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
34. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):309-19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>

35. Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, et al. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1284-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501742>
36. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):269-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580>
37. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 Jun;342(24):1802-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004>
38. Moncada I, Jara J, Subirá D, et al. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004 Sep;46(3):357-60;discussion 360-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108>
39. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999 Jun;57(6): 967-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400408>
40. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 Feb;167(2 Pt 2):1197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
41. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003 Feb;26(2): 279-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547849>
42. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003 Jul;62(1): 121-5;discussion 125-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837435>
43. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt 1):1332-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
44. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004 Mar;45(3):339-44;discussion 344-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036680>
45. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002 Dec;25(12):2159-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453954>
46. Fonseca V, Seftel A, Denne J, et al. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004 Nov;47(11): 1914-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599697>
47. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res* 2001 Aug;13(4):230-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494080>
48. Keating GM, Scott LJ. Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 2003;63(23): 2673-703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636086>
49. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res* 2001 Aug;13(4):192-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494074>
50. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, et al. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004 Jul;46(1):73-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183550>
51. Goldstein I, Young JM, Fischer J, et al; Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicentre double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003 Mar;26(3):777-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610037>
52. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, et al. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials. *Clin Drug Investig* 2011;31(1):27-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925442>
53. Debruyne FM, Gittelman M, Sperling H, et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med* 2011 Oct;8(10):2912-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883954>

54. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, et al. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med* 2011 Jan;8(1):261-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807322>
55. Gittelman M, McMahon CG, Rodríguez-Rivera JA, et al. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2010 Apr;64(5):594-603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456213>
56. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, et al. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 Apr;7(4 Pt 1):1497-507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233275>
57. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, et al. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl* 2005 Oct;28(5):260-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128985>
58. Kovanecz I, Rambhatia A, Ferrini MG, et al. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008 Jan;101(2): 203-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043>
59. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, et al. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006 Aug;68(2): 429-35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479>
60. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med* 2006 May;3(3):419-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467>
61. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod* 2007 May;76(5):915-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493>
62. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxation in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005 Jan;47(1):87-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254>
63. McMahon C. Comparison of efficacy, safety and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2005 May;2(3):415-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422874>
64. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):351-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766116>
65. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, et al. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Int J Impot Res* 2006;19(1):95-103.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16871272>
66. Porst H, Rajfer J, Casabé A, et al. Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008 Sep;5(9):2160-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557812>
67. Zumbé J, Porst H, Sommer F, et al. Comparable efficacy of once-daily versus on-demand vardenafil in men with mild-to-moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. *Eur Urol* 2008 Jul;54(1):204-10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395326>
68. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005 Feb;47(2):214-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661417>
69. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, et al. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007 Mar-Apr;19(2):200-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943794>
70. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008 Jan;25(1):37-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199130>
71. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, et al. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008 Feb;25(2):138-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290855>

72. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004 Apr;27(4 Suppl 1):I20-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115192>
73. Thadani U, Smith W, Nash S, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Dec;40(11):2006-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475462>
74. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, et al. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004 Nov;64(5):998-1003;discussion 1003-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533493>
75. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1): 1935-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759>
76. Nichols DJ, Muirhead GJ, Harness JA. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(Suppl 1):5S-12S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879254>
77. Forgue ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006 Mar;61(3):280-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487221>
78. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, et al. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003 Sep;62(3): 400-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946731>
79. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, et al. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled, at-home study. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):193-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422974>
80. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, et al; Vardenafil Study Group. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):168-78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422971>
81. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, et al. Effect of high-fat breakfast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2003 Mar;43(3):260-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638394>
82. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002 Sep;60(2 Suppl 2):28-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414331>
83. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, et al. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol* 2005 Apr;47(4):518-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774252>
84. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, et al. Treatment strategy for 'non-responders' to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006 Jul;50(1):126-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
85. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J, et al. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol* 2006 Jul;50(1):134-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527391>
86. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006 Nov;50(5):940-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16979814>
87. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, et al; Patient Response with Vardenafil in Sildenafil Non- Responders (PROVEN) Study Group. Erectile response with vardenafil in sildenafil nonresponders: a multicentre, double-blind, 12-week, flexible-dose, placebo-controlled erectile dysfunction clinical trial. *BJU Int* 2004 Dec;94(9):1301-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610110>

88. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naive to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU Int* 2007 Jul;100(1):122-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552960>
89. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *J Sex Med* 2004 Nov;1(3):292-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422959>
90. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):335-41, ix-x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585>
91. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993 Feb;149(2): 290-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404>
92. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997;15(1):78-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9066099>
93. Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction. *Eur Urol* 2010 Aug;58(2):243-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451317>
94. Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, Gruenwald I. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study. *J Urol* 2012 May;187(5):1769-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425129>
95. Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy. *J Sex Med* 2012 Jan;9(1):259-64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008059>
96. Qiu X, Lin G, Xin Z, et al. Effects of Low-Energy Shockwave Therapy on the Erectile Function and Tissue of a Diabetic Rat Model. *J Sex Med* 2013 Mar;10(3):738-46. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253086>
97. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, et al. Intracavernous alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000 Apr;55(4):477-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>
98. Coombs PG, Heck M, Guhring P, et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012 Dec;110(11):1787-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564343>
99. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2):343-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402586>
100. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 1996 Apr;334(14):873-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596569>
101. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996 Mar;155(3):802-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583582>
102. Heaton JB, Lording D, Liu SN, et al. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001 Dec;13(6):317-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918246>
103. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, et al. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990 Jun;143(6):1138-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174>
104. Kattan S. Double-blind randomized crossover study comparing intracorporeal prostaglandin E1 with combination of prostaglandin E1 and lidocaine in the treatment of organic impotence. *Urology* 1995 Jun;45(6):1032-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771004>
105. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol* 1993 May;149(5 Pt 2):1299-300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386779>

106. Flynn RJ, Williams G. Long-term follow-up of patients with erectile dysfunction commenced on self injection with intracavernosal papaverine with or without phentolamine. *Br J Urol* 1996 Oct;78(4): 628-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944522>
107. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, et al. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997 Jun;49(6):932-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703>
108. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, et al. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol* 1997 May;157(5):1681-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505>
109. Vardi Y, Sprecher E, Gruenwald I. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000 Feb;163(2):467-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647656>
110. Montorsi F, Althof SE, Sweeney M, et al. Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2003 Dec;15(6):444-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671665>
111. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 2004 Mar;63(3):532-7;discussion 538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028452>
112. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, et al. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol* 2000 Oct;164(4):1197-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992365>
113. Buvat J, Lemaire A, Ratajczyk J. Acceptance, efficacy and preference of sildenafil in patients on long term auto-intracavernosal therapy: a study with follow-up at one year. *Int J Impot Res* 2002 Dec;14(6): 483-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494282>
114. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, et al. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy. *J Urol* 1997 Nov;158(5):1752-8;discussion 1758-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334594>
115. Buvat J, Costa P, Morlier D, et al. Double-blind multicentre study comparing alprostadil alphacyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol* 1998 Jan;159(1):116-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450>
116. Bechara A, Casabé A, Chélig G, et al. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol* 1997 Jun;157(6):2132-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146599>
117. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991 Dec;146(6):1564-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719248>
118. McMahon CG. A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence. *Int J Impot Res* 1991;3:113-21.
Levine SB, Althof SE, Turner LA, et al. Side effects of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989 Jan;141(1):54-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2908954>
119. McMahon CG, Samali R, Johnson H. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999 Dec;162(6): 1992-7;discussion 1997-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569554>
120. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997 Jan;336(1):1-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933>
121. Fulgham PE, Cochran JS, Denman JL, et al. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2041-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817319>
122. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, et al. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology* 2001 Aug;58(2):262-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714>
123. Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature. *Drugs* 2012 Dec;72(17):2243-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170913>

124. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, et al. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000 Jan;55(4):109-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10654905>
125. Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004, Jul;1(1):98-109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422990>
126. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001 May;28(2): 355-61, x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587>
127. Montague DK. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011 May;38(2):217-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21621088>
128. Martinez-Salamanca JI, Mueller A, Moncada I, et al. Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: a state of the art review. *J Sex Med* 2011 Jul;8(7):1880-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492405>
129. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *J Urol* 1997 May;157(5):1687-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112506>
130. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, et al. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998 Dec;52(6):1106-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836564>
131. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi- institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000 Jan;37(1):50-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671785>
132. Lux M, Reyes-Vallejo L, Morgentaler A, et al. Outcomes and satisfaction rates for the redesigned 2-piece penile prosthesis. *J Urol* 2007 Jan;177(1):262-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162061>
133. Mulhall JB, Ahmed A, Branch J, et al. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1429-33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629377>
134. Carson CC, Mulcahy JJ, Govier FE. Efficacy, safety and patient satisfaction outcomes of the AMS 700CX inflatable penile prosthesis: results of a long-term multicenter study. AMS 700CX Study Group. *J Urol* 2000 Aug;164(2):376-80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893589>
135. Natali A, Olianias R, Fisch M. Penile implantation in Europe: successes and complications with 253 implants in Italy and Germany. *J Sex Med* 2008 Jun;5(6):1503-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410306>
136. Bernal RM, Henry GD. Contemporary patient satisfaction rates for three-piece inflatable penile prostheses. *Adv Urol* 2012;2012:707321.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22899909>
137. Lee D, Westney OL, Wang R. Combination surgery for erectile dysfunction and male incontinence. *Curr Urol Rep* 2011 Dec;12(6):461-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21956147>
138. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):715-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350>
139. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004 Apr;171(4):1611-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017233>
140. Wolter CE, Hellstrom WJ. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):221-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429621>
141. Carson CC 3rd, Mulcahy JJ, Harsch MR. Long-term infection outcomes after original antibiotic impregnated inflatable penile prosthesis implants: up to 7.7 years of follow-up. *J Urol* 2011 Feb;185(2):614-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168870>
142. Serefoglu EC, Mandava SH, Gokce A, et al. Long-Term Revision Rate due to Infection in Hydrophilic-Coated Inflatable Penile Prostheses: 11-Year Follow-up. *J Sex Med* 2012 Aug;9(8):2182-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759917>

143. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. J Urol 2000 Feb; 163(2):481-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660>
144. Henry GD, Donatucci CF, Connors W, et al. An outcomes analysis of over 200 revision surgeries for penile prosthesis implantation: a multicenter study. J Sex Med 2012 Jan;9(1):309-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22082149>

4. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ

4.1. Введение

Хотя преждевременная эякуляция (ПЭ) является очень распространенным нарушением мужской сексуальной функции, ее механизм изучен слабо. Нередко пациенты не желают обсуждать симптомы, а многие специалисты не знают эффективных мер терапии. В результате может быть установлен неверный диагноз и назначено неправильное лечение [1].

В настоящих рекомендациях приводится анализ, основанный на доказательствах [2], опубликованных данных по определению, клинической оценке и лечению. Эти рекомендации должны помочь специалистам в диагностике и лечении ПЭ.

4.2. Определение ПЭ

4.2.1. Обзор

Ранее существовало два официальных определения ПЭ, причем ни одно из них не было общепринятым.

- В Диагностико-статистическом руководстве по психическим расстройствам (4-я исправленная версия — DSM-IV-TR) дается такое определение ПЭ: «постоянная или повторяющаяся эякуляция с минимальной сексуальной стимуляцией до, во время или через короткий промежуток времени после вагинального проникновения либо ранее желаемого момента. Специалист должен принять во внимание факторы, влияющие на продолжительность фазы возбуждения, такие как возраст, новый сексуальный партнер или обстановка, частота сексуальных контактов за последнее время» [3].
- В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения ПЭ определяется как «неспособность отсрочить момент эякуляции для достаточного удовлетворения половым актом обоими партнерами, которая проявляется в том, что эякуляция происходит перед половым актом или очень быстро после его начала (если требуется временной промежуток, — до или через 15 с после начала полового акта), или эякуляция происходит при отсутствии эрекции, достаточной для совершения полового акта. Причем длительное воздержание от сексуальных отношений не является причиной данной проблемы» [4].

Недавно было предложено еще два определения.

- На Второй международной консультации по сексуальной дисфункции и ЭД ПЭ определяется как эякуляция с минимальной стимуляцией и происходящая ранее желаемого момента, до или очень быстро после вагинального проникновения, не поддающаяся контролю, в результате чего возникают беспокойство и стресс [5].
- Международное общество сексуальной медицины (ISSM) приняло полностью новое определение ПЭ, являющееся первым научно обоснованным: «преждевременная эякуляция – это нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся эякуляцией, которая всегда или почти всегда происходит до либо приблизительно через 1 мин после вагинальной пенетрации, и неспособность отсрочить эякуляцию при каждом или почти каждом вагинальном проникновении, а также негативными последствиями для самого пациента, такими как стресс, беспокойство и/или уход от сексуальных отношений». Необходимо отметить, что это определение распространяется на мужчин с первичной ПЭ, имеющих сексуальные отношения с вагинальным проникновением, поскольку объективных данных для разработки научно обоснованного определения приобретенной ПЭ недостаточно [6].

Во всех четырех определениях учитываются время до эякуляции, неспособность контролировать или отсрочить эякуляцию либо негативные последствия ПЭ (беспокойство/подавленность). Тем не менее основной темой дискуссий является отрезок времени до эякуляции, который обычно называется «время интравагинальной задержки семяизвержения» (intravaginal ejaculatory latency time — IELT). В очередных выпусках DSM-V и ICD-11 предложен ряд изменений определения ПЭ [7–11].

4.2.2. Классификация

ПЭ классифицируется как исходная (с начала половой жизни), или первичная, и приобретенная, или вторичная [12].

- Первичная ПЭ происходит при первом сексуальном контакте и остается в течение жизни, эякуляция происходит очень быстро (до вагинального проникновения или не позднее 1–2 мин после него).
- Вторичная ПЭ характеризуется постепенным или внезапным возникновением ПЭ при ранее нормальной эякуляции, причем эякуляция наступает очень быстро (как правило, не так быстро, как при первичной ПЭ).

Недавно были рассмотрены еще 2 формы ПЭ [11].

- «Естественно изменяющаяся ПЭ», которая характеризуется непостоянными и нерегулярными преждевременными эякуляциями, представляющая собой естественные изменения при сексуальном контакте.
- «Нарушение эякуляторной функции в форме преждевременной эякуляции» характеризуется субъективным восприятием постоянной или непостоянной быстрой эякуляции во время сексуального контакта, тогда как время до эякуляции находится в пределах нормы или может быть даже больше. Такое явление не следует рассматривать как симптом или проявление какого-либо заболевания.

Добавление этих новых типов классификации может облегчить стратификацию пациентов, а также диагностику и лечение, хотя их точную роль еще предстоит оценить [13].

4.3. Эпидемиология ПЭ

4.3.1. Распространенность

Основная трудность при оценке распространенности ПЭ — отсутствие точного (валидированного) определения на момент проведения исследований [14]. Однако в эпидемиологических исследованиях стабильно выявляют, что ПЭ, по крайней мере согласно определению DSM-IV, оказывается наиболее часто встречающейся сексуальной дисфункцией у мужчин, причем ее распространенность составляет 20–30% [15–17].

Наиболее высокая распространенность, составляющая 31% (у мужчин 18–59 лет), выявлена в исследовании NHSL в США [16]. Распространенность в возрастных группах 18–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет составляет соответственно 30, 32, 28 и 55%. Эти высокие показатели распространенности могут быть обусловлены применением дихотомической шкалы (да/нет) в составе единственного вопроса относительно того, не происходит ли у обследуемого эякуляции слишком рано. Этим фактом можно объяснить, что распространенность по результатам европейских исследований оказалась значительно меньшей. В эпидемиологическом исследовании, проведенном с помощью анкетирования по почте в Великобритании, выявлено, что распространенность ПЭ составляет от 14 (3 мес) до 31% (в течение всей жизни) [18]. В телефонном опросе мужчин 40–80 лет во Франции выявлено, что распространенность ранней эякуляции в течение жизни составляла 16% [19]. В опросе, проведенном в Швеции, выявлено, что общая распространенность составила 9% у мужчин 18–74 лет [20], причем по возрасту показатели распределялись следующим образом: 4% в возрасте 18–24 лет, 7% в возрасте 25–34 года, по 8% в возрасте 35–49 и 50–65 лет, 14% в возрасте 66–74 года. В исследовании в Дании с использованием опросника относительно сексуальных проблем (12 вопросов) и интервью (23 вопроса) распространенность ПЭ составила 14% среди мужчин в возрасте 51 года [21], при этом в другом популяционном опросе в Дании с использованием структурированного интервью распространенность ПЭ у мужчин в возрасте 16–95 лет составила 7% [22]. В эпидемиологическом исследовании в Италии с использованием опросника распространенность ПЭ в андрологических центрах составила 21% [23]. Наконец, в эпидемиологическом исследовании с самостоятельным заполнением опросника, проведенном в Нидерландах, распространенность составила 13% у мужчин 50–78 лет [24].

Распространенность ПЭ в эпидемиологическом исследовании распространенности ПЭ и отношения к ней (Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes — PEPA) — многонациональном эпидемиологическом исследовании в Интернете составила 22,7% (24% в США, 20,3% в Германии, 20% в Италии) [17]. В ходе Всемирного эпидемиологического исследования сексуальных отношений и поведения (Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors — GSSAB) обследовали мужчин 40–80 лет из 29 стран, применяя личные и телефонные интервью и самостоятельное заполнение опросников по почте; было подтверждено, что во всемирном масштабе распространенность ПЭ составляет около 30%. За исключением низкой частоты выявления ПЭ в странах Среднего Востока (10–15%), распространенность в остальных частях мира оказалась относительно сходной [15]. Наконец, рас-

пространенность ПЭ, по данным Европейского обсервационного исследования, проведенного в 5 странах с использованием шкал IELT и Профиля ПЭ (Premature Ejaculation Profile — PEP), составила 18% [25], что сопоставимо с данными, полученными в обсервационном исследовании в США [26], организованном подобным образом.

В двух исследованиях изучали распространенность ПЭ по данным диагностического опросника (Premature Ejaculation Diagnostic Tool — PEDT) [27, 28]. Интервью в Интернете или личный опрос в 9 странах в Азиатско-Тихоокеанском регионе показали, что распространенность составляет 16% (ПЭ), 15% (возможно, ПЭ) и 13% (ПЭ по словам больного) [27]. В другом исследовании, проведенном в больнице первичного звена в Малайзии, распространенность ПЭ и возможной ПЭ составила по 20,3% [28].

Наконец, в одном неинтервенционном наблюдательном срезовом исследовании, проведенном в Турции, изучалась частота ПЭ по всем четырем предложенным определениям [29]. Распространенность ПЭ составила 20% (2,3% для первичной, 3,9% — вторичной, 8,5% — естественно изменяющейся и 5,1% — нарушения эякуляторной функции в форме ПЭ).

Необходимы дальнейшие исследования распространенности первичной и вторичной ПЭ. Ограниченный объем данных позволяет считать, что распространенность первичной ПЭ, определяемой как показатель по шкале IELT менее 1–2 мин, составляет около 2–5% [20, 26]. В пользу такой оценки также свидетельствуют данные об умеренном генетическом влиянии на ПЭ [30] и низкой частоте выявления IELT менее 1 мин [31].

4.3.2. Патофизиология и факторы риска

Этиология ПЭ неизвестна. Данных, подтверждающих предположения о психологических и физиологических причинах, включая беспокойство, повышенную чувствительность полового члена и дисфункцию рецептора 5-НТ, немного [5]. Кроме того, патофизиология ПЭ в большой степени не изучена. В отличие от ЭД, здесь отсутствуют ухудшения физиологических условий, ведущие к выбросу эякулята из наружного отверстия уретры.

У значительного числа мужчин, страдающих ЭД, также происходит и ПЭ [15]. Высокий уровень беспокойства, связанного с ЭД, может усилить ПЭ, что приводит к риску ошибочного установления диагноза ПЭ вместо лежащей в основе ЭД.

Согласно NHLS, распространенность ПЭ не зависит от возраста [16, 17], в отличие от ЭД, частота которой увеличивается с возрастом. ПЭ не связана с семейным статусом и уровнем дохода [16]. Однако ПЭ более распространена среди мужчин с темной кожей и мужчин, имеющих латиноамериканских и мусульманских предков [32, 33], и может встречаться чаще у мужчин с невысоким уровнем образования [15, 16]. Другие факторы риска могут включать генетическую предрасположенность [34], слабое здоровье и избыточную массу тела [16], воспаление предстательной железы [35, 36], нарушения функции щитовидной железы [37], эмоциональные переживания и стресс [16, 38], а также травмирующие переживания, связанные с прошлой сексуальной жизнью [15, 16].

Согласно данным единственного доступного исследования относительно тактик изменения/ предупреждения риска [39], успешное устранение причины у пациентов с хроническим простатитом и ПЭ привело к значительному улучшению показателя IELT и контролю эякуляции по сравнению с пациентами, не получавшими лечение.

4.4. Влияние ПЭ на качество жизни

Мужчины, страдающие ПЭ, испытывают меньшую удовлетворенность сексуальными отношениями, меньшее удовлетворение при половом контакте, напряжение во время полового акта и реже вступают в сексуальные отношения [40, 41]. Негативное влияние ПЭ распространяется не только на сексуальную дисфункцию. ПЭ приводит к снижению у мужчины уверенности в себе, ухудшению отношений с партнершей и может вызвать подавленность, беспокойство, растерянность и депрессию [40, 42]. При ПЭ не возникает нарушения влечения и интереса к сексуальным отношениям [43]. Удовлетворение партнерши сексуальными отношениями уменьшается по мере возрастания степени заболевания [44].

Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин обращаются за помощью при ПЭ. В исследовании GSSAB 78% мужчин, сообщивших о сексуальной дисфункции, не обращались за профессиональной медицинской помощью или рекомендациями в отношении сексуальных нарушений [15]. При этом важно отметить, что намного чаще мужчины обращаются за помощью по поводу ЭД, чем в связи с ПЭ [15]. В исследовании PEPA только 9% мужчин, сообщивших о ПЭ, консультировались по этому поводу с врачом [17].

Основная причина, почему не обсуждалась ПЭ со специалистом, — неловкость и убежденность пациента в том, что для данного нарушения нет лечения. Специалисты часто испытывают неудобство при обсуждении сексуальных проблем пациента, как правило, из-за смущения и недостатка знаний или клинического опыта в лечении ПЭ [45, 46]. Специалист должен обнадежить пациента, чтобы он рассказал о ПЭ.

4.5. Диагностика ПЭ

Диагностика ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [47, 48]. В анамнезе должно быть указано, является ПЭ первичной или приобретенной и относится к ситуационной (из-за специфических обстоятельств, связанных с партнером) либо постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, влиянию ее на сексуальную активность и качество жизни, применению наркотиков или наркотической зависимости. Также важно дифференцировать ПЭ и ЭД.

У многих пациентов с ЭД развивается вторичная ПЭ из-за беспокойства, связанного с трудностью в достижении и поддержании эрекции [49]. Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна, и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя действительным нарушением является ПЭ [50].

Есть несколько совпадающих определений ПЭ (см. 4.2.1) с четырьмя общими факторам (табл. 4.1), что позволяет установить многомерный диагноз [51].

Таблица 4.1. Общие факторы риска в разных определениях ЭД

• Время до эякуляции по показателю IELT
• Ощутимый контроль над эякуляцией
• Дистресс
• Трудности в отношениях с партнером, вызванные ЭД

4.5.1. Время интравагинальной задержки семяизвержения (IELT)

Использование только показателя IELT недостаточно для выявления ПЭ, потому что он заметно совпадает у мужчин с ПЭ и с отсутствием таковой [25, 26]. Более того, показатель IELT непосредственно связан с осознанным контролем над эякуляцией, однако он не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [52]. Кроме того, осознанный контроль над эякуляцией напрямую существенно влияет на беспокойство пациента, связанное со временем наступления семяизвержения, и на удовлетворенность половым актом (каждый показатель имеет непосредственное влияние на сложности в отношениях, связанных с эякуляцией).

В повседневной клинической практике достаточно показателя IELT, измеренного самим пациентом [53]. Самостоятельно измеренные показатели IELT взаимозаменяемы и правильно указывают на наличие ПЭ с 80% чувствительностью и 80% специфичностью [54]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель IELT и один исход, описанный пациентом (ИОП), по контролю над эякуляцией и удовлетворенности половым актом (при колебании от 0 — очень слабого до 4 — очень хорошего), а также показателя личной подавленности и трудностей в отношениях (от 0 — отсутствие до 4 — чрезмерные). Тем не менее для клинических испытаний необходимо измерять показатель IELT секундомером. Хотя IELT — объективный показатель для оценки ПЭ, в недавно проведенном исследовании выявлено, что удовлетворение половым актом и беспокойство пациента сильнее коррелируют с чувством контроля над эякуляцией, чем с самостоятельно измеренным временем до семяизвержения [55].

4.5.2. Анкеты для оценки ПЭ

Необходимость оценивать ПЭ объективно привела к созданию ряд анкет, основанных на использовании ИОП [51]. Возможность различить ПЭ и ее отсутствие обеспечивают только два опросника.

- Диагностический опросник по преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT), состоящий из 5 вопросов, выделенных в фокус-группах и интервью в США, Германии и Испании. Они позволяют оценить степень контроля, частоту, минимальный уровень стимуляции, дистресс, трудности в межличностных отношениях [56, 57]. Общий показатель > 11 баллов свидетельствует о наличии ПЭ, показатель 9–10 баллов — возможном наличии ПЭ, а показатель < 8 баллов — о низкой вероятности ПЭ.

Арабский индекс преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation — AИPE) — опросник из 7 вопросов, разработанный в Саудовской Аравии, для оценки сексуального желания,

степени ригидности эрекции для эффективного полового акта, времени до эякуляции, степени контроля, степени удовлетворения пациента и партнерши, уровня тревожности или депрессии [58]. Порог в 30 баллов (при возможных показателях от 7 до 35 баллов) обладает наибольшей чувствительностью в выявлении ПЭ. Степень ПЭ классифицируется как тяжелая (7–13 баллов), умеренная (14–19), легкая/умеренная (20–25) и легкая (26–30).

Эти инструменты стали значимым этапом в процессе упрощения методологии исследований лекарственной терапии ПЭ [53], хотя необходимо их дальнейшее валидирование среди жителей других регионов.

Кроме того, для описания ПЭ и определения эффективности лечения используют другие опросники, в том числе Профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile — PEP) [26], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation — IPE) [61], Опросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction — MSHQ-EjD) [62]. В настоящее время применять их в повседневной клинической практике необязательно.

4.5.3. Физикальное обследование и исследования

Физикальное обследование — часть базовой оценки ПЭ. Она включает краткую оценку сосудистой, эндокринной и нервной систем, чтобы выявить заболевания, связанные с ПЭ или другими сексуальными дисфункциями, такими как эндокринопатии, болезнь Пейрони, уретрит или простатит. Лабораторные или физиологические исследования следует проводить при наличии специфических данных анамнеза или физикального обследования, причем их выполнение необязательно [48].

4.6. Клинические рекомендации по диагностике ПЭ

Рекомендации	УД
• Диагностика и классификация ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезах. Они должны быть многомерными и оценивать показатель IELT, осязаемый контроль, дистресс и трудности в отношениях из-за эякуляторной дисфункции	1a
• Клиническое использование измеренного пациентом показателя IELT считается адекватным. Измерение IELT секундомером необходимо в клинических исследованиях	2a
• Исходы, описанные пациентом (ИОП), потенциально позволяют выявить ПЭ. Необходимо проведение дальнейших исследований перед тем, как рекомендовать ИОП для клинического использования	3
• Физикальное обследование может быть необходимо для первоначальной оценки ПЭ с целью выявить лежащие в основе нарушения, которые, возможно, связаны с ПЭ или другими сексуальными расстройствами, в особенности ЭД	3
• Рутинные лабораторные или нейрофизиологические тесты не рекомендованы. Их нужно назначать только при наличии специфичных данных анамнеза или физикального обследования	3

4.7. Литература

- Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007 Jun;61(6):903-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
- Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [Access date February 2014].
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2000. [Access date February 2014]
- International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th edn. Geneva: World Health Organization, 1994.
- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):58-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422984>
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jul;5(7):1590-606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>

7. Balon R, Segraves RT, Clayton A. Issues for DSM-V: sexual dysfunction, disorder, or variation along normal distribution: toward rethinking DSM criteria of sexual dysfunctions. *Am J Psychiatry* 2007 Feb;164(2):198-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267778>
8. Waldinger MD, Schweitzer DH. The DSM-IV-TR is an inadequate diagnostic tool for premature ejaculation. *J Sex Med* 2007 May;4(3):822-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498112>
9. Waldinger MD, Schweitzer DH. The use of old and recent DSM definitions of premature ejaculation in observational studies: a contribution to the present debate for a new classification of PE in the DSMV. *J Sex Med* 2008 May;5(5):1079-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331260>
10. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I-validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):682-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839325>
11. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II-proposals for DSM-V and ICD- 11. *J Sex Med* 2006 Jul;3(4):693-705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
12. Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989 Summer;15(2):130-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
13. Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):591-9, vii-viii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
14. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6): 2359-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
15. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, et al; GSSAB Investigators' Group. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. *Int J Impot Res* 2005 Jan-Feb;17(1):39-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215881>
16. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999 Feb;281(6):537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
17. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, et al. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007 Mar;51(5):816-23; discussion 824.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934919>
18. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Sexual problems: a study of the prevalence and need for health care in the general population. *Fam Pract* 1998 Dec;15(6):519-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078790>
19. Buvat J, Glasser D, Neves RC, et al. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France. *Int J Urol* 2009 Jul;16(7):632-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19456984>
20. Fugl-Meyer AR, Sjogren Fugl-Meyer K. Sexual disabilities, problems and satisfaction in 18-74 year old Swedes. *Scan J Sexol* 1999;2:79-105.
21. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993 Feb;22(1):51-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435039>
22. Christensen BS, Gronbaek M, Osler M, et al. Sexual dysfunctions and difficulties in Denmark: prevalence and associated sociodemographic factors. *Arch Sex Behav* 2011 Feb;40(1):121-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20169469>
23. Basile Fasolo C, Mirone V, Gentile V, et al; Andrology Prevention Week centers; Italian Society of Andrology (SIA). Premature ejaculation: prevalence and associated conditions in a sample of 12,558 men attending the andrology prevention week 2001-a study of the Italian Society of Andrology (SIA). *J Sex Med* 2005 May;2(3):376-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422869>
24. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, et al. Erectile and ejaculatory dysfunction in a community-based sample of men 50 to 78 years old: prevalence, concern, and relation to sexual activity. *Urology* 2001 Apr;57(4):763-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306400>

25. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, et al; 3004 Study Group. Premature ejaculation: results from a five country European observational study. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1048-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950985>
26. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, et al. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005 May;2(3):358-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422867>
27. McMahon CG, Lee G, Park JK, et al. Premature ejaculation and erectile dysfunction prevalence and attitudes in the Asia-Pacific region. *J Sex Med* 2012 Feb;9(2):454-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22023395>
28. Tang WS, Khoo EM. Prevalence and correlates of premature ejaculation in a primary care setting: a preliminary cross-sectional study. *J Sex Med* 2011 Jul;8(7):2071-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492404>
29. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011 Feb;8(2):540-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21054799>
30. Jern P, Santtila P, Witting K, et al. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1739-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888070>
31. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, et al. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005 Jul;2(4):492-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422843>
32. Richardson D, Goldmeier D. Premature ejaculation-does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med* 2005 Jul;2(4):508-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422845>
33. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006 Sep- Oct;18(Suppl 1):S5-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953247>
34. Waldinger MD, Rietschel M, Nöthen MM, et al. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998 Spring;8(1):37-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687>
35. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, et al. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001 Aug;58(2):198-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489699>
36. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006 Jan;3(1):150-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409229>
37. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Dec;90(12):6472-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204360>
38. Dunn KM, Croft PR, Hackett GI. Association of sexual problems with social, psychological, and physical problems in men and women: a cross sectional population survey. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar;53(3):144-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396490>
39. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007 Mar;4(2):491-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367444>
40. Rowland D, Perelman M, Althof S, et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004 Sep;1(2):225-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622>
41. Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, et al. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007 Mar;177(3):1065-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296413>
42. Symonds T, Roblin D, Hart K, et al. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003 Oct-Dec;29(5):361-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504007>
43. Riley A, Segraves RT. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2006 Jun;60(6):694-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755>

44. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003 Jun;32(3):261-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807298>
45. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005 May;2(Suppl 2):110-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422797>
46. Solursh DS, Ernst JL, Lewis RW, et al. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res* 2003 Oct;15(Suppl 5):S41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551576>
47. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005 May;2(Suppl 2):103-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422796>
48. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006 Sep;3(4):318-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476>
49. Rowland DL, Slob AK. Premature ejaculation: psychophysiological considerations in theory, research, and treatment. *Annu Rev Sex Res* 1997;8:224-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10051895>
50. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):842-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469562>
51. Althof SE, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am* 2007 Nov;34(4):581-9, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983898>
52. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med* 2007 May;4(3):780-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419817>
53. Althof SE, Abdo CH, Dean J, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J Sex Med* 2010 Sep;7(9):2947-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050394>
54. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, et al. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 2007 Mar;177(3): 1059-64;discussion 1064.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296411>
55. Kempeneers P, Andrienne R, Bauwens S, et al. Functional and psychological characteristics of Belgian men with premature ejaculation and their partners. *Arch Sex Behav* 2013 Jan;42(1):51-66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695640>
56. Symonds T, Perelman M, Althof S, et al. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res* 2007 Sep-Oct;19(5):521-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568761>
57. Symonds T, Perelman MA, Althof S, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):565-73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275165>
58. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med* 2007 Nov;4(6):1750-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970977>
59. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, et al. The Comparison of Premature Ejaculation Assessment Questionnaires and Their Sensitivity for the Four Premature Ejaculation Syndromes: Results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011 Apr;8(4):1177-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21269396>
60. McMahon CG. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. *Eur Urol* 2007 Aug;52(2):321-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445975>
61. Althof S, Rosen R, Symonds T, et al. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006 May;3(3):465-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472>
62. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007 May;69(5):805-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482908>

4.8. Лечение

У многих мужчин ПЭ не создает серьезных проблем. В таких случаях лечение можно ограничить психосексуальным консультированием. Перед началом лечения необходимо подробно обсудить ожидания пациента. Кроме того, перед лечением ПЭ важно вначале проводить терапию ЭД и хронического простатита (при их наличии).

Различные поведенческие техники показали преимущество в лечении ПЭ и предписаны пациентам, плохо воспринимающим медикаментозное лечение. При первичной ПЭ поведенческие техники не рекомендуются в качестве терапии 1-й линии. Они требуют длительного времени, поддержки партнера и могут быть сложными в исполнении. Кроме того, отдаленные исходы применения поведенческих техник неизвестны.

Фармакотерапия считается основой лечения первичной ПЭ. Дапоксетин — единственный препарат, применяемый «по требованию», который зарегистрирован в европейских странах для лечения ПЭ; все другие препараты используются по безрецептурным показаниям. Антидепрессанты, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и кломипрамин, трициклический антидепрессант, а также применение «по требованию» местных анестетиков показали эффективность в лечении ПЭ. Отдаленные исходы медикаментозного лечения неизвестны.

Проведен научно обоснованный анализ всех используемых в настоящее время методов лечения. Уровень доказательности и степень рекомендаций, а также алгоритм лечения представлены на рис. 4.1.

4.8.1. Психологические/поведенческие стратегии

Поведенческая терапия основана, как правило, на методе «стоп–старт», разработанном Semans [1], а также его измененном варианте — методе «сдавливания», предложенным Masters и Johnson.

- Метод «стоп–старт» заключается в стимуляции полового члена партнершей до момента, близкого к эякуляции. В этот момент пациент просит партнершу остановить стимуляцию, ждет, пока позыв к эякуляции пройдет, и стимуляция возобновляется.
- Метод сдавливания похож на вышеописанный метод, но партнер сдавливает рукой головку члена прямо перед эякуляцией, пока позыв к эякуляции не пройдет.

Обе эти процедуры проводятся, как правило, по циклу с тремя паузами, затем допускается оргазм. Поведенческая терапия основана на предположении, что ПЭ происходит потому, что мужчина не может ощутить чувство нарастающего возбуждения и принимает эякуляцию как неизбежный факт. Повторная тренировка позволяет ослабить связь между стимуляцией и ответом за счет постепенного перехода к более интенсивному и длительному воздействию, с поддержанием интенсивности и длительности стимуляции чуть ниже порога, вызывающего эякуляцию. Есть несколько вариантов этих техник, что затрудняет сравнение.

Мастурбацию перед планируемым половым актом используют многие молодые мужчины. После мастурбации половой член теряет чувствительность, в результате по окончании рефрактерного периода эякуляцию можно отсрочить на больший период времени. Используя разные методы, мужчина учится распознавать знаки нарастающего сексуального возбуждения и контролировать этот уровень возбуждения, сохраняя его ниже уровня эякуляторного рефлекса. Эффективность сходна с методом «старт–стоп» [2].

ПЭ может быть связана с психологическими факторами, которые следует учитывать при лечении. Эти факторы, если присутствуют, обычно связаны с беспокойством, но также могут включать проблемы в отношениях. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что поведенческая терапия наряду с функциональным сексологическим лечением позволяет повысить длительность полового акта и удовлетворение от него.

При краткосрочном наблюдении эффективность составляет 50–60% [3, 4]. Однако не проводилось контролируемых исследований, подтверждающих эффективность поведенческих методов, в то время как рандомизированное двойное слепое исследование с переходом между группами показало, что медикаментозное лечение (кломипрамином, сертралином, пароксетином и силденафилом) приводит к значительно большему увеличению показателя IELT, чем поведенческая терапия [5]. Более того, клинический опыт свидетельствует о том, что улучшения, достигнутые применением этих методов, как правило, непродолжительны [6, 7]. Поведенческая терапия наиболее эффективна при использовании в качестве дополнения к лекарственной терапии, хотя этот подход требует рандомизированных клинических данных. В качестве конечных точек следует использовать валидированные методы оценки. Для подтверждения этих данных требуется более длительный период наблюдения.

4.8.1.1. Клинические рекомендации

Лечение ПЭ	УД	СР
Психологическая/поведенческая терапия	3	С

4.8.2. Дапоксетин

Дапоксетин гидрохлорид — СИОЗС короткого действия, с фармакокинетическим профилем, удобным для лечения ПЭ «по требованию». Он быстро достигает максимальной концентрации в крови (1,3 ч) и обладает коротким периодом полувыведения (клиренс через 24 ч 95%) [8]. К настоящему времени в исследованиях по дапоксетину участвовал 6081 пациент [9]. Препарат зарегистрирован для лечения ПЭ «по требованию» в Европе и других странах, но не в США.

Обе доступные дозы дапоксетина (30 и 60 мг) увеличивают показатель IELT в 2,5 и 3 раза соответственно, а у больных с исходным показателем < 0,5 мин увеличение составляет 3,4 и 4,3 раза [10, 11]. В рандомизированных контролируемых исследованиях дапоксетин в дозе 30 и 60 мг, принимаемый за 1–2 ч до полового акта, позволял с первой дозы увеличить показатель IELT и контроль эякуляции, уменьшить стресс и повысить удовлетворение половым актом. Эффективность дапоксетина у пациентов с первичной и вторичной ПЭ не отличается [11]. Побочные эффекты были дозозависимыми и включали тошноту, диарею, головную боль и головокружение. При этом 4 и 10% мужчин, получавших дапоксетин в дозе 30 и 60 мг соответственно, отказались от приема препарата из-за побочных эффектов [12]. У больных не отмечалось увеличения риска суицидальных мыслей или попыток к суициду, также при резком отказе от приема препарата не был выражен синдром «отмены» [13].

Что касается комбинации ингибиторов ФДЭ-5 и дапоксетина, она может повышать риск продромальных симптомов с возможным прогрессированием до синкопа, по сравнению с монотерапией каждым из препаратов. В целом дапоксетин при одновременном применении с ингибиторами ФДЭ-5 хорошо переносится, и его профиль безопасности аналогичен результатам исследований III фазы по монотерапии [14]. В этих исследованиях отмечалась низкая частота вазовагального синкопа. Согласно краткому описанию характеристик препарата, перед назначением дапоксетина необходимо измерить ортостатические показатели (артериальное давление и пульс). В постмаркетинговом наблюдательном исследовании не наблюдалось случаев синкопа, при исключении больных с риском ортостатических реакций на основании данных анамнеза и ортостатической пробы [15].

Механизм действия СИОЗС короткого действия при ПЭ по-прежнему неизвестен. Дапоксетин по своему действию напоминает антидепрессанты СИОЗС: препарат специфически связывает транспортеры обратного захвата 5-НТ на субнаномолярном уровне, с незначительной аффинностью к рецепторам 5-НТ и слабым антагонизмом к 1А-адренорецепторам, допаминовым рецепторам D1 и рецепторам 5-НТ2В. Быстрое всасывание дапоксетина может привести к резкому повышению внеклеточной концентрации 5-НТ после приема, достаточному для преодоления компенсаторных механизмов. Отличается ли механизм действия СИОЗС короткого действия от действия других, классических СИОЗС? Такие препараты либо не вызывают активации ауторецепторов и компенсации, наблюдаемой при длительном приеме СИОЗС, либо эти эффекты возникают, но они просто не могут предотвратить влияние СИОЗС короткого действия [16].

4.8.2.1. Клинические рекомендации

Лечение ПЭ «по требованию»		
Дапоксетин «по требованию»	1a	A

4.8.3. Нересептурное применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и кломипрамина

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром [17, 18] под стимулирующим или ингибирующим влиянием из головного мозга и периферических центров [19]. Также в регуляции эякуляторной функции участвует нейротрансмиттер 5-гидрокситриптамин (5-НТ или серотонин). Замедляющее действие 5-НТ на эякуляцию, вероятно, обусловлено спинальной или супраспинальной активацией 5-НТ1В- и 5-НТ2С-рецепторов, в то время как стимуляция 5-НТ1А рецепторов вызывает эякуляцию [20].

СИОЗС применяются для лечения эмоциональных расстройств, но также могут задерживать эякуляцию, и поэтому их широко применяют при ПЭ в качестве безрецептурных препаратов. Как и при депрессии, при ПЭ препараты группы СИОЗС следует назначать в течение 1–2 нед [20]. Продолжительный прием СИОЗС вызывает длительное повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторы [21]. В 1973 г. впервые было описано влияние на ПЭ кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [22]. СИОЗС совершили революцию в лечении ПЭ, но с момента первой публикации о пароксетине в 1970 г. также изменили и представления о ПЭ [23]. До появления дапоксетина ежедневный прием СИОЗС считался методом выбора при ПЭ. Широко применяемые СИОЗС включают циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин; все эти препараты обладают схожим фармакологическим механизмом действия.

В систематическом обзоре и мета-анализе всех исследований по лекарственной терапии выявлено, что, несмотря на методологические ограничения большинства исследований, в ряде тщательно спланированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований показана эффективность ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [24]. В исследованиях с открытым приемом и с субъективным описанием или опросниками обнаружен больший разброс показателей задержки эякуляции, чем в двойных слепых исследованиях, в которых задержку эякуляции оценивали prospectively с помощью секундомера.

На основании этого мета-анализа считается, что СИОЗС повышают геометрическое среднее показателя IELT в 2,6–13,2 раза. Пароксетин более эффективен, чем флуоксетин, кломипрамин и сертралин. Сертралин оказался эффективней флуоксетина, в то время как эффективность кломипрамина статистически значимо не отличалась от таковой у флуоксетина и сертралина. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин — 25–200 мг, флуоксетин — 10–60 мг, кломипрамин — 25–50 мг; не выявлено статистически значимой связи между дозой и ответом на различные препараты. Получены немногочисленные данные, что циталопрам менее эффективен, чем другие СИОЗС, в то время как флувоксамин может быть неэффективным [25, 26].

Задержка эякуляции может начинаться через несколько дней после приема препарата, но более выраженной становится спустя 1–2 нед, поскольку для развития десенсибилизации рецепторов требуется некоторое время. Хотя эффективность может сохраняться в течение нескольких лет, через 6–12 мес возможно развитие тахифилаксии (снижение ответа на препарат при его длительном назначении) [22]. Частые побочные эффекты СИОЗС включают утомляемость, сонливость, зевоту, тошноту, рвоту, сухость во рту, диарею, потливость; обычно они выражены слабо и постепенно исчезают через 2–3 нед [22]. Также описаны снижение либидо, аноргазмия, анэякуляция, ЭД.

В связи с теоретическим риском суицидальных мыслей или попыток к суициду существует предостережение в назначении СИОЗС пациентам подросткового возраста (18 лет и младше) и мужчинам с ПЭ и сопутствующими депрессивными расстройствами, особенно если они проявляются суицидальными мыслями. Необходимо предупреждать больных, что нельзя резко прекращать прием препарата или быстро снижать дозу при ежедневном применении, поскольку возможно развитие синдрома отмены [12].

В одном контролируемом исследовании показана эффективность кломипрамина (но не пароксетина) «по требованию» за 3–5 ч до полового акта, хотя улучшение показателя IELT было ниже, чем при ежедневном приеме этого же препарата [27]. Однако прием «по требованию» можно сочетать с первоначальным ежедневным приемом или одновременным ежедневным приемом низких доз препарата для снижения риска развития нежелательных явлений [28, 29].

В некоторых странах законодательные органы запрещают назначать препарат по показаниям, которые не зарегистрированы/одобрены, и безрецептурное назначение препаратов может быть затруднительным.

Длительное лечение ПЭ	УД	СР
Длительное безрецептурное назначение, например СИОЗС и кломипрамина	1a	A

4.8.3.1. Рекомендации

4.8.4. Местные анестетики

Применение местных анестетиков для отсрочки эякуляции — наиболее длительно используемый метод медикаментозного лечения ПЭ [30]. В ряде исследований [31, 32] подтверждено предполо-

жение о том, что десенсибилизирующие препараты местного применения снижают чувствительность головки полового члена и таким образом увеличивают время до эякуляции, не ухудшая при этом ощущения во время эякуляции.

4.8.4.1. Крем с лидокаином и прилокаином

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании крем с лидокаином и прилокаином позволили увеличить показатель IELT от 1 мин (в группе плацебо) до 6,7 мин в группе лечения [33]. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании применения крема с лидокаином и прилокаином показатель IELT, измеряемый секундомером, статистически значимо увеличился с 1,49 до 8,45 мин, в то время в группе плацебо различий не было обнаружено (с 1,67 до 1,95 мин) [34].

Крем с лидокаином и прилокаином (5%) наносят за 20–30 мин до полового акта. Увеличение времени местного анестезирования (30–45 мин) может привести к потере эрекции из-за снижения чувствительности полового у значительного числа мужчин [33]. Презерватив позволяет избежать размывания препарата в стенках влагалища со снижением их чувствительности.

Помимо этого, презерватив можно снять прямо перед половым актом и промыть половой член для удаления активного компонента. Хотя значительных побочных эффектов не описано, местные анестетики противопоказаны при наличии аллергии на компоненты препарата у пациентов или их партнерш.

Экспериментальную форму дозирования в виде спрея, включающую 7,5 мг лидокаина и 2,5 мг прилокаина (TEMPЕ) (Topical Eutetic Mixture for Premature Ejaculation — эвтектическая смесь для местного применения при преждевременной эякуляции) оценивали в двойном слепом исследовании, включавшем 539 мужчин. Спрей применяли за 5 мин до полового акта. Геометрическое время IELT в течение 3 мес увеличилось с 0,8 до 3,17 мин, а время до эякуляции — в 3,3 раза по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) [35].

4.8.4.2. Клинические рекомендации

Топическая терапия «по требованию»	УД	СР
Крем с лидокаином-прилокаином	1b	A

4.8.5. Трамадол

Трамадол — анальгетик центрального действия, который сочетает активацию опиоидных рецепторов и ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина. Трамадол хорошо всасывается при пероральном приеме, с периодом полувыведения 5–7 ч. С целью обезболивания трамадол применяют в дозе 50–100 мг 3 или 4 раза в сутки. Побочные эффекты описаны при анальгетических дозах (до 400 мг в сутки) и включают запоры, седацию и сухость во рту. Трамадол обладает легкой активностью в отношении опиатных рецепторов, но также проявляет антагонизм к транспортерам норадреналина и 5-НТ [36]. Этот механизм действия отличает трамадол от других опиатов, включая морфин. Тем не менее в мае 2009 г. FDA опубликовал предупреждение о возможном развитии привыкания к препарату и возникновении затруднений в дыхании [37].

В плацебо-контролируемом исследовании выявлено, что трамадола гидрохлорид статистически значимо увеличивает показатель IELT по сравнению с плацебо [38]. В более крупном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом 12-недельном исследовании оценивали эффективность и безопасность двух доз трамадола (62 и 89 мг) в виде орально диспергируемых таблеток (ОДТ) для лечения ПЭ [39]. Ранее в исследовании биоэквивалентности показана схожая эффективность трамадола гидрохлорида и трамадола ОДТ. У пациентов с первичной ПЭ и показателем IELT < 2 мин отмечалось увеличение медианы IELT на 0,6 мин (в 1,6 раза), 1,2 мин (2,4 раза) и 1,5 мин (2,5 раза) в группе плацебо, 62 мг трамадола гидрохлорида и 89 мг трамадола ОДТ соответственно. Следует отметить отсутствие дозозависимого эффекта у трамадола. Переносимость препарата в течение 12 нед была приемлемой.

В целом показано, что трамадол обладает умеренным положительным эффектом со схожей с дапоксетином эффективностью. С учетом данных о нейрофармакологии эякуляции и механизме действия трамадола удлинение времени до эякуляции можно объяснить комбинированной стимуляцией μ -опиатных рецепторов в ЦНС и повышением доступности 5-НТ в головном мозге. Тем не менее положительный эффект трамадола при ПЭ не подтвержден доказательствами высокого уровня. Кроме того, необходимо подтвердить эффективность и переносимость трамадола у большего числа больных с более длительным периодом наблюдения.

4.8.5.1. Клинические рекомендации

Терапия ПЭ «по требованию»	УД	СР
Трамадол «по требованию»	2a	B

4.8.6. Другие препараты

4.8.6.1. Ингибиторы ФДЭ-5

Только в одном тщательно спланированном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании сравнивали силденафил с плацебо [40]. Хотя не отмечено статистически значимого улучшения показателя IELT, при применении силденафила повышались уверенность, ощутимый контроль над эякуляцией и общая удовлетворенность сексуальными отношениями, снижалась тревожность и уменьшался рефрактерный период до повторной эрекции после эякуляции.

В ряде исследований с открытым приемом выявлено, что силденафил в сочетании с СИОЗС эффективнее, чем монотерапия СИОЗС.

- Силденафил в сочетании с пароксетином статистически значимо улучшил показатель IELT и удовлетворенность по сравнению с применением только пароксетина [41].
- Силденафил в сочетании с сертралином статистически значимо улучшил показатель IELT и удовлетворенность по сравнению с применением только сертралина [42].
- Силденафил в сочетании с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием статистически значимо улучшил показатель IELT и удовлетворенность половым актом у пациентов, для которых другие методы терапии оказались неэффективными [43].
- Наконец, применение силденафила в сочетании с поведенческой терапией статистически значимо улучшило показатель IELT и удовлетворенность по сравнению только с поведенческой терапией [44].

Данные об эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) ограничены [45, 46]. В общем роль ингибиторов ФДЭ-5 при лечении ПЭ при отсутствии ЭД не установлена, доступны лишь минимальные результаты двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

4.8.6.2. Клинические рекомендации

Лечение ПЭ «по требованию»	УД	СР
Ингибиторы ФДЭ-5	3	C

4.8.7. Рекомендации по лечению ПЭ

Рекомендации	УД	СР
• ЭД, другие сексуальные дисфункции и мочеполовую инфекцию (например, простатит) необходимо лечить в первую очередь	2a	B
• Фармакотерапию необходимо применять как метод 1-й линии при первичной ПЭ	1a	A
• Фармакотерапия включает дапоксетин «по требованию» (СИОЗС короткого действия, единственный одобренный препарат для лечения ПЭ) или другие нерецептурные антидепрессанты, например ежедневное применение СИОЗС или кломипрамин, которые нельзя применять «по требованию». После прекращения приема всех антидепрессантов возможен рецидив ПЭ.	1a	A
• Нерецептурное применение местных анестетиков считается приемлемой альтернативой пероральному приему СИОЗС		
• Поведенческая и сексологическая терапия могут играть роль в лечении вторичной ПЭ. Они обладают наибольшей эффективностью при комбинированном применении с лекарственными препаратами.	1b	A



Рис. 4.1. Лечение ПЭ

Адаптировано из: Lue et al., 2004 [47]

4.9. Литература

1. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. South Med J 1956 Apr;49(4):353-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13311629>

2. de Carufel F, Trudel G. Effects of a new functional-sexological treatment for premature ejaculation. *J Sex Marital Ther* 2006 Mar-Apr;32(2):97-114.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418103>
3. Grenier G, Byers ES. Rapid ejaculation: a review of conceptual, etiological, and treatment issues. *Arch Sex Behav* 1995 Aug;24(4):447-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661658>
4. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, et al. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997 Spring;23(1):3-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094032>
5. Abdel-Hamid IA, El Naggat EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001 Feb;13(1):41-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
6. De Amicis LA, Goldberg DC, LoPiccolo J, et al. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1985 Dec;14(6):467-89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084048>
7. Hawton K, Catalan J, Martin P, et al. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24(6):665-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838>
8. Modi NB, Dresser MJ, Simon M, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of dapoxetine hydrochloride, a novel agent for the treatment of premature ejaculation. *J Clin Pharmacol* 2006 Mar;46(3):301-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16490806>
9. McMahon CG. Dapoxetine: a new option in the medical management of premature ejaculation. *Ther Adv Urol* 2012 Oct;4(5):233-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024705>
10. McMahon CG, Porst H. Oral agents for the treatment of premature ejaculation: review of efficacy and safety in the context of the recent International Society for Sexual Medicine criteria for lifelong premature ejaculation. *J Sex Med* 2011 Oct;8(10):2707-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21771283>
11. Porst H, McMahon CG, Althof SE, et al. Baseline characteristics and treatment outcomes for men with acquired or lifelong premature ejaculation with mild or no erectile dysfunction: integrated analyses of two phase 3 dapoxetine trials. *J Sex Med* 2010 Jun;7(6):2231-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20412423>
12. Althof SE, Abdo CH, Dean J, et al. International Society for Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2010;7(9):2947-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050394>
13. McMahon CG, Althof SE, Kaufman JM, et al. Efficacy and safety of dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: integrated analysis of results from five phase 3 trials. *J Sex Med* 2011 Feb;8(2):524-39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059176>
14. McMahon CG, Giuliano F, Dean J, et al. Efficacy and safety of dapoxetine in men with premature ejaculation and concomitant erectile dysfunction treated with a phosphodiesterase type 5 inhibitor: randomized, placebo-controlled, phase III study. *J Sex Med* 2013 Sep;10(9):2312-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845016>
15. Mirone V, Arcaniolo D, Rivas D, et al. Results from a Prospective Observational Study of Men with Premature Ejaculation Treated with Dapoxetine or Alternative Care: The PAUSE Study. *Eur Urol* 2013 Aug 22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23993257>
16. Giuliano F. 5- Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007 Feb;30(2):79-84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
17. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002 Aug;297(5586):1566-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202834>
18. Borgdorff AJ, Bernabé J, Denys P, et al. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394782>
19. Giuliano F, Clement P. Pharmacology for the treatment of premature ejaculation. *Pharmacol Rev* 2012 Jul;64(3):621-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679220>
20. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007 Feb;30(2):79-84.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
21. Olivier B, van Oorschoot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Jul;13 Suppl 6:S9-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728669>
 22. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547-68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
 23. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994 Sep;151(1):1377-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067497>
 24. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation: a systematic review and metaanalysis. *Int J Impot Res* 2004 Aug;16(4):369-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
 25. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Dec;21(6):556-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763001>
 26. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, et al. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998 Aug;18(4):274-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690692>
 27. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. On-demand treatment of premature ejaculation with clomipramine and paroxetine: a randomized, double-blind fixed-dose study with stopwatch assessment. *Eur Urol* 2004 Oct;46(4):510-5;discussion 516.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363569>
 28. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999 Jun;161(6):1826-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332446>
 29. Kim SW, Paick JS. Short-term analysis of the effects of as needed use of sertraline at 5 PM for the treatment of premature ejaculation. *Urology* 1999 Sep;54(3):544-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475369>
 30. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007 Sep;100(3):493-501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608824>
 31. Sachs BD, Liu YC. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol* 1991 Sep;146(3):900-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875517>
 32. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, et al. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology* 2000 Jun;55(6):915-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840108>
 33. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia* 2002 Dec;34(6):356-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472618>
 34. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004 May;93(7):1018-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142155>
 35. Wyllie MG, Powell JA. The role of local anaesthetics in premature ejaculation. *BJU Int* 2012 Dec;110(11 Pt C):E943-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22758648>
 36. Frink MC, Hennies HH, Englberger W, et al. Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain. *Arzneimittelforschung* 1996 Nov;46(11):1029-36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955860>
 37. U.S. Food and Drug Administration (2009) Warning letter to William Weldon, CEO & Chairman of Johnson & Johnson, regarding Ultram-ER web advertisement. Division of Drug Marketing, Advertising, and Communications, U.S. Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services, Silver Spring, MD. 38. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, et al. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008 Jan;5(1):188-93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362279>
 38. Bar-Or D, Salottolo KM, Orlando A, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study

- to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes. *Eur Urol* 2012 Apr;61(4):736-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21889833>
39. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, et al. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005 May;2(3):368-75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422868>
40. Salonia A, Maga T, Colombo R, et al. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2486-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441946>
41. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, et al. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005 Jul;11(7):520-2,525. [Article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078671>
42. Chen J, Mabeesh NJ, Matzkin H, et al. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003 Jan;61(1):197-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559295>
43. Tang W, Ma L, Zhao L, et al. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004 May;10(5):366-7, 370. [Article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190831>
44. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006 Aug;98(2):259-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879663>
45. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006 Oct;29(5):503-09.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573707>
46. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004 Jul;1(1):6-23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>

5. ВЫВОДЫ

Современные методы лечения ЭД значительно изменились после появления во всем мире возможности применять три ингибитора ФДЭ-5 для приема внутрь — силденафила, тадалафила, варденафила. Эти препараты отличаются высокой эффективностью и безопасностью, даже в группах пациентов, с трудом поддающихся лечению, например при сахарном диабете или после РПЭ. Пациенты должны самостоятельно оценить, какой из препаратов более эффективен с учетом влияния других факторов, например времени начала лечения, продолжительности приема, окна возможности проведения полового акта, влияния побочных эффектов в каждом отдельном случае.

Варианты лечения при неэффективности препаратов, принимаемых внутрь, или при наличии противопоказаний к этим препаратам включают интракавернозные инъекции, интрауретральное введение алпростадилла, устройства для вакуумной констрикции и имплантацию протезов полового члена как последний шаг.

Очень важно, чтобы врач предупредил пациента, что сексуальные отношения —тяжелая физическая активность, повышающая частоту сердечных сокращений, а также увеличивающая нагрузку на сердце. Перед началом лечения ЭД врачи должны оценить степень тренированности сердечно-сосудистой системы пациентов.

Для достижения эффективности всех методов фармакологической терапии ЭД необходимо обеспечить некоторое сопряжение механизмов развития эрекции. В настоящее время проходят дополнительные исследования отдельных препаратов и синергического действия существующих лекарственных средств. При выборе идеального фармакологического метода лечения ЭД необходимо соблюдать следующие требования: высокая эффективность, легкость назначения, отсутствие токсичности и побочных эффектов, быстрое начало действия, возможность длительного действия.

ПЭ — еще одна широко распространенная сексуальная дисфункция у мужчин. В настоящее время используются четыре основных определения ПЭ, а наиболее широко принятые ее типы включают исходную (первичную) и приобретенную ПЭ (вторичную).

Диагноз ПЭ в обычной клинической практике основан на медицинском и сексуальном анамнезах, включая оценку показателя IELT, осязаемый контроль, стресс и трудности в межлич-

ностных отношениях, связанных с эякуляторной дисфункцией. Рекомендуется прицельное физикальное обследование, но его проведение необязательно.

Основным методом лечения первичной ПЭ является фармакотерапия, в том числе дапоксетин «по требованию», единственного зарегистрированного препарата для лечения ПЭ, ежедневное применение безрецептурных СИОЗС и кломипрамина и местных анестетиков. Поведенческая терапия считается эффективной как монотерапия или в сочетании с фармакотерапией, но поведенческие техники могут быть сложными в исполнении. В каждом случае вероятно рецидивирование ПЭ после прекращения лечения.

6. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ЗСН – застойная сердечная недостаточность
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПРИ – пальцевое ректальное исследование
ПСА – простат-специфический антиген
ПЭ – преждевременная эякуляция
РПЭ – радикальная простатэктомия
ФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
ЭД – эректильная дисфункция
AIPE (Arabic Index of Premature Ejaculation) – арабский индекс преждевременной эякуляции
AUC (area under curve) – кривая концентрации сыворотки
CGRP – кокальцигенин
С_{max} – максимальная концентрация
DICC – динамическая инфузионная кавернозометрия
DSM-IV-TR – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (версия IV)
EMA – Европейское агентство лекарственных средств
FDA (US) – Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
GAQ – вопрос общей оценки
GSSAB – Всемирное исследование сексуальных отношений и сексуального поведения
IELT – время интравагинальной задержки семяизвержения
IEF – международный индекс эректильной дисфункции
IPE – индекс преждевременной эякуляции
ISSM – Международное общество по сексуальной медицине
MET – метаболический эквивалент затраты энергии в спокойном состоянии
MMAS – Массачусетское исследование среди пожилых мужчин
MSHQ – анкета по сексуальному здоровью мужчин по исследованию ЭД
NHSLS – Национальное исследование здоровья и социальной жизни
NPTR – ночное набухание и ригидность полового члена
NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
PEDT (Premature Ejaculation Diagnostic Tool) – инструмент диагностики преждевременной эякуляции
PEP – профиль преждевременной эякуляции
PEPA – распространенность преждевременной эякуляции и отношение индивидов к ней
PRO – описанные исходы у пациента
SEP – профиль сексуальных контактов
TEMPE – эвтектическая смесь для местного применения при преждевременной эякуляции
T_{max} – время до максимальной концентрации плазмы
VCD – устройства для вакуумной констрикции
VIP – вазоактивный интестинальный пептид