

Сексуальная дисфункция у мужчин:

эректильная дисфункция
и преждевременная
эякуляция

E. Wespes, E. Amar, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou,
K. Hatzimouratidis, F. Montorsi, Y. Vardi

Перевод: М.Н. Климова
Научное редактирование: П.А. Щеплев



European
Association
of Urology



СОДЕРЖАНИЕ

1.	ИСТОРИЯ ВОПРОСА	4
1.1.	Введение	4
1.2.	Литература	4
2.	ДИАГНОСТИКА	4
2.1.	Эпидемиология и факторы риска	4
2.1.1.	Эпидемиология	4
2.1.2.	Факторы риска	4
2.1.3.	Возникновение ЭД после радикальной простатэктомии	5
2.2.	Лечение ЭД: положения для повседневной клинической практики	5
2.3.	Выводы	5
2.4.	Литература	6
2.5.	Диагноз	7
2.5.1.	Первичное обследование	7
2.5.1.1.	Сексуальный анамнез	8
2.5.1.2.	Физикальное обследование	8
2.5.1.3.	Лабораторное тестирование	8
2.5.2.	Сердечно-сосудистая система и сексуальная активность: пациент группы риска	9
2.5.2.1.	Пациенты группы невысокого риска	10
2.5.2.2.	Группа промежуточного или неопределенного риска	11
2.5.2.3.	Группа высокого риска	11
2.5.3.	Специализированные диагностические тесты	11
2.5.3.1.	Ночная тумесценция и ригидность полового члена (NPTR)	11
2.5.3.2.	Интракавернозный инъекционный тест	11
2.5.3.3.	Дуплексное УЗИ пенильных артерий	11
2.5.3.4.	Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия	11
2.5.3.5.	Оценка психического состояния	11
2.5.3.6.	Аномалии строения полового члена	11
2.5.4.	Информирование пациента – консультации и направление к специалистам	11
2.5.5.	Клинические рекомендации по диагностике ЭД	12
2.5.6.	Литература	12
3.	ЛЕЧЕНИЕ ЭД	13
3.1.	Варианты лечения	13
3.2.	Изменение образа жизни при ЭД на фоне наличия факторов риска	14
3.3.	Эректильная дисфункция после РПЭ	15
3.4.	Излечимые причины ЭД	16
3.4.1.	Гормональные причины	16
3.4.2.	Посттравматическая артериогенная ЭД у пациентов молодого возраста	16
3.4.3.	Психосексуальное консультирование и лечение	16
3.5.	Терапия 1-ой линии	16
3.5.1.	Терапия пероральными лекарственными препаратами	16
3.5.1.1.	Силденафил	16
3.5.1.2.	Тадалафил	17
3.5.1.3.	Варденафил	17
3.5.1.4.	Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5	17
3.5.1.5.	Применение ингибиторов ФДЭ-5 по требованию или постоянно	17
3.5.1.6.	Меры предосторожности при использовании ингибиторов ФДЭ-5	19
	Безопасность для сердечно-сосудистой системы	19
	Совместное применение нитратов и ФДЭ-5 строго противопоказано	19
	Гипотензивные препараты	19
	Взаимодействие с α -блокаторами	19
	Коррекция дозы	20

3.5.1.7.	Лечение при неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	20
	Проверить, чтобы все препараты были лицензированы	20
	Проверить, чтобы все препараты были правильно выписаны и применялись по назначению	20
	Возможные варианты действий при правильном, но неэффективном применении ингибиторов ФДЭ-5	21
3.5.1.8.	Апоморфин сублингвально	21
3.5.1.9.	Другие пероральные препараты	22
3.6.	Местная лекарственная терапия	22
3.7.	Вакуумные устройства для эрекции	22
3.8.	Терапия 2-й линии	23
3.8.1.	Интракавернозные инъекции	23
3.8.1.1.	Алпростадил	23
	Действия, которые необходимо предпринимать при длительной эрекции	23
3.8.1.2.	Комбинированная терапия	24
3.8.1.3.	Внутриуретральное введение алпростадила	24
3.9.	Терапия 3-й линии (протезирование полового члена)	24
3.9.1.	Осложнения	25
3.9.2.	Выводы	25
3.10.	Клинические рекомендации по лечению ЭД	25
3.11.	Литература	25
4.	ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ (ПЭ)	34
4.1.	Введение	34
4.2.	Определение ПЭ	34
4.2.1.	Обзор	34
4.2.2.	Классификация	35
4.3.	Эпидемиология ПЭ	35
4.3.1.	Распространенность	35
4.3.2.	Патофизиология и факторы риска	36
4.4.	Влияние ПЭ на качество жизни	36
4.5.	Диагноз ПЭ	36
4.5.1.	Время интравагинальной задержки семяизвержения (IELT)	37
4.5.2.	Анкеты для оценки ПЭ	37
4.5.3.	Физикальное обследование и исследования	37
4.6.	Клинические рекомендации по диагностике ПЭ	37
4.7.	Литература	38
4.8.	Лечение	41
4.8.1.	Психологические/поведенческие тактики	41
4.8.1.1.	Клинические рекомендации	41
4.8.2.	Препараты местного анестезирования	42
4.8.2.1.	Крем с лидокаином и прилокаином	42
4.8.2.2.	SS-крем	42
4.8.2.3.	Клинические рекомендации	42
4.8.3.	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	42
4.8.3.1.	Дапоксетин	43
4.8.3.2.	Рекомендации	44
4.8.4.	Ингибиторы ФДЭ-5	44
4.8.4.1.	Клинические рекомендации	44
4.8.5.	Другие препараты	45
4.8.6.	Рекомендации по лечению ПЭ	45
4.9.	Литература	46
5.	ВЫВОДЫ	49
6.	СОКРАЩЕНИЯ	51

1. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

1.1. Введение

Опухоли яичка, как правило, встречаются у молодых мужчин на 3–4-м десятилетии их жизни. Обычно эректильная дисфункция (ЭД), или импотенция, наряду с преждевременной эякуляцией – две наиболее распространенные проблемы мужского сексуального здоровья. В последнее время методы диагностики и подход в лечении ЭД полностью изменились благодаря новым способам пероральной терапии. Отдел клинических рекомендаций совместно с Европейской ассоциацией урологов (ЕАУ) создал группу экспертов для обновления ранее опубликованных рекомендаций ЕАУ по лечению ЭД, или импотенции [1].

Обновленная версия основана на обзоре данных доступной научной литературы, текущих исследований и клинической практики в этой области [1, 2]. Группа экспертов также выявила ключевые проблемы и информационные пробелы и определила приоритеты для будущих клинических исследований.

В настоящем руководстве, где это возможно, приводятся степени достоверности данных и рекомендаций. Цель данной работы – обеспечить максимальное соответствие между предложенными рекомендациями и лежащими в их основе фактами [3].

1.2. Литература

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou DG, Montorsi F, Pryor J, Vardi Y. EAU guidelines on erectile dysfunction. Update March 2004. Eur Urol 2002;41(1):1–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11999460>
2. Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. Int J Clin Pract 2007;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 Oct 24, 2008].

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Эпидемиология и факторы риска

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

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 [2].

2.1.1. Эпидемиология

Полученные в последнее время 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). По данным исследования, в США общая распространенность возникновения ЭД среди мужчин в возрасте 40–70 лет, не обращавшихся в стационар, составила 52% в Бостоне и прилегающей к нему территории [3]; 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 частота выявления ЭД составила 19,2%, причем этот показатель, связанный с возрастом, увеличивался от 2,3 до 53,4% [4]. В ходе исследования National Health and Social Life Survey (NHLS) выявлено, что распространенность нарушения сексуальной функции (помимо ЭД) составила 31% [5]. Показатель заболеваемости ЭД (новых случаев в год на 1000 мужчин) составил 26 в исследовании MMAS [6], 65,6 (при медиане наблюдения до 2 лет) – в исследовании в Бразилии [7] и 19,2 (при медиане наблюдения 4,2 года) – в исследовании в Дании [8]. Разрыв между данными этих исследований можно объяснить различиями в методах их проведения и возрасте участников, а также социально-экономическом статусе исследуемых популяций.

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 могут изменяться. 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. 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, относительно которой представлена общая информация о выборе здоровой пищи и физических упражнений [10]. Значительные улучшения в группе с изменением образа жизни выявили значительное улучшение индекса массы тела, показателей физической активности, а также ЭД. Эти изменения были в высокой степени связаны со снижением массы тела и уровнем физической активности. 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.

2.1.3. Возникновение ЭД после радикальной простатэктомии

Радикальная простатэктомия – РПЭ (в любой форме: открытая, лапароскопическая или роботизированная) – широко распространенная процедура, проводимая пациентам при клинически локализованном раке простаты (РСa) и ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Эта процедура может привести к специфическим последствиям лечения, которые влияют на качество жизни. Значение данного фактора в последнее время возросло, потому что рак простаты выявляется все чаще у молодых пациентов [11–13]. Исследование показало, что у 25–75% мужчин после операции возникает ЭД [14].

ЭД после простатэктомии – многофакторное заболевание. Повреждение кавернозного нерва вызывает в пещеристых телах проапоптотические (потеря гладкомышечной ткани) и профиброзные (увеличение содержания коллагена) изменения. Эти изменения могут быть также вызваны недостатком кислорода и слабым притоком крови к кавернозному телу.

Поскольку восстановление потенции, которая была до операции, – это основной фактор, определяющий восстановление эректильной функции после хирургического вмешательства, считается, что при проведении нервосберегающей РПЭ в идеале потенция должна сохраняться [15]. 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 простатэктомии [16, 17].

2.2. 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, интрауретерального применения и позднее пероральных препаратов [18–20]. Изменились и тактики лечения из-за того, что используемые ранее реконструктивные сосудистые хирургические вмешательства при длительном последующем наблюдении не давали эффективных результатов [21, 22].

Число мужчин, обращающихся за медицинской помощью при ЭД, возрастает благодаря большому интересу к данному вопросу со стороны СМИ и доступности эффективных пероральных препаратов. Тем не менее многие терапевты оценивают и лечат ЭД, не имея соответствующих знаний и клинического опыта. В связи с этим некоторым мужчинам ставят неправильный диагноз и такие пациенты не могут получить адекватного лечения сопутствующего заболевания, лежащего в основе ЭД. Другим пациентам, страдающим ЭД, может потребоваться лечение с целью усиления сексуальной функции. Поэтому при диагностике и лечении ЭД необходимы настоящие рекомендации ЕАУ.

2.3. Выводы

Выводы	УД	СР
• Эрекция – это нейроваскулярный феномен, связанный с гормональным контролем	2b	C
• ЭД распространена во всех странах мира	3	B
• Факторы риска развития ЭД те же, что и у сердечно-сосудистых заболеваний	3	B
• Изменение образа жизни (активная физическая нагрузка и уменьшение индекса массы тела) может улучшить эректильную функцию	1b	A
• ЭД – это не заболевание, а симптом. Иногда может быть неправильно установлен диагноз или неправильно назначено лечение по поводу лежащего в основе ЭД заболевания или состояния здоровья	4	C
• ЭД часто возникает после радикальной простатэктомии	3	B

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

2.4. Литература

1. Lue TF, Tanagho EA. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J Urol* 1987;137(5):829–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3553617>
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151(1):54–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833>
3. Wespes E. Ejaculation et ses troubles. Editions techniques EMC (Encyclopedie Medico-chirurgicale) (Paris) Nephrologie-Urologie, 18-710-A-10, 1992 [article in French] [Ejaculation and its disorders].
4. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12(6):305–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11416833>
5. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281(6):537–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
6. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study [see comments]. *J Urol* 2000;163(2):460–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647654>
7. Moreira ED Jr, Lbo CF, Diamant A, Nicolosi A, Glasser DB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a population-based cohort study in Brazil. *Urology* 2003;61(2):431–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597962>
8. Schouten BW, Bosch JL, Bernsen RM, Blanker MH, Thomas S, Bohnen AM. 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>
9. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56(2):302–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
10. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(24):2978–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
11. Cooperberg MR, Broering JM, Litwin MS, Lubeck DP, Mehta SS, Henning JM, Carroll PR, CaPSURE Investigators. The contemporary management of prostate cancer in the United States: lessons from the cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE), a national disease registry. *J Urol* 2004;171(4):1393–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017184>
12. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000;283(3):354–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647798>
13. Heidenreich A. Radical prostatectomy in 2007: oncologic control and preservation of functional integrity. *Eur urol* 2008;53(5):877–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243495>
14. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358(12):1250–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18354103>
15. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Burnett AL. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2004;45:123–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14733995>
16. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol* 2002;167(3):1371–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832735>
17. Secin FP, Touijer K, Mulhall J, Guillonneau B. Anatomy and preservation of accessory pudendal arteries in laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(5):1229–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16989942>
18. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group.

- Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. J Urol 2002;167(2 Pt 2):1197–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
19. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, Padma-Nathan H; 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, doubleblind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. Urology 2003;61(4 Suppl 1):8–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12657355>
20. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol 2002;168(4 Pt 1):1332–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
21. Wespes E, Schulman CC. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. J Urol 1993;149(5 Pt 2):1238–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
22. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. Urol Clin North Am 2001;28(2):309–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>

2.5. Диагноз

2.5.1. Первичное обследование

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

Важно обеспечить пациенту комфортную обстановку во время изучения анамнеза. Тогда пациенту будет легче отвечать на вопросы, связанные с ЭД и другими аспектами сексуального анамнеза, особенно если ему сложно говорить о данной проблеме. Также терапевту будет легче объяснить диагноз и подход к лечению заболевания самому пациенту и его партнерше.

Таблица 1. Патофизиология ЭД

Васкулогенная
• Сердечно-сосудистая патология
• Гипертония
• Диабет
• Гиперлипидемия
• Курение
• Обширное хирургическое вмешательство (РПЭ) или лучевая терапия (области таза или забрюшинного пространства)
Нейрогенная
<i>Центральные причины</i>
• Множественный склероз
• Множественная атрофия
• Болезнь Паркинсона
• Опухоли
• Инсульт
• Патология межпозвоночных дисков
• Заболевания спинного мозга
<i>Периферические причины</i>
• Диабет
• Алкогольная зависимость
• Уремия
• Полиневропатия
• Хирургическое вмешательство (в области таза или забрюшинном пространстве, РПЭ)

Анатомическая или структурная
• Болезнь Пейрони
• Перелом полового члена
• Врожденное искривление пениса
• Микропенис
• Гипоспадия, эписпадия
Гормональная
• Гипогонадизм
• Гиперпролактинемия
• Гипер- и гипотиреоз
• Болезнь Кушинга
Вызванная лекарственной терапией
• Антигипертензивные препараты (диуретики и бета-блокаторы – наиболее распространенные причины)
• Антидепрессанты
• Нейролептические препараты
• Антиандрогенные препараты
• Антигистаминные препараты
• Наркотические средства (героин, кокаин, метадон)
Психогенная
• Генерализованный тип (например, недостаток сексуального возбуждения и трудности при интимной близости)
• Ситуационный тип (например, связанная с партнершей, внешней обстановкой, затрудняющей совершение полового акта, или стрессом)

2.5.1.1. 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 все составляющие сексуальной функции (эрекция, оргазм, эякуляция, половое влечение, половой акт и общая удовлетворенность сексуальными отношениями), а также определить эффективность применяемых методов лечения [4].

2.5.1.2. 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, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или рак простаты, либо признаки и симптомы, указывающие на андрогенную недостаточность (маленький размер яичек, изменения вторичных половых признаков, пониженное половое влечение, резкая смена настроения) [2]. Ректальное обследование необходимо проводить у каждого пациента старше 50 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 2.5.2).

2.5.1.3. Лабораторное тестирование

Лабораторное исследование необходимо проводить у пациентов с жалобами, а также с имеющими факторы риска. Все пациенты должны пройти тест на уровень глюкозы и исследование липидного профиля крови натощак, если этого не было сделано за последние 12 мес. Гормональное тестирование должно включать анализ общего тестостерона в утренней порции крови. Однако нужно иметь в виду, что тесты, которые измеряют биодоступный или свободный тестостерон, предпочтительнее тестов на общий тестостерон, так как они лучше позволяют диагностировать гипогонадизм.

Дополнительные тесты, например простатспецифический антиген (ПСА), следует проводить только у пациентов, имеющих для этого показания, в целях выявления рака простаты.

При низком уровне тестостерона необходимо провести дополнительное гормональное тестирование, например определение уровня пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ). При обнаружении каких-либо отклонений, возможно, понадобится направить пациента к другому специалисту [5, 6].

На рис. 1 представлена минимальная диагностическая оценка (базовое обследование) пациентов с ЭД.

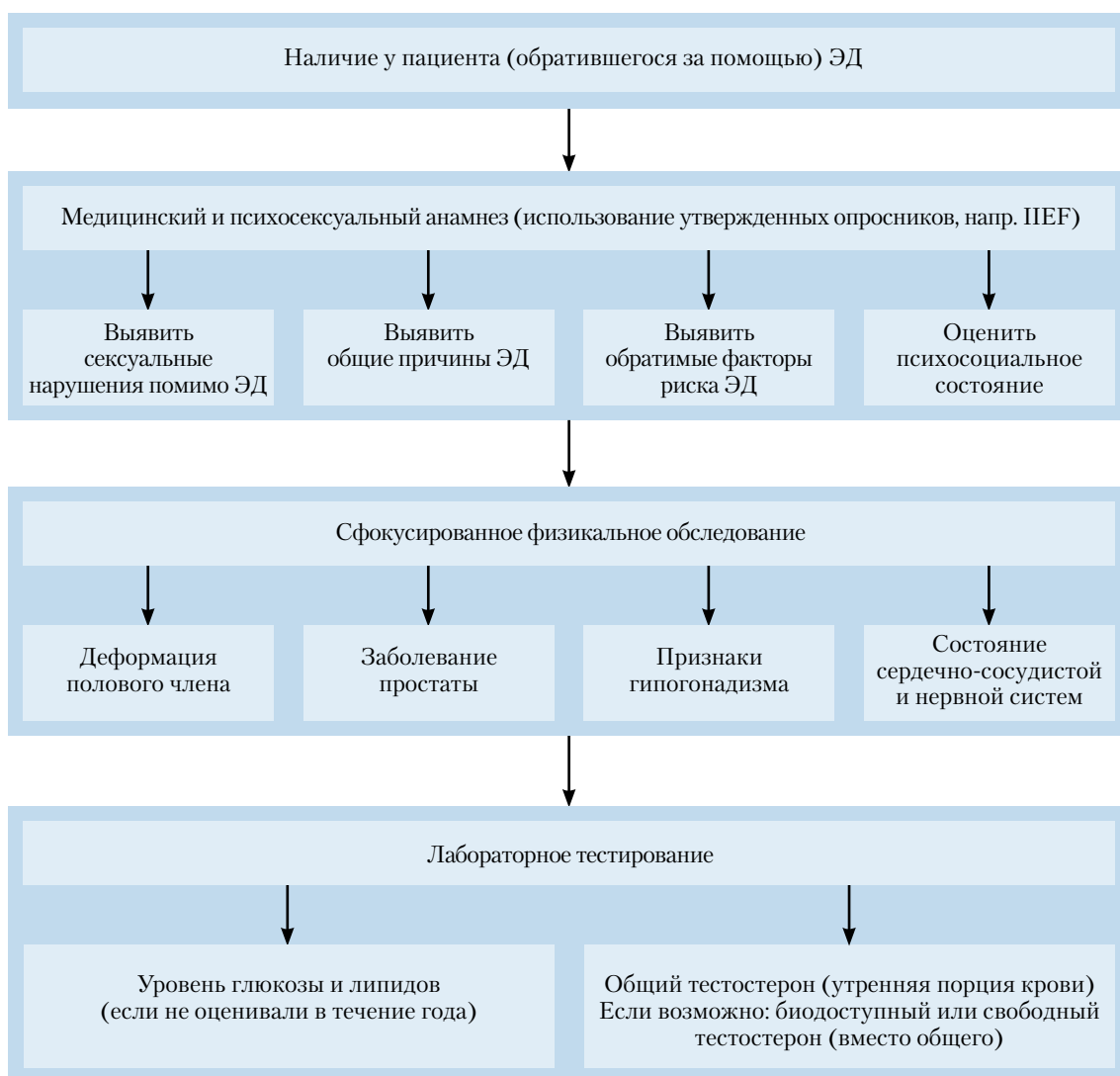


Рис. 1. Минимальная диагностическая оценка (базовое обследование) пациентов с ЭД

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

Если пациент жалуется на нарушение сексуальной функции, то высока вероятность наличия сердечно-сосудистого заболевания. Установлена четкая связь между факторами риска для работы сердца и сексуальной активностью. Последние эпидемиологические исследования указывают на взаимосвязь между сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска и сексуальной дисфункцией как у мужчин, так и у женщин [7].

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, касающиеся использования ингибиторов ФДЭ-5 при преждевременной эякуляции, представляют собой адаптированные опубликованные ранее рекомендации, извлеченные из консенсуса конференций по сексуальной дисфункции и сердечно-сосудистому риску [8, 9].

Пациентов с ЭД, нуждающихся в инициации или возобновлении половой активности, можно разделить на 3 группы в зависимости от сердечно-сосудистого риска (табл. 2), которые служат основой для назначения лечебных мероприятий (рис. 2). Специалист также может оценить риск сексуальной активности у большинства пациентов по уровню их толерантности к физической нагрузке.

Таблица 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 устойчивая стенокардия (выявлена и/или проведено лечение)	Устойчивая стенокардия умеренной тяжести	Неустойчивая или рефрактерная стенокардия
Перенесенный ранее неосложненный ИМ	Недавно перенесенный ИМ (>2, < 6 нед)	
ДЛЖС/ЗСН (NYHA класс I)	ДЛЖС/ЗСН (NYHA класс II)	ДЛЖС/ЗСН (NYHA класс III/IV)
После успешной коронарной реваскуляризации	Некардиальные последствия атеросклероза (например, инсульт, сосудистое заболевание)	Гипертрофическая обструктивная и другие кардиомиопатии
Контролируемая гипертония		Неконтролируемая гипертония
Слабовыраженный клапанный порок		Клапанный порок умеренной или средней тяжести

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

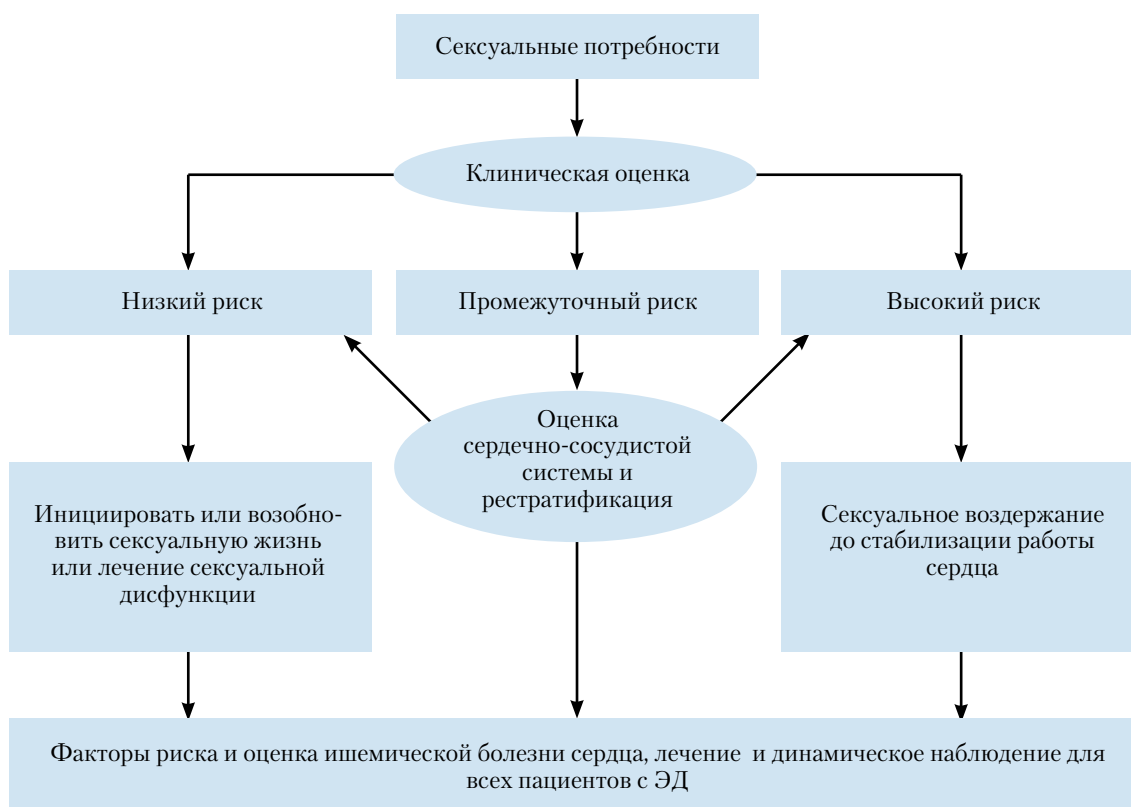


Рис. 2. Алгоритм для определения уровня сексуальной активности при ЭД в соответствии с кардиальным риском

2.5.2.1. Пациенты группы невысокого риска

В категорию невысокого риска входят пациенты, которые не имеют значительного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с сексуальной активностью. Невысокий риск, как правило, характеризует асимптомных пациентов, способных выполнять физические упражнения средней интенсивности, по затрате энергии равные 6 или более «метаболическим эквивалентам в спокойном состоянии» (METs). Согласно последним данным о потребности в физической нагрузке или эмоциональном стрессе, ассоциированными с сексуальной активностью, пациентам группы невысокого риска перед началом инициации или восстановления сексуальной функции, либо терапии по поводу сексуальной дисфункции не требуется проведения обследования сердца или диагностической оценки.

2.5.2.2. 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 тестирования или оценки перед восстановлением сексуальной активности. На основе результатов тестирования эти пациенты могут быть перемещены в группу высокого либо невысокого риска.

2.5.2.3. Группа высокого риска

Пациенты группы высокого риска имеют достаточно серьезные осложнения в работе сердечно-сосудистой системы и/или нестабильную сексуальную активность и 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-сосудистого состояния, которая достигается при лечении, либо до заключения кардиолога о том, что сексуальная активность для такого пациента является безопасной.

2.5.3. Специализированные диагностические тесты

Большинство пациентов с ЭД можно лечить в рамках сексологической помощи, однако некоторым может потребоваться проведение специальных диагностических тестов (табл. 3 и 4).

2.5.3.1. Ночная тумесценция и ригидность полового члена (NPTR)

Оценку ночной тумесценции и ригидности пениса (NPTR) необходимо проводить как минимум в течение 2 ночей. Возникновение эрекции и ригидность пениса хотя бы на уровне 60%, сохраняющаяся в течение 10 мин и более, указывают на сохранность эректильного механизма [10].

2.5.3.2. Интракавернозный инъекционный тест

Интракавернозный инъекционный тест не предоставляет полной информации о васкулярном статусе. Положительным результатом теста считается жесткость эрекции (невозможность согнуть пенис), возникшая через 10 мин после интракавернозной инъекции и длящаяся 30 мин [11]. Такой эректильный ответ указывает на функциональную, но необязательно физиологичную эрекцию, поскольку последняя может возникать и на фоне венозной недостаточности или веноокклюзионной дисфункции [12]. Положительный результат теста указывает на то, что метод интракавернозной инъекции эффективен для пациента. Данного теста недостаточно для установления диагноза, и необходимо провести дуплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий пениса.

2.5.3.3. Дуплексное УЗИ пенильных артерий

Если максимальное значение артериального систолического давления выше 30 мм рт. ст., а индекс резистентности выше 0,8, то такое давление считается нормальным [10]. При нормальных результатах дуплексного исследования дальнейшего обследования сосудистой системы не требуется.

2.5.3.4. Артериография и динамическая инфузионная кавернозометрия

Артериографию и динамическую инфузионную кавернозометрию или кавернозографию (DICC) необходимо проводить только у пациентов, которым планируется проведение реконструктивной хирургии [13].

2.5.3.5. 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 еще до проведения каких-либо исследований на наличие органических нарушений.

2.5.3.6. Аномалии строения полового члена

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

2.5.4. Информирование пациента – консультации и направление к специалистам

Консультация пациента должна предусматривать обсуждение ожиданий и потребностей как самого пациента, так и его партнера. Необходимо предоставить пациенту и его партнеру краткую информацию об ЭД, ознакомить с результатами диагностического теста и предложить оптимальные варианты лечения. Информирование пациента и его партнера – важный компонент лечения ЭД [14, 15].

Таблица 3. Показания к специфическому диагностическому тестированию

Показания к специфическому диагностическому тестированию
• Первичное нарушение эректильной функции (не имеющее органической или психогенной причины)
• Молодые пациенты с промежностной или паховой травмой в анамнезе, которым потенциально может помочь операция на сосудах пениса
• Пациенты с деформацией пениса, которым может потребоваться хирургическая коррекция, например при болезни Пейрони, врожденном искривлении пениса
• Пациенты со сложными психическими или психосексуальными нарушениями
• Пациенты со сложными эндокринными нарушениями
• По просьбе пациента или его партнера могут быть проведены специфические тесты
• Судебно-медицинские показания, например имплантация протеза пениса, сексуальное насилие

Таблица 4. Специфические диагностические тесты

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

2.5.5. Клинические рекомендации по диагностике ЭД

Рекомендации по диагностике	УД	СР
• Использование в клинических условиях валидных анкет по ЭД может помочь оценить все аспекты сексуальной функции и эффект специфического способа лечения	3	В
• Для первоначальной оценки при ЭД необходимо провести физикальное обследование, чтобы выявить возможное лежащее в основе ЭД нарушение	4	В
• Рутинные лабораторные тесты, в том числе анализ крови на липиды и глюкозу и общий тестостерон, необходимы для определения обратимых факторов риска и оценки образа жизни	4	В
• Специфические диагностические тесты показаны только при ряде условий	4	В

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

2.5.6. Литература

- Davis-Joseph B, Tiefer L, Melman A. Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction. *Urology* 1995;45(3):498–502.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7879338>
- Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Bekas M, Apostolidis A, Tzortzis V, Yannakoyorgos K. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002;168(2):615–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131320>
- Lewis RW. Epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):209–16, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402575>
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187685>
- Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):279–88.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
6. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004;1(1):6–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422979>
 7. 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;11(Suppl 1):60–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933>
 8. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, Kostis JB, Kloner RA, Lakin M, Meston CM, Mittleman M, Muller JE, Padma-Nathan H, Rosen RC, Stein RA, Zusman R. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000;86(6):62F–8F.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554933>
 9. Kostis J, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett A, Carson C, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, Ganz P, Goldstein I, Guay A, Hatzichristou D, Hollander JE, Hutter A, Katz S, Kloner RA, Mittleman M, Montorsi F, Montorsi P, Nehra A, Sadovsky R, Shabsigh R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96(B):313–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16018863>
 10. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998;159(6):1921–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9598488>
 11. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22(4):803–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7483130>
 12. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. 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>
 13. Wespes E, Schulman C. Venous impotence: pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1993;149(5 Pt 2):1238–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8479008>
 14. Rosen RC, Leiblum SR, Spector IP. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther* 1994;20(2):67–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8035472>
 15. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L, Litwin M, Meuleman E, O'Leary M, Quirk F, Sadovsky R, Seftel A. 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 вылечить его, а не лечить только симптомы. ЭД может сопровождаться изменяемыми или обратимыми факторами, в том числе касающимися образа жизни или связанными с приемом лекарственных 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 нельзя вылечить полностью. Исключение составляют психогенная ЭД, посттравматическая артериогенная ЭД у молодых пациентов, а также ЭД, вызванная гормональными причинами (например, андрогенная недостаточность, гиперпролактинемия), которые возможно вылечить специфическими способами лечения.

Большинство мужчин, страдающих ЭД, можно лечить методами, не относящимися к этиологически специфическим. Этим обусловлено формирование структурированной стратегии лечения, зависящей от эффективности, безопасности, инвазивности, расходов, а также предпочтений пациента [1]. Для адекватного консультирования больных ЭД врачи должны владеть полной информацией обо всех вариантах лечения.

При оценке вариантов лечения необходимо рассмотреть влияние на степень удовлетворенности пациента и его партнера, другие показатели качества жизни, а также на эффективность и безопасность лечения. Алгоритм лечения ЭД представлен на рис. 3.

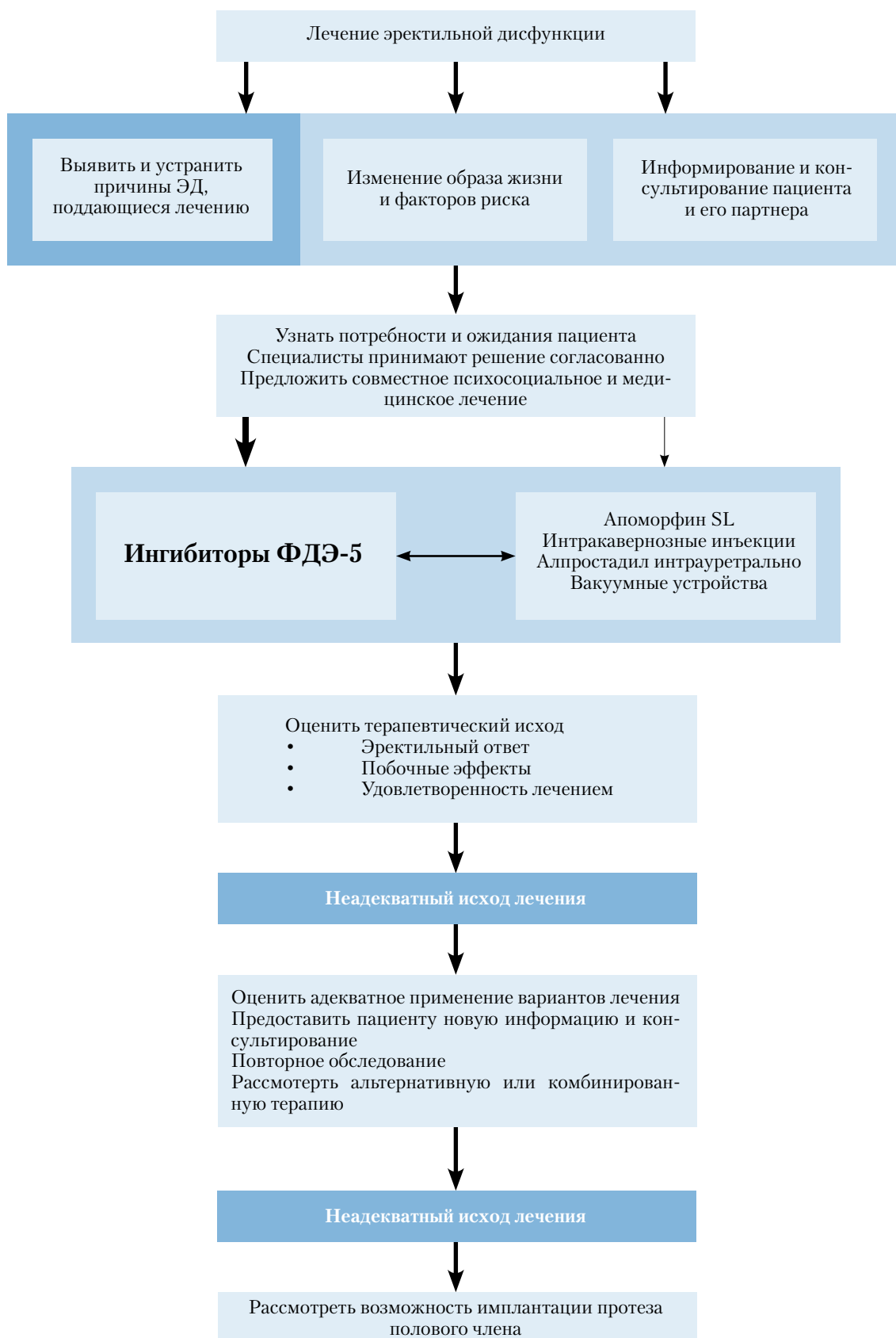


Рис. 3. Алгоритм лечения ЭД

3.2. Изменение образа жизни при ЭД на фоне наличия 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 метаболиче-

ских нарушений, например диабетом или гипертонией [2–4]. Помимо улучшения эректильной функции активное изменение образа жизни может также обеспечить общее улучшение состояния сердечно-сосудистой системы и обменных процессов в организме. Недавно проведенные исследования показали, что изменение образа жизни оказывает благоприятное влияние как на ЭД, так и на состояние здоровья в целом [5].

Хотя для выяснения роли изменения образа жизни в лечении ЭД и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний необходимы дополнительные исследования, изменение образа жизни можно рекомендовать 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 [6]. Однако 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 такие доказательства будут получены.

3.3. Эректильная дисфункция после РПЭ

Для восстановления эректильной функции после операции очень важно применение проэректильных препаратов после РПЭ. В ряде исследований показано, что на фоне приема любых (терапевтических или профилактических) препаратов по поводу ЭД частота купирования ЭД после РПЭ выше.

Ранее были предложены следующие варианты лечения послеоперационной ЭД: интракавернозные инъекции [7], микросуппозитории в уретру [8], терапия с помощью вакуумных устройств [9], импланты в половой член [10]. Инъекции в кавернозные тела и импланты в половой член по-прежнему считают вариантами соответственно 2-го и 3-го ряда, если в послеоперационном периоде принимаемые внутрь вещества недостаточно эффективны или противопоказаны (см. разделы 3.8 и 3.9).

Лечение ЭД после РПЭ значительно изменилось после внедрения ингибиторов ФДЭ-5, с учетом их доказанной эффективности, простоты применения, хорошей переносимости, отличного профиля безопасности, положительного влияния на качество жизни. В настоящее время из лекарственных средств для приема внутрь ингибиторы ФДЭ-5 считают препаратами первого ряда при лечении ЭД после нервосберегающей РПЭ. Целесообразность выбора ингибиторов ФДЭ-5 в качестве метода 1-го ряда может вызывать сомнения в случаях, когда не была выполнена нервосберегающая операция. Основное значение для сохранения эректильной функции после операции, помимо возраста пациента и применения нервосберегающего метода, имеет опытность хирурга (объем хирургических вмешательств) [11–13]. Выявлено, что ингибиторы ФДЭ-5 наиболее эффективны после точного соблюдения процедуры NS, что удается только хирургам с наибольшим опытом проведения этих операций [12, 13].

Применение в раннем периоде после РПЭ высоких доз силденафила сопровождается сохранением гладких мышц в составе пещеристых тел [14]. Ежедневное назначение силденафила также приводило к более высокой частоте самостоятельного восстановления нормальной эректильной функции после РПЭ по сравнению с плацебо после операций РПЭ с двусторонним сохранением нервов на фоне полного сохранения потенции перед операцией [15, 16].

Эффективность лечения ЭД силденафилом после РПЭ в различных исследованиях составляла от 35 до 75% у пациентов, подвергнутых нервосберегающей РПЭ, и от 0 до 15% у пациентов, которым проводили другие, помимо нервосберегающей РПЭ, вмешательства [15–18].

Также при ЭД после РПЭ оценивали эффективность тадалафила и варденафила в качестве препаратов для приема «по требованию».

- Применение тадалафила при ЭД после двустороннего нервосберегающего вмешательства изучали в крупном многоцентровом исследовании в Европе и США. Эректильная дисфункция купировалась у 71% пациентов, получавших тадалафил по 20 мг, по сравнению с 24%, получавшими плацебо, в то время как частота успешных попыток половых актов составила при терапии тадалафилом по 20 мг 52%, а в группе плацебо — 26% [19].
- Аналогично в многоцентровом проспективном плацебоконтролируемом рандомизированном Северо-американском исследовании у больных ЭД после одно- или двустороннего нервосберегающего вмешательства изучали применение варденафила [20]. После двусторонней нервосберегающей РПЭ ЭД купирована при терапии в дозах 20 мг и 10 мг варденафила соответственно в 71 и 60% случаев. При расширенном анализе у тех же пациентов, подвергнутых аналогичной операции, выявлено преимущество применения варденафила по сравнению с плацебо в отношении степени удовлетворенности половыми актами, мощности эрекции, достижения оргазма, общей степени удовлетворенности сексуальными отношениями [21].

В рандомизированном многоцентровом исследовании с двойным плацебоконтролем, проведенном в 87 центрах Европы, Канады, Южной Африки, США, сравнивали применение варденафила «по требованию» или на ночь у мужчин, страдающих ЭД, после двусторонней нервосберегающей РПЭ. При домене эрек-

тильной функции по IIEF (IIEF-EF), равном до операции 26 баллам, вальденафил был эффективен при применении «по требованию», что свидетельствует о постепенной смене мнений специалистов в пользу назначения ингибиторов ФДЭ-5 при ЭД после РПЭ «по потребности» [22]. При отсутствии эффекта от назначения ингибиторов ФДЭ-5 внутрь после нервосберегающей РПЭ необходимо профилактически назначить введение альпростадилла в пещеристые тела [23]. Весьма успешным методом на фоне неэффективности пероральной или интракавернозной лекарственной терапии или вакуумных устройств остается установка протезов полового члена [24].

3.4. Излечимые причины ЭД

3.4.1. Гормональные причины

При лечении гормональных нарушений важно проконсультироваться с эндокринологом. Возможно, имеется дефицит тестостерона либо в результате первичной недостаточности яичек, либо вследствие поражения гипофиза/гипоталамуса, в том числе в связи с гормонально активными опухолями гипофиза, вызывающими гиперпролактинемию.

Эффективна заместительная терапия тестостероном (внутримышечно, внутрь, чрескожно), но ее следует проводить только после исключения других эндокринологических причин недостаточности функции яичек [25]. Заместительная терапия тестостероном противопоказана у мужчин с раком простаты или другими симптомами простатита в анамнезе. Перед началом заместительной терапии тестостероном следует провести пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определить уровень ПСА в сыворотке. При терапии андрогенами необходимо наблюдать за клинической реакцией и за возможным развитием поражения печени и простаты.

Противопоказаний к терапии тестостероном у мужчин, страдающих ИБС, при адекватно диагностированных гипогонадизме и/или ЭД нет. Однако необходимо наблюдать за показателем гематокрита, а в некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы тестостерона, особенно на фоне ЗСН. Гормональная терапия при лечении ЭД, связанной с гипогонадизмом, не всегда эффективна [26].

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% [27]. Необходимо подтверждение поражения с помощью дуплексного УЗИ и фармакоартериографии полового члена. Противопоказанием к реваскуляризации считают веноокклюзионное поражение пещеристых тел, которое необходимо исключить с помощью DICSS [9, 10]. Сосудистые хирургические вмешательства при веноокклюзионной дисфункции в настоящее время проводить не рекомендуется, учитывая низкую эффективность в отдаленном периоде [28].

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 занимает значительное время, и ее эффективность нестабильна [29].

3.5. Терапия 1-й линии

3.5.1. Терапия пероральными лекарственными препаратами

Энзим ФДЭ-5 гидролизует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) в кавернозной ткани пениса. Подавление ФДЭ-5 стимулирует кровоток в пенисе, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры, расширению кровеносных сосудов и эрекции [30].

На сегодняшний день на рынке существует 3 потенциально селективных ингибитора ФДЭ-5, одобренных Европейским агентством лекарственных средств (ЕМЕА) и Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) для лечения ЭД. Они не инициируют эрекцию, а требуют наличия сексуальной стимуляции для эректильного ответа.

3.5.1.1. Силденафил

Силденафил, который начали применять в 1998 г., является первым доступным в продаже 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. Эффективность может длиться до 12 ч [31]. Фармакокинетические данные силденафила представлены в табл. 5. Неблагоприятные явления (табл. 6), как правило, незначительны и купируются сами. Процент случаев отмены препарата из-за осложнений сопоставим с плацебо [32].

Через 24 нед, по данным исследования, в ходе которого была выявлена эффективность применяемой дозы, наблюдалось улучшение эрекции у 56; 77 и 84% мужчин, принимавших соответственно 25, 50 и 100 мг силденафила, по сравнению с 25% в группе плацебо [33]. Применение силденафила стати-

стически значимо улучшило показатели ПЕФ, профиль сексуальных контактов 2 (SEP2), SEP3, общих вопросов исследования (GAQ) и удовлетворенность лечением.

Эффективность силденафила выявлена почти в каждой подгруппе пациентов с ЭД. Среди пациентов с диабетом об улучшении эрекции сообщили 66% (согласно GAQ) и 63% – об успешных попытках совершить половой акт по сравнению с 28,6 и 33% соответственно в группе плацебо [34].

3.5.1.2. Тадалафил

Тадалафил разрешен для лечения ЭД в феврале 2003 г. Действие препарата начинается через 30 мин после приема и продолжается в течение 36 ч [35], максимальная эффективность достигается спустя 2 ч. Эффективность препарата не зависит от пищи. Дозы приема – 10–20 г. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем дозу определяют в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами. Фармакокинетические данные препарата представлены в табл. 5. Побочные эффекты (табл. 6), как правило, незначительные, купируются сами по мере длительного применения. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов сопоставима с плацебо [36].

Данные предпродажных исследований показывают, что после 12 нед лечения в рамках испытания «доза–ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 67 и 81% мужчин, принимавших соответственно 10 и 20 мг тадалафила по сравнению с 35% мужчин в контрольной группе плацебо [36]. Тадалафил значительно улучшил показатели ПЕФ, SEP2, SEP3, GAQ, а также степень удовлетворенности лечением. Эти результаты подтвердились в постмаркетинговых исследованиях [37].

Применение тадалафила привело к улучшению эрекции в подгруппах пациентов, тяжело поддающихся лечению. Среди пациентов с диабетом 64% сообщили об улучшении эрекции (например, улучшение GAQ) по сравнению с 25% пациентов в контрольной группе, а также об изменениях конечного показателя ПЕФ-EF – 7,3 по сравнению с 0,1 в группе плацебо [38].

3.5.1.3. Варденафил

Варденафил доступен в продаже 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 – 5, 10 и 20 мг. Рекомендуемая начальная доза – 10 мг, затем дозу определяют в соответствии с ответом на препарат и побочными эффектами. Препарат *in vitro* в 10 раз эффективнее силденафила, однако это не подразумевает большую клиническую эффективность [39]. Фармакокинетические данные варденафила представлены в табл. 5. Побочные эффекты (табл. 6), как правило, незначительны и ограничиваются длительностью применения. Частота случаев отмены препарата сходна с таковой в группе плацебо [40].

После 12 нед лечения в рамках испытания «доза–ответ» улучшение эрекции наблюдалось у 66, 76 и 80% мужчин, принимавших 5, 10 и 20 мг варденафила соответственно, по сравнению с 30% улучшения в группе плацебо [41]. Выявлены статистические данные улучшения показателей ПЕФ, SEP2, SEP3 и GAQ, а также удовлетворенности лечением. Эффективность препарата подтвердилась в постмаркетинговых исследованиях [42].

Варденафил также привел к улучшению эрекции в подгруппах пациентов, тяжело поддающихся лечению. Сообщается, что у 72% пациентов с диабетом наблюдалось улучшение эрекции (например, улучшились показатели GAQ) по сравнению с 13% в группе плацебо. Конечный показатель ПЕФ-EF составил 19 против 12,6 в группе плацебо [43].

3.5.1.4. Выбор или предпочтение между различными ингибиторами ФДЭ-5

На сегодняшний день нет данных двойных или тройных многоцентровых слепых исследований, сравнивающих эффективность или предпочтение пациентом 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. Пациенты должны знать, имеет препарат длительный или краткосрочный эффект, возможные недостатки и способ его применения.

3.5.1.5. Применение ингибиторов ФДЭ-5 по требованию или постоянно

В исследованиях на животных показано, что применение ингибиторов ФДЭ-5 улучшает или в значительной степени предотвращает поражение внутрикавернозных структур как возрастные, так и вызванные диабетом или повреждением при операциях [44–50].

В рандомизированном исследовании ($n=145$) показано, что ежедневное назначение тадалафила привело к статистически значимо более высоким показателям ПЕФ-EF и большей частоте успешных попыток половых актов по сравнению с назначением тадалафила по требованию [51]. В 2 крупных рандомизированных исследованиях, в ходе которых тадалафил ежедневно назначали в дозе 5 и 10 мг в течение 12 нед ($n=268$) [52] и 2,5 и 5 мг в течение 24 нед ($n=286$) [53], выявлено, что ежедневное назначение переносилось удовлетворительно и значительно улучшало эректильную функцию. Однако варианта лечения «по требованию» в этих исследованиях предусмотрено не было. В обоих исследованиях было проведено расширенное исследование у 234 пациентов в течение года и у 238 пациентов в течение 2 лет. Тадалафил,

принимаемый по 5 мг 1 раз в сутки, переносился хорошо и оказался эффективен [54]. 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 плановый характер сексуальной жизни либо предполагающих проводить частые половые акты, причем как преимущество этого метода рассматривается возможность избежать временной связи между приемом препарата и сексуальной активностью. Тем не менее в 1-годичном дополнительном исследовании с назначением 5 мг тадалафила после 4-недельного периода вымывания препарата выявлено, что после прекращения терапии у большинства (около 75%) пациентов эректильная функция не сохранялась.

В плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в параллельных группах с участием 236 мужчин, страдающих ЭД легкой или средней степени тяжести, рандомизированно назначали варденафил «по требованию» 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 в течение 24 нед с последующим 4-недельным периодом вымывания [55]. Несмотря на благоприятные данные доклинических исследований, выявлено, что при ЭД легкой или средней степени тяжести назначение варденафила по 10 мг 1 раз в сутки не обеспечивает сколько-нибудь устойчивого влияния после прекращения лечения по сравнению с назначением «по требованию».

В других рандомизированных перекрестных исследованиях с ограниченным числом пациентов показано, что длительное, но не в режиме «по требованию» лечение тадалафилом улучшает функционирование эндотелия и обеспечивает сохранение эффективности после прекращения приема [56, 57]. Это было подтверждено еще в одном исследовании с длительным применением силденафила у мужчин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа [58].

Недавно первое плацебоконтролируемое исследование с двойным маскированием, в котором участвовали 298 мужчин, страдавших диабетом и ЭД, показало, что терапия тадалафилом по 2,5 и 5 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед эффективна и хорошо переносится.

Эту схему лечения в ряде случаев у мужчин с диабетом можно считать альтернативой схеме приема препарата «по требованию» [59].

Однако, если у пациентов имеется выбор, вероятнее всего, что они в основном предпочтут терапию по требованию, нежели с непрерывной схемой [60].

Таблица 5. Основные ключевые фармакокинетические данные трех ингибиторов ФДЭ-5, использованных 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 х ч/л	1685	8066	56,8
Связывание белка, %	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.*

*Состояние натошак, максимальная рекомендуемая доза. 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>

Таблица 6. Часто встречающиеся нежелательные явления при применении трех ингибиторов ФДЭ-5 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

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 плацебоконтролируемых исследований, так и исследований без маскирования 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 [61, 62]. 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.

Совместное применение нитратов и ФДЭ-5 строго противопоказано

Органические нитраты (например, нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат) и другие препараты нитратов, используемые для лечения стенокардии, а также амилнитрит или амилнитрат («рекреационные средства») применять на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 абсолютно противопоказано. Они приводят к накоплению цГМФ и непрогнозируемому снижению артериального давления с развитием клинически проявляющейся гипотонии. Продолжительность взаимодействия органических нитратов и ингибиторов ФДЭ-5 зависит от используемых препаратов этих групп.

В случае развития загрудинных болей на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5, от приема нитроглицерина следует воздержаться в течение не менее 24 ч, если был использован силденафил (и, вероятно, также варденафил — 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 следует возобновить прием нитроглицерина, пациент должен получать его только по прошествии достаточного времени, как указано выше, и при тщательном медицинском наблюдении.

Гипотензивные препараты

Совместное применение ингибиторов ФДЭ-5 с гипотензивными препаратами (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, кальциевые блокаторы, β -блокаторы, диуретики) может привести к небольшим перепадам кровяного давления, которые обычно незначительны.

Как правило, профиль неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ-5 не ухудшается на фоне применения гипотензивных препаратов, даже если пациент применяет несколько гипотензивных препаратов.

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 после приема α -блокаторов применять препарат в дозе 50 или 100 мг не ранее чем через 4 ч. Это ограничение не распространяется на дозу приема силденафила 25 мг.
- В США совместное применение силденафила и α -блокаторов абсолютно противопоказано.
- Совместное назначение варденафила и тамсулозина не сопровождается значительными клиническими проявлениями гипотензии [63].
- Противопоказано применение тадалафила совместно с α -блокаторами, за исключением тамсулозина в дозе 0,4 мг [64].

В исследованиях среди здоровых мужчин, ранее не принимавших α -блокаторы, выявлено более очевидное проявление этих взаимодействий. Необходимы дополнительные исследования для выявления характера взаимодействия ингибиторов ФДЭ-5 и других α -блокаторов (например, альфузозина, 1 раз в день), или смешанных α -/ β -блокаторов (например, карведидол, лабеталол).

Коррекция дозы

Препараты, подавляющие механизм СYP3A4, тормозят также 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 артериальной крови, поэтому последние необходимо назначать в низких дозах.

Однако другие препараты, например рифампин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, могут индуцировать СYP3A4 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 или его неэффективность. Тактика при неэффективности зависит от ее причины.

Проверить, чтобы все препараты были лицензированы

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

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 пенисе. Обычно выделение NO вызывает сексуальная стимуляция, и без адекватности последней (и выделения NO) препараты действовать не могут.

Недостаточный промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт. Максимальные концентрации в плазме ингибиторов ФДЭ-5 для приема внутрь достигаются с различными интервалами [65–67]. 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 все 3 препарата у некоторых пациентов начинают действовать в течение 30 мин после приема внутрь [68–70], большинству мужчин для достижения максимального эффекта после приема требуется больше времени – не менее 60 мин при приеме силденафила и варденафила и до 2 ч после приема тадалафила.

На всасывание препарата может повлиять прием пищи. Всасывание силденафила может замедляться на фоне приема любой пищи [65], в то время как варденафила – при приеме жирной пищи [71]. Всасывание тадалафила зависит от пищи меньше при условии, что между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт прошло достаточно времени [67].

Слишком долгий промежуток времени между приемом препарата и попыткой совершить половой акт. Иногда после приема препарата до попытки совершить половой акт проходит слишком много времени. Период полувыведения силденафила и варденафила составляет около 4 ч, что означает, что нормальное окно эффективности после приема препаратов составляет около 6–8 ч, хотя также хорошо изучены реакции и после этого периода. Период полувыведения тадалафила больше – около 17,5 ч, поэтому окно эффективности оказывается значительно большим – около 36 ч.

Недостаточная доза. 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 [72].

Преимущество обучения при неэффективности препарата. 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 восстановилась [73–76].

В одном исследовании [74], кроме того, на фоне сохраняющейся неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 была проведена вторичная корректировка. Пациентам, принимавшим тадалафил, рекомендовали выждать между приемом препарата внутрь и попыткой совершить половой акт 2 ч. 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.

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

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

Исправление сопутствующих факторов риска. ЭД обычно оказывается проявлением какого-либо заболевания, например диабета, гипертонии, дислипидемии и др. Ограниченный набор данных свидетельствует, что при гипогонадизме нормализация уровня тестостерона в сыворотке должна улучшить реакцию пациента на ингибитор ФДЭ-5 [77]. До настоящего времени эффективность изменения других факторов риска, например контроль диабета, гипертонии и дислипидемии, в отношении реакции на прием ингибиторов ФДЭ-5 не доказана.

Замена ингибитора ФДЭ-5. В рандомизированном исследовании показано, что варденафил должен оказаться эффективным на фоне неэффективности силденафила [78], но высказано мнение, что эти результаты переоценивают преимущества смены ингибиторов ФДЭ-5, поскольку организация исследования была недостаточной. Однако в рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании силденафила и тадалафила выявлено, что в некоторых случаях эффективность одного из ингибиторов ФДЭ-5 оказывается выше [79]. По шкале ПЕФ-ЕФ у 17% пациентов эффективность тадалафила оказалась выше (примерно на 5 баллов), чем таковая силденафила, в то время как у 14% пациентов более эффективен по сравнению с тадалафилом был силденафил.

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

Регулярное назначение ингибиторов ФДЭ-5. В двух нерандомизированных исследованиях показано, что ежедневный прием ингибиторов ФДЭ-5 может обеспечить результат в некоторых случаях неэффективности нерегулярного приема. В одном исследовании [80] у некоторых мужчин регулярный прием варденафила или тадалафила оказался эффективен, в то время как в другом [75] у ряда мужчин, у которых эффекта при нерегулярном приеме ингибиторов ФДЭ-5 не наблюдалось, результат был получен при ежедневном приеме тадалафила.

В настоящее время рандомизированных исследований для подтверждения этой рекомендации не проводили. Хотя тадалафил рекомендован для ежедневного приема в дозах 2,5 и 5 мг, ни силденафил, ни варденафил не назначаются с такой схемой приема.

Внедрение альтернативной схемы лечения. Если лекарственная терапия неэффективна, пациенту следует предложить альтернативную терапию с интракавернозными инъекциями препаратов или использованием вакуумных эректильных устройств. Внутриуретральное лечение в этих случаях обычно неэффективно.

3.5.1.8. Апоморфин сублингвально

Апоморфин — агонист допамина центрального действия, улучшающий эректильную функцию путем усиления естественных центральных эректильных сигналов, в норме появляющихся при сексуальной стимуляции [81, 82]. Его назначают сублингвально по требованию в дозе 2 или 3 мг. Апоморфин утвержден для применения при ЭД в ряде стран, но не в США.

Показатели эффективности (эрекция, достаточная для совершения полового акта) — от 28,5 до 55% [83–85]. Вследствие быстрого всасывания препарата наиболее частыми нежелательными явлениями оказываются тошнота (7%), головная боль (6,8%), головокружение (4,4%). Обычно эти явления легкие и купируются самостоятельно [85]. Тяжелые проявления, например обмороки, развиваются крайне редко (менее 0,2% случаев) [86].

Апоморфин не противопоказан на фоне приема нитратов или антигипертензивных препаратов (всех классов) и не влияет на основные физиологические показатели [87, 88]. Значимого усиления сексуального желания не выявлено, но отмечено небольшое улучшение оргазма.

В сравнительных исследованиях убедительно показано, что прием апоморфина сопровождается значительно меньшей эффективностью и частотой достижения удовлетворения пациентов по сравнению с приемом силденафила [89–91]. Наиболее значимым преимуществом апоморфина оказывается его профиль безопасности [92]. Даже в предмаркетинговых исследованиях апоморфин по сравнению с плацебо значительно улучшал по шкале IIEF эректильную функцию, половой акт и общую удовлетворенность пациентов.

Его применение с учетом низкой эффективности ограничивается случаями легкой или среднетяжелой ЭД или психогенной сексуальной дисфункцией. Также он может быть препаратом первого ряда при наличии ряда противопоказаний к применению ингибиторов ФДЭ-5, например при приеме нитратов.

3.5.1.9. Другие пероральные препараты

Для лечения ЭД используют ряд других препаратов с различными механизмами действия [93], но в настоящее время ключевое место в лечении ЭД этим препаратам не отводят.

- Йохимбин — альфа-2-адренергический антагонист центрального и периферического действия, использовавшийся в качестве афродизиака почти в течение века.
- Делеквамин — более специфический и избирательный по сравнению с йохимбином альфа-2-адренергический антагонист.
- Тразодон — ингибитор обратного захвата серотонина (антидепрессант), обеспечивающий развитие длительных эреций и вызывающий приапизм.
- L-аргинин — донор нитроксида, а налмефен/налтрексон — антагонист опиоидных рецепторов.
- Женьшень (*Red Korea ginseng*) — препарат, механизм действия которого неизвестен (хотя, возможно, что он действует как донор нитроксида).
- Лимапрост — производное аллпростадила, предназначенное для приема внутрь.
- Прошла III фаза клинических испытаний лекарственной формы фентоламина (неселективного альфа-адренергического антагониста) для приема внутрь [94].

В рандомизированных исследованиях показано, что при органических причинах ЭД йохимбин и тразодон оказываются по эффективности сопоставимы с плацебо [95, 96]. Лекарственная форма фентоламина для приема внутрь обеспечивает эффективность (число эреций, достаточных для совершения полового акта), равную примерно 50% [94], но выявление в исследованиях на животных возможного ее канцерогенного действия стало причиной прекращения дальнейшей разработки.

Данные по эффективности женьшеня (*Red Korea ginseng*) свидетельствуют, что он может занять некоторое место в лечении ЭД [97]. Данных об эффективности других перечисленных выше препаратов нет.

3.6. Местная лекарственная терапия

Для местного применения используют несколько вазоактивных препаратов (2% нитроглицерин, 15–20% гель с папаверином и 2% раствор или гель с миноксидином). Поскольку толстый и глубокий слой белочной оболочки пещеристого тела препятствует быстрому всасыванию препаратов местного применения, разработаны средства, применяющиеся в сочетании с вазоактивными препаратами для улучшения всасывания [98]. При применении сочетания препарата Topiglan™ – 1% апростадил геля и 5% SEPA® (улучшающий всасывание) у 38,9% пациентов эрекция стала достаточной для вагинального проникновения по сравнению с 6,9% в группе плацебо [99]. Отмечены неблагоприятные явления, такие как эритема кожи и головки полового члена, жжение, аллергические реакции и побочные эффекты у партнера (гипотензия, головная боль), обусловленные вагинальным всасыванием.

Ни один из препаратов местного применения не был одобрен, и в настоящее время они не играют роли в лечении ЭД.

3.7. Вакуумные устройства для эрекции

Вакуумные устройства для эрекции (VCD) обеспечивают пассивное заполнение пещеристых тел при одновременном размещении сдавливающего кольца на основании пениса для задержки крови в пещеристых телах. Достижимые при этом эрекции не физиологичны, поскольку не используются физиологические механизмы развития эрекции. Эффективность в отношении эреций, достаточных для совершения полового акта, достигает 90%, независимо от причины ЭД, а частота достижений удовлетворения — 27–94% [100]. Отмечено, что при мотивации, заинтересованности и понимании партнерши пациента пара достигает наиболее высоких показателей удовлетворенности. Спустя 2 года доля пациентов, применяющих VCD продолжительное время, снижается до 50–64% [101]. Большинство мужчин отказываются от применения VCD в течение 3 мес.

Из нежелательных явлений чаще всего развиваются боли, затруднение эякуляции, петехии, кровоподтеки, онемение, появляющиеся менее чем у 30% пациентов [102]. Серьезные нежелательные явления (некроз кожи) можно предотвратить, если пациент снимет сдавливающее кольцо в течение 30 мин. Устройства для вакуумной констрикции противопоказаны на фоне нарушений свертывания крови или при терапии антикоагулянтами.

Устройства для вакуумной констрикции обычно нежелательно применять молодым пациентам с учетом побочных эффектов и более высокой сексуальной активности в отличие от пожилых. Вакуумные эректильные 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.

3.8. Терапия 2-й линии

При неэффективности пероральных препаратов могут применяться интракавернозные инъекции. Частота их эффективности высокая (85%). [100]. Интракавернозное применение вазоактивных препаратов было первым методом лечения ЭД, использовавшимся более 20 лет назад [103].

3.8.1. Интракавернозные инъекции

3.8.1.1. Алпростадил

Алпростадил (Каверджект™, Эдекс/Виридал™) – первое и единственное средство, одобренное для интракавернозного лечения ЭД [104]. В качестве монотерапии для интракавернозного введения он наиболее эффективен в дозах 5–40 мкг. 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 обучиться правильно вводить препарат. В случае отсутствия необходимых навыков данной технике можно обучить партнера пациента. Технику введения препарата упрощает специальная автоматическая ручка, которая закрывает иглу и снимает опасение проколоть пенис.

Частота эффективности интракавернозного введения алпростадила составила 70% среди общего числа пациентов с ЭД, а также в подгруппах (например, при диабете или сердечно-сосудистом заболевании). Сексуальные отношения после инъекции имели 94% пациентов, показатель удовлетворенности составил 87–93,5% у самих пациентов и 86–90,3% у их партнеров [105–107].

Осложнения при интракавернозных инъекциях алпростадила включают боль пениса (у 50% пациентов после 11% инъекций), слишком длительная эрекция (5%), приапизм (1%) и фиброз (2%) [108]. Боль обычно купируется сама собой при длительном применении. Ее можно купировать применением бикарбоната натрия или местным обезболивающим [109, 110]. При фиброзе необходимо временно прекратить применение инъекции на несколько месяцев. Системные побочные эффекты встречаются редко. Наиболее часто возникает гипотензия, особенно при приеме больших доз.

Применение препарата противопоказано, если имеют место сверхчувствительность к алпростадилу в анамнезе, риск возникновения приапизма и кровотечения.

Несмотря на эти данные в пользу препарата, интракавернозная фармакотерапия ассоциирована с высокой частотой прекращения применения и ограниченной комплаентности. Показатели отмены применения препарата составили 41–68% [111–113], большинство пациентов прекращали его применять в первые 2–3 мес. В сравнительном исследовании монотерапия алпростадилем имела наиболее низкие показатели отказа от применения (27,5%) по сравнению с остальными комбинациями лекарств (37,6%), причем после первых месяцев терапии частота применения препарата снижалась на 10% в год. Причинами прекращения является желание пациента применять терапию одного вида постоянно (29%), отсутствие подходящего партнера (26%), низкая эффективность (23%) (особенно среди прекративших применение), 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 прекращения применения метода интракавернозного инъецирования [114].

На сегодняшний день интракавернозная фармакотерапия считается терапией второй линии. При неэффективности пероральных препаратов может быть предложен метод интракавернозного инъецирования [114], частота эффективности которого составляет 85%. Большинство пациентов, длительно применяющих инъекции, могут начать использовать силденафил независимо от лежащей в основе патофизиологии [115–117]. Однако почти 1/3 пациентов, пользующихся интракавернозными инъекциями в течение длительного периода и также отвечавших на терапию силденафилом, предпочли продолжать применение метода интракавернозных инъекций.

Действия, которые необходимо предпринимать при длительной эрекции

Не позже чем после 4 ч эрекции пациентам рекомендуют приложить холодный компресс и проконсультироваться с врачом, чтобы не допустить повреждения внутрикавернозной мышцы, которое может осложниться кавернозным фиброзом и органической формой ЭД. Для аспирации крови используют иглу 19 калибра; благодаря этому внутрикавернозное давление снижается. Этот несложный метод обычно обеспечивает достаточную степень снижения интракавернозного давления полового члена. Однако если половой член после этого вновь оказывается ригидным, требуется ввести в пещеристые тела фенилэфрин, начиная с дозы 200 мкг каждые 5 мин и при необходимости повышая дозу до 500 мкг. Обычно этого бывает достаточно для купирования приапизма. Если эта проблема возникает повторно, дозу препарата при следующей инъекции обычно снижают.

3.8.1.2. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия позволяет пациенту воспользоваться преимуществами разных способов действия препаратов, так же как и уменьшить побочные эффекты снижением дозы каждого препарата.

- Папаверин (20–80 мкг) стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. В настоящее время используется только в комбинированной терапии из-за высоких показателей побочных эффектов при монотерапии.
- Фентоламин используется в комбинированной терапии для усиления эффективности. При монотерапии его эффективность при лечении ЭД низкая.
- Ограничены данные в научной литературе в поддержку использования других препаратов, таких как вазоактивные интестинальные пептиды (VIP), доноры NO (линзидомин), форсколин, активаторы калиевых каналов (открывают калиевые каналы), moxisylyte или пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), обычно сочетаемый с основными препаратами [119, 120]. Большинство комбинаций нестандартизированы, и во многих странах мира некоторые 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 алпростадил (10–20 мкг) широко используются, и показатели их эффективности повышаются, хотя они не являются лицензированными препаратами для лечения ЭД [121–123]. Тройное сочетание применения папаверина, фентоламина и алпростадила имеет самые высокие показатели эффективности, достигая 92%. Эта комбинация имела те же побочные эффекты, что и монотерапия алпростадилом, но благодаря низким дозам последнего отмечалась низкая частота болей в пенисе. Однако по сравнению с использованием папаверина, чаще развивался фиброз (5–10%) (в зависимости от объема полной дозы). Кроме того, при использовании папаверина описано токсическое действие на печень [124].

Несмотря на высокую эффективность, 5–10% пациентов не ответили на применение комбинации интракавернозных инъекций. Комбинация силденафила с интракавернозной инъекцией тройной схемы может быть эффективной в отношении не менее 31% пациентов, которые не отвечают на применение только тройной схемы [125]. Тем не менее комбинированная терапия была ассоциирована с возникновением неблагоприятных побочных эффектов у 33% пациентов, в том числе 20% пациентов отмечено головокружение.

Применение этой тактики следует тщательно оценивать у определенной категории пациентов перед назначением протезирования полового члена.

3.8.1.3. Внутриуретральное введение алпростадила

Для лечения ЭД утверждена специфическая лекарственная форма алпростадила (125–1000 мкг) в составе микросуппозитория (MUSETM) [126]. Сосудистая связь уретры с пещеристыми телами позволяет препарату распространяться между этими структурами [127]. Эрекции, достаточные для совершения полового акта, развивались у 30–65,9% пациентов. В клинической практике использованы только более высокие дозы (500 и 1000 мкг), причем стабильность реакции была низкой [127–129]. Эффективность может повышаться при установке на основание пениса сдавливающего кольца (ACTISTM) [130].

Наиболее частыми нежелательными явлениями были локальная боль (29–41%) и головокружение (1,9–14%). Фиброз пениса и приапизм развиваются очень редко (менее чем в 1% случаев). Со способом введения препарата связаны нежелательные явления – кровотечения из уретры (5%) и инфекции мочевых путей (0,2%).

Эффективность этого метода значительно ниже, чем интракавернозной фармакотерапии [131]. Внутриуретральное лечение в этих случаях обычно неэффективно. Внутриуретральная фармакотерапия – метод второго ряда, и оказывается альтернативным методом в отношении интракавернозной фармакотерапии в случаях, если пациент предпочитает менее инвазивный, хотя и менее эффективный метод лечения.

3.9. Терапия 3-й линии (протезирование полового члена)

При неэффективности фармакотерапии или в случае предпочтения пациентом решения проблемы на длительный срок рассматривается хирургическая имплантация протезов полового члена. Существует 2 типа протезов: гибкие (полужесткие) и надувные (2- или 3-компонентные).

Большинство пациентов предпочитают 3-компонентные протезы в силу достижения более «естественной» эрекции.

Тем не менее 2-компонентные надувные протезы могут быть надежным вариантом выбора, у них менее сложная механика и их легче имплантировать. Полужесткий протез позволяет достичь постоянной устойчивой эрекции и подходит пожилым пациентам, вступающим в сексуальные отношения часто [132]. Надувные протезы отличаются высокой стоимостью. В ряде стран пациенты получают денежную компенсацию за установку протезов при условии, если у них выявлена органическая причина ЭД и необратимая импотенция.

Имплантация протеза полового члена имеет наиболее высокие показатели эффективности (70–87%) среди разных вариантов лечения ЭД, основанных на адекватном консультировании [133–137].

3.9.1. Осложнения

При имплантации протеза полового члена осложнения бывают двух видов: механические нарушения и инфекция. В результате технических модификаций наиболее часто используемых 3-компонентных протезов (AMS 700CX/СХМ™ и Mentor Alpha I™) механические повреждения протезов в течение 5 лет динамического наблюдения составили 5% [136, 137]. Аккуратные действия хирурга и адекватная антибиотикопрофилактика возникновения грамположительных и грамотрицательных бактерий привели к снижению развития инфекции на 2–3%. В дальнейшем показатели развития инфекции могут снизиться еще на 1% благодаря установке протезов, содержащих антибиотики (AMS Inhibizone™) или протезов с гидрофильным покрытием (Mentor Titan™) [138, 139]. Хотя диабет является основным фактором риска развития инфекции, данные [132] этого не подтвердили. Частота развития инфекций, так же как и эрозий, значительно выше у пациентов с повреждением спинного мозга (9%) [132]. При инфекции необходимо удалить протез, провести антибиотикотерапию и спустя 6–12 мес выполнить повторную имплантацию. Тем не менее терапия спасения с удалением протеза и повторной имплантацией в 1 этап после обильного промывания протеза лекарственными растворами имеет эффективность 82% [140].

3.9.2. Выводы

Протезирование полового члена является успешным методом терапии при неэффективности пероральных препаратов [141].

3.10. Клинические рекомендации по лечению ЭД

Рекомендация	УД	СР
• Изменения образа жизни и факторов риска необходимо провести перед лечением ЭД или одновременно с ним	1b	A
• После радикальной простатэктомии необходимо как можно раньше провести проэректильное лечение	1b	A
• Если выявлена причина ЭД, поддающаяся лечению, то это нарушение следует лечить в первую очередь	1b	B
• Применение ингибиторов ФДЭ-5 – терапия 1-й линии	1a	A
• Ежедневное назначение ингибиторов ФДЭ-5 может улучшить результаты и восстановить эректильную функцию	1b	A
• Неадекватное/неправильное назначение лечения и плохая информированность пациента являются основными причинами неэффективности ингибиторов ФДЭ-5	3	B
• При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов при гипогонадизме эффективно замещение тестостерона	1b	B
• Можно применять апоморфин при ЭД легкой и умеренной степени, а также при прихотенной ЭД	1b	B
• У пациентов при стабильных партнерских отношениях можно использовать вакуумные эректильные устройства	4	C
• Инъекции в кавернозные тела – терапия 2-й линии	1b	B
• Протезирование полового члена – терапия 3-й линии	4	C

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

Ингибиторы ФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

3.11. Литература

1. Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L, Litwin M, Meuleman E, O'Leary M, Quirk F, Sadovsky R, Seftel A. 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>
2. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? Urology 2000;56(2):302–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925098>
3. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. 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;31(2):249–57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123405>
4. Moyad MA, Barada JH, Lue TF, Mulhall JP, Goldstein I, Fawzy A. 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;31(2):259–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123406>
 5. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(24):2978–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213209>
 6. Guay AT. Optimizing response to phosphodiesterase therapy: impact of risk-factor management. *J Androl* 2003;24(6 Suppl):59–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581497>
 7. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomised trial. *J Urol* 1997;158(4):1408–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302132>
 8. Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, Zippe CD. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity. *BJU Int* 2007;100(6):1317–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850385>
 9. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Lakin M, Nandipati KC, Montague DK, Mansour D, Zippe CD. 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;18(1):77–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107868>
 10. Lane BR, Abouassaly R, Angermeier KW, Montague DK. Three-piece inflatable penile prostheses can be safely implanted after radical prostatectomy through a transverse scrotal incision. *Urology* 2007;70(30):539–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686509>
 11. Bianco F, Kattan M, Eastham J, Scardino PT, Mulhall JP. Surgeon and surgical volume as predictors of erectile function outcomes following radical prostatectomy. *J Sex Med* 2004;1(Suppl 1):34. abstr 017.
 12. Ayyathurai R, Manoharan M, Nieder AM, Kava B, Soloway MS. Factors affecting erectile function after radical retropubic prostatectomy: results from 1620 consecutive patients. *BJU Int* 2008;101(7):833–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190627>
 13. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol* 2003;169(4):1453–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629382>
 14. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;171(2 Pt 4):771–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14713808>
 15. Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, Lipschultz LI, Siegel R, Montorsi F, Giuliano F, Brock G; Study Group. Collaborators (12) Andrienne R, Bell D, Broderick G, Carrier S, Cuzin B, Deeths HJ, Hellstrom W, Herschorn S, Lewis RW, Rosen RC, Shabsigh R, Stricker P. 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;20(5):479–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650827>
 16. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Hautmann S, Junemann KP. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil. *BJU Int* 2008;101(10):1279–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284406>
 17. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montagne DK, Klein E, Zippe CD. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2004;63(5):960–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134989>
 18. 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;5(2):476–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086170>

19. Montorsi F, Padma-Nathan H, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004;172(3):1036–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311032>
20. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1278–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501741>
21. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. 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;173(6):2067–71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879836>
22. Montorsi F, Brock G, Lee J, Shapiro J, Van Poppel H, Graefen M, Stief C. Effect of nightly versus on-demand vardenafil on recovery of erectile function in men following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;54(4):924–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640769>
23. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2005;2(4):532–45.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422848>
24. Montague DK. Penile prosthesis implantation for end-stage erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Rev Urol* 2005;7(2):51–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985898>
25. Greenstein A, Mabeesh NJ, Sofer M, Kaver I, Matzkin H, Chen J. Does sildenafil combined with testosterone gel improve erectile dysfunction in hypogonadal men in whom testosterone supplement therapy alone failed? *J Urol* 2005;173(2):530–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643239>
26. Morales A, Heaton JP. Hormonal erectile dysfunction. Evaluation and management. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):279–88.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402581>
27. Rao DS, Donatucci CF. Vasculogenic impotence. Arterial and venous surgery. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):309–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402583>
28. Wespes E, Wildschutz T, Roumeguere T, Schulman CC. The place of surgery for vascular impotence in the third millennium. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1284–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501742>
29. Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):269–78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402580>
30. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342(24):1802–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10853004>
31. Moncada I, Jara J, Subira D, Castano I, Hernandez C. Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: re-exploring the therapeutic window. *Eur Urol* 2004;46(3):357–60; discussion 60–1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306108>
32. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999;57(6):967–89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400408>
33. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA; Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):1197–203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
34. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F, Manzano P, Deerochanawong C. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26(2):279–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12547849>
35. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62(1):121–5; discussion 125–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11905901>
36. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, Anglin G, Whitaker S. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168(4 Pt 1):1332–6.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352386>
37. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, Junemann KP, Moncada I, Valiquette L, Casabe A, Pacheco C, Denne J, Knight J, Segal S, Watkins VS. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45(3):339–44; discussion 344–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15036680>
 38. Saenz de Tejada I, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(12):2159–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453954>
 39. Bischoff E, Schneider K. A conscious-rabbit model to study vardenafil hydrochloride and other agents that influence penile erection. *Int J Impot Res* 2001;13(4):230–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494080>
 40. 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>
 41. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, Bandel T. 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;13(4):192–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494074>
 42. Potempa AJ, Ulbrich E, Bernard I, Beneke M. Efficacy of vardenafil in men with erectile dysfunction: a flexible-dose community practice study. *Eur Urol* 2004;46(1):73–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183550>
 43. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. 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;26(3):777–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610037>
 44. Ahn GJ, Yu JY, Choi SM, Kang KK, Ahn BO, Kwon JW, Kang SK, Lee BC, Hwang WS. Chronic administration of phosphodiesterase 5 inhibitor improves erectile and endothelial function in a rat model of diabetes. *Int J Androl*;28(5):260–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16128985>
 45. Kovanecz I, Rambhatia A, Ferrini MG, Vernet D, Sanchez S, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid N. Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008;101(2):203–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888043>
 46. Ferrini MG, Davila HH, Kovanecz I, Sanchez SP, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology* 2006;68(2):429–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904479>
 47. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, Donati S, Crescioli C, Zhang XH, Mirone V, Forti G, Maggi M. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med* 2006;3(3):419–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681467>
 48. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod* 2007;76(5):915–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287493>
 49. Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, Caisey S, Bernabe J, Burgess G, Wayman C, Alexandre L, Giuliano F. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxation in rats: lack of tachyphylaxis. *Eur Urol* 2005;47(1):87–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582254>
 50. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on demand tadalafil. *J Sex Med* 2004;1(3):292–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422959>
 51. 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;2(3):415–25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422874>
 52. Porst H, Giuliano F, Glina S, Ralph D, Casabe AR, Elion-Mboussa A, Shen W, Whitacker JS. 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;50(2):351–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16766116>
 53. Rajfer J, Aliotta PJ, Steidle CP, Fitch III WP, Zhao Y, Yu A. 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.
54. Porst H, Rajfer J, Casabe A, Feldman R, Ralph D, Vieiralves LF, Esler A, Wolka AM, Klise SR. Longterm safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2008;5(9):2160–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18557812>
 55. Zumbo J, Porst H, Sommer F, Grohmann W, Beneke M, Ulbrich E. Comparable efficacy of oncedaily versus on-demand vardenafil in men with mild to moderate erectile dysfunction: findings of the RESTORE study. *Eur Urol* 2008;54(1):204–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395326>
 56. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005;47(2):214–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661417>
 57. Aversa A, Greco E, Bruzziches R, Pili M, Rosano G, Spera G. Relationship between chronic tadalafil administration and improvement of endothelial function in men with erectile dysfunction: a pilot study. *Int J Impot Res* 2007;19(2):200–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943794>
 58. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, Fabbri A, Spera G, Fini M, Rosano GM. Chronic administration of sildenafil improves markers of endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25(1):37–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18199130>
 59. Hatzichristou D, Gambla M, Rubio-Aurioles E, Buvat J, Brock GB, Spera G, Rose L, Lording D, Liang S. Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction. *Diabet Med* 2008;25(2):138–46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18290855>
 60. Mirone V, Costa P, Damber JE, Holmes S, Moncada I, Van Ahlen H, Wespes E, Cordell WH, Chan M, Lembo D, Varanese L. An evaluation of an alternative dosing regimen with tadalafil, 3 times/week, for men with erectile dysfunction: SURE study in 14 European countries. *Eur Urol* 2005;47(6):846–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925082>
 61. Kloner RA. Novel phosphodiesterase type 5 inhibitors: assessing hemodynamic effects and safety parameters. *Clin Cardiol* 2004;27(4 Suppl 1):120–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15115192>
 62. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, Stein RA, Larkin S, Mazzu A, Tota R, Pomerantz K, Sundaresan P. 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;40(11):2006–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475462>
 63. Vardi Y, Bulus M, Reisner S, Nassar S, Aboud L, Sprecher E, Gruenwald I. Effects of sildenafil citrate (Viagra) on hemodynamic parameters during exercise testing and occurrence of ventricular arrhythmias in patients with erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol* 2003;43(5):544–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706001>
 64. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64(5):998–1003; discussion 1004.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533493>
 65. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, Pereira A. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1935–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15540759>
 66. 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 Pharm* 2002;53(1):5–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11879254>
 67. Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, Mitchell MI. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):280–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487221>
 68. Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jockenhovel F, Rohde G, Wensing G, Horstmann R, Engelmann R. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World J Urol* 2001;19(1):32–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289568>
 69. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, Orazem J, Tseng L-J, deRiesthal H. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled

- trial. *Urology* 2003;62(3):400–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12946731>
70. Rosen RC, Padma-Nathan H, Shabsigh R, Saikali K, Watkins V, Pullman W. Determining the earliest time within 30 minutes to erectogenic effect after tadalafil 10 and 20 mg: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, at-home study. *J Sex Med* 2004;1(2):193–200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422974>
71. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, Bandel TJ, Porst H; 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; 1(2):168–78.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422971>
72. Rajagopalan P, Mazzu A, Xia C, Dawkins R, Sundaresan P. Effect of high-fat breakfast and moderate evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2003;43(3):260–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12638394>
73. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A, Guay AT, Hatzichristou DG. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002;60(2 Suppl 2):28–38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414331>
74. Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannidis E. Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 nonresponders. *Eur Urol* 2006;47(4):518–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774252>
75. Hatzimouratidis K, Moysidis K, Bekos A, Tsimtsiou Z, Ioannidis E, Hatzichristou D. Treatment strategy for 'non-responders' to tadalafil and vardenafil: a real-life study. *Eur Urol* 2006;50(1):126–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564127>
76. Gruenwald I, Shenfeld O, Chen J, Raviv G, Richter S, Cohen A, Vardi Y. Positive effect of counseling and dose adjustment in patients with erectile dysfunction who failed treatment with sildenafil. *Eur Urol* 2006;50(1):134–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527391>
77. Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C, Padma-Nathan H. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004;72(2):658–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247755>
78. Carson CC, Hatzichristou DG, Carrier S, Lording D, Lyngdorf P, Aliotta P, Auerbach S, Murdock M, Wilkins HJ, McBride TA, Colopy MW; 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;94(9):1301–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610110>
79. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, Mirone V, Chan ML, Loughney K, Vail GM, Beardsworth A. 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;100(1):122–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552960>
80. McMahon C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on demand tadalafil. *J Sex Med* 2004;1(3):292–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422959>
81. Hagemann JH, Berding G, Bergh S, Sleep DJ, Knapp WH, Jonas U, Stief CG. Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2003;43(4):412–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667723>
82. Montorsi F, Perani D, Anchisi D, Salonia A, Scifo P, Rigioli P, Deho F, De Vito ML, Heaton J, Rigatti P, Fazio F. Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003;43(4):405–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12667722>
83. Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 2000;12(Suppl 4):67–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035390>
84. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 2001;39(5):558–63; discussion 564.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11464037>

85. Martinez R, Puigvert A, Pomerol JM, Rodriguez-Villalba R. Clinical experience with apomorphine hydrochloride: the first 107 patients. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2352–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14634414>
86. Buvat J, Montorsi F. Safety and tolerability of apomorphine SL in patients with erectile dysfunction. *BJU Int* 2001;88(Suppl 3):30–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11578277>
87. Bukofzer S, Livesey N. Safety and tolerability of apomorphine SL (Uprima). *Int J Impot Res* 2001;13(Suppl 3):40–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11477491>
88. Fagan TC, Buttler S, Marbury T, Taylor A, Edmonds A. Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol* 2001;88(7):760–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589843>
89. Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, Edwards A. An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;93(9):1271–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180621>
90. Perimenis P, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Markou SA, Tsota I, Chrysanthopoulou A, Athanasopoulos A, Barbaliis G. A comparative, crossover study of the efficacy and safety of sildenafil and apomorphine in men with evidence of arteriogenic erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2004;16(1):2–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963464>
91. Afif-Abdo J, Teloken C, Damiao R, Koff W, Wroclawski E, Yamasaki R, Torres LO, Sabaneeff J, Faria G, Pompea AC, Cortado P, Glina S. Comparative cross-over study of sildenafil and apomorphine for treating erectile dysfunction. *BJU Int* 2008;102(7):829–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18537952>
92. Montorsi F. Tolerability and safety of apomorphine SL (Ixense™). *Int J Impot Res* 2003;15(2):7–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825097>
93. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carrier S, Carson C, Corbin J, Francis S, DeBusk R, Eardley I, Hedlund H, Hutter A, Jackson G, Kloner R, Lin CS, McVary K, McCullough A, Nehra A, Porst H, Schulman C, Seftel A, Sharlip I, Stief C, Teloken C. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004;1(2):128–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422967>
94. Goldstein I. Oral phentolamine: an alpha-1, alpha-2 adrenergic antagonist for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2000;12(1):75–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845768>
95. Teloken C, Rhoden EL, Sogari P, Dambros M, Souto CA. Therapeutic effects of high dose yohimbine hydrochloride on organic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159(1):122–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400452>
96. Costabile RA, Spevak M. Oral trazodone is not effective therapy for erectile dysfunction: a doubleblind, placebo controlled trial. *J Urol* 1999;161(6):1819–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332444>
97. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A double-blind crossover study evaluating the efficacy of korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002;168(5):2070–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12394711>
98. Montorsi F, Salonia A, Zanoni M, Pompa P, Cestari A, Guazzoni G, Barbieri L, Rigatti P. Current status of local penile therapy. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 1):70–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850739>
99. Goldstein I, Payton TR, Schechter PJ. A double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of topical gel formulation of 1% alprostadil (Topiglan) for the in-office treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2001;57(2):301–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182341>
100. Levine LA, Dimitriou RJ. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):335–41, ix–x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402585>
101. Cookson MS, Nadig PW. Long-term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993;149(2):290–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426404>
102. 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>
103. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous

- alprostadil alfadex (EDEX/VIRIDAL) is effective and safe in patients with erectile dysfunction after failing sildenafil (Viagra). *Urology* 2000;55(4):477–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>
104. Leungwattanakij S, Flynn V Jr, Hellstrom WJ. Intracavernosal injection and intraurethral therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):343–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402586>
 105. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996;334(14):873–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8596569>
 106. Porst H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J Urol* 1996;155(3):802–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8583582>
 107. Heaton JP, Lording D, Liu SN, Litonjua AD, Guangwei L, Kim SC, Kim JJ, Zhi-Zhou S, Israr D, Niazi D, Rajatanavin R, Suyono S, Benard F, Casey R, Brock G, Belanger A. Intracavernosal alprostadil is effective for the treatment of erectile dysfunction in diabetic men. *Int J Impot Res* 2001;13(6):317–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918246>
 108. Lakin MM, Montague DK, VanderBrug Medendorp S, Tesar L, Schover LR. Intracavernous injection therapy: analysis of results and complications. *J Urol* 1990;143(6):1138–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342174>
 109. 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;45:1032–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7771004>
 110. Moriel EZ, Rajfer J. Sodium bicarbonate alleviates penile pain induced by intracavernous injections for erectile dysfunction. *J Urol* 1993;149(5 Pt 2):1299–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386779>
 111. 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;78(4):628–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944522>
 112. Sundaram CP, Thomas W, Pryor LE, Sidi AA, Billups K, Pryor JL. Long-term follow-up of patients receiving injection therapy for erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):932–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187703>
 113. Gupta R, Kirschen J, Barrow RC 2nd, Eid JF. Predictors of success and risk factors for attrition in the use of intracavernous injection. *J Urol* 1997;157(5):1681–86.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112505>
 114. 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;163(2):467–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647656>
 115. Montorsi F, Althof SE, Sweeney M, Menchini-Fabris F, Sasso F, Giuliano F. Treatment satisfaction in patients with erectile dysfunction switching from prostaglandin E(1) intracavernosal injection therapy to oral sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2003;15(6):444–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671665>
 116. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, Zippe CD. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology* 2004;63(3):532–7; discussion 538.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028452>
 117. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Sildenafil versus intracavernous injection therapy: efficacy and preference in patients on intracavernous injection for more than 1 year. *J Urol* 2000;164(4):1197–200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10992365>
 118. 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;14(2):483–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12494282>
 119. Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, Payton TR, Krane RJ, Goldstein I. Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to standard 3-agent pharmacotherapy [see comments]. *J Urol* 1997;158(5):1752–8; discussion 1758–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9334594>
 120. Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. Double-blind multicentre study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorhydrate in patients with chronic erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159(1):116–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400450>

121. Bechara A, Casabe A, Cheliz G, Romano S, Rey H, Fredotovich N. Comparative study of papaverine plus phentolamine versus prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *J Urol* 1997;157(6):2132–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9146599>
122. Bennett AH, Carpenter AJ, Barada JH. An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. *J Urol* 1991;146(6):1564–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719248>
123. 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.
124. Levine SB, Althof SE, Turner LA, Risen CB, Bodner DR, Kursh ED, Resnick MI. Side effects of self administration of intracavernous papaverine and phentolamine for the treatment of impotence. *J Urol* 1989;141(1):54–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2908954>
125. 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;162(6):1992–7; discussion 1997–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569554>
126. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(1):1–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970933>
127. Guay AT, Perez JB, Velasquez E, Newton RA, Jacobson JP. Clinical experience with intraurethral alprostadil (MUSE) in the treatment of men with erectile dysfunction. A retrospective study. Medicated urethral system for erection. *Eur Urol* 2000;38(6):671–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11111182>
128. Fulgham PF, Cochran JS, Denman JL, Feagins BA, Gross MB, Kadesky KT, Kadesky MC, Clark AR, Roehrborn CG. Disappointing initial results with transurethral alprostadil for erectile dysfunction in a urology practice setting. *J Urol* 1998;160(6 Pt 1):2041–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9817319>
129. Mulhall JP, Jahoda AE, Ahmed A, Parker M. Analysis of the consistency of intraurethral prostaglandin E(1) (MUSE) during at-home use. *Urology* 2001;58(2):262–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489714>
130. Lewis RW, Weldon K, Nemo K; the MUSE-ACTIS Study Group. Combined use of transurethral alprostadil and an adjustable penile constriction band in men with erectile dysfunction: results from a multicentre trial. *Int J Impot Res* 1998;10:S49 (365).
131. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M, McMurray J, Kaufman J, Goldstein I. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethral alprostadil plus optional actis: a comparative, randomized, crossover, multicentre study. *Urology* 2000;55(4):109–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10736486>
132. Montague DK, Angermeier KW. Penile prosthesis implantation. *Urol Clin North Am* 2001;28(2):355–61, x.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11402587>
133. Holloway FB, Farah RN. Intermediate term assessment of the reliability, function and patient satisfaction with the AMS700 Ultrex penile prosthesis. *J Urol* 1997;157(5):1687–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112506>
134. Tefilli MV, Dubocq F, Rajpurkar A, Gheiler EL, Tiguert R, Barton C, Li H, Dhabuwala CB. Assessment of psychosexual adjustment after insertion of inflatable penile prosthesis. *Urology* 1998;52:1106–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9836564>
135. Wilson SK, Cleves MA, Delk JR 2nd. Comparison of mechanical reliability of original and enhanced Mentor Alpha I penile prosthesis. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):715–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458350>
136. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, Corbu C, Campo B, Ordesi G, Breda G, Silvestre P, Giammusso B, Morgia G, Graziottin A. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol* 2000;37(1):50–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10671785>
137. Goldstein I, Newman L, Baum N, Brooks M, Chaikin L, Goldberg K, McBride A, Krane RJ. Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment. *J Urol* 1997;157(3):833–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072580>
138. Carson CC 3rd. Efficacy of antibiotic impregnation of inflatable penile prostheses in decreasing infection in original implants. *J Urol* 2004;171(4):1611–4.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017233>
139. Wolter CE, Hellstrom WJG. The hydrophilic-coated inflatable penile prosthesis: 1-year experience. *J Sex Med* 2004;1(2):221–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429621>
140. Mulcahy JJ. Long-term experience with salvage of infected penile implants. *J Urol* 2000;163(2):481–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647660>
141. Montorsi F, Deho F, Salonia A, Briganti A, Bua L, Fantini GV, Gallina A, Sacca A, Mirone V, Rigatti P. Penile implants in the era of oral drug treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;94(5):745–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329092>

4. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ ЭЯКУЛЯЦИЯ (ПЭ)

4.1. Введение

Хотя 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]. Кроме того, в настоящее время нет зарегистрированных медикаментозных препаратов для лечения ПЭ.

В настоящих рекомендациях дается анализ, основанный на доказательствах [2] или на опубликованных данных по определению, клинической оценке и лечению. Эти рекомендации даны специалистам по диагностике и лечению ПЭ при этом не должна игнорироваться оценка специалиста в каждом отдельном случае.

4.2. Определение ПЭ

4.2.1. Обзор

Ранее существовало 2 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, 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 2 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 возникает беспокойство и стресс»* [5].
- Международное общество сексуальной медицины (ISSM) приняло полностью новое определение ПЭ, являющееся первым научно обоснованным определением: *«преждевременная эякуляция – это нарушение сексуальной функции у мужчин, характеризующееся эякуляцией, которая всегда или почти всегда происходит до, либо в течение 1 мин после вагинального проникновения, и неспособность отсрочить эякуляцию при каждом или почти каждом вагинальном проникновении, а также негативные последствия для самого пациента, такие как стресс, беспокойство и/или уход от сексуальных отношений»*. Необходимо отметить, что это определение распространяется на мужчин с исходной ПЭ, имеющих сексуальные отношения с вагинальным проникновением. Объективных данных для разработки научно обоснованного определения приобретенной ПЭ недостаточно [6].

Во всех 4 определениях учитывается 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 вагинального контакта до эякуляции» (intra vaginal ejaculatory latency time – IELT). В ближайших выпусках DSM-V и ICD-11 предлагается 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]. Исходная 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). Приобретенная ПЭ характеризуется постепенным или внезапным возникновением ПЭ при ранее нормальной эякуляции, причем эякуляция наступает очень быстро (как правило, так же быстро, как при исходной ПЭ).

Недавно было рассмотрено еще 2 симптома 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 патологию.

Добавление этих новых типов классификации может облегчить стратификацию пациентов, а также диагностику и лечение, хотя роль их четкого определения 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 эпидемиологических 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 частота ее развития составляет 20–30% [15–17].

Наиболее высокая распространенность, составляющая 31% (у мужчин 18–59 лет), выявлена в исследовании NHSLS 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 происходят 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 18–69 лет во Франции выявлено, что распространенность ранней эякуляции в течение жизни составляла 15%, включая 5% мужчин, у которых эякуляция часто происходит до введения вагинального проникновения, и 10% мужчин, у которых она часто происходит слишком быстро после вагинального проникновения [19]. В опросе, проведенном в Швеции, выявлено, что общая частота нарушения составила у мужчин 18–74 лет 9% [20], причем по возрасту распространенность распределялась 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 вопросника относительно сексуальных проблем (12 вопросов) и интервью (23 вопроса) распространенность ПЭ составила 14% среди мужчин в возрасте 51 года [21]. В эпидемиологическом исследовании в Италии с использованием вопросника распространенность составила 21% [22]. Наконец, в эпидемиологическом исследовании с самостоятельным заполнением вопросника, проведенном в Нидерландах, распространенность составила 13% у мужчин 50–78 лет [23].

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 вопросников 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, распространенность ПЭ, по данным Европейского обсервационного исследования, проведенного в 5 странах с использованием шкал IELT и Профиля ПЭ (Premature Ejaculation Profile – PEP), составила 18% [24], что сопоставимо с данными, полученными в обсервационном исследовании в США [25], организованном подобным образом.

Необходимы дальнейшие исследования распространенности первичной и приобретенной ПЭ. Ограниченный объем данных позволяет считать, что распространенность в течение жизни ПЭ, определяемой как показатель по шкале IELT менее 1–2 мин, составляет около 2–5% [20, 25]. В пользу такой

оценки также свидетельствуют данные об умеренном наследственном влиянии на ПЭ [26] и низкой частоте выявления IELT менее 1 мин [27].

4.3.2. Патофизиология и факторы риска

Этиология ПЭ неизвестна. Данные, подтверждающие предположения о психологических и физиологических причинах, включая беспокойство, сверхчувствительность полового члена и дисфункцию рецептора 5-НТ, немного [5]. Кроме того, патофизиология ПЭ в большой степени не изучена. В отличие от ЭД нет ухудшения физиологических условий, ведущих к принудительному 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 [28, 29], и может встречаться чаще у мужчин с невысоким уровнем образования [15, 16]. Другие факторы риска могут включать генетическую предрасположенность [30], слабое здоровье и избыточную массу тела [16], воспаление предстательной железы [31, 32], нарушения функции щитовидной железы [33], эмоциональные переживания и стресс [16, 34], а также травмирующие переживания, связанные с прошлой сексуальной жизнью [15, 16].

Согласно данным единственного доступного исследования относительно тактик изменения/предупреждения риска [35] успешным устранением 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 [36, 37]. Негативное влияние ПЭ распространяется не только на сексуальную дисфункцию. ПЭ приводит к снижению у мужчины уверенности в себе, ухудшению отношений с партнером и может вызвать подавленность, беспокойство, растерянность и депрессию [36, 38]. При ПЭ не возникает влечения и интереса к сексуальным отношениям [39]. Удовлетворение партнера сексуальными отношениями уменьшается по мере возрастания степени заболевания пациента [40].

Несмотря на серьезные последствия для психоэмоционального состояния и качества жизни, слишком мало мужчин обращается 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 это 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, — это 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 [41, 41]. Специалист должен обнадежить, подробно проинформировать пациента не только о самом заболевании, но и о существующих методах лечения.

4.5. Диагноз ПЭ

Диагноз ПЭ основан на медицинском и сексуальном анамнезе пациента [43, 44]. В анамнезе должно быть указано, является ПЭ исходной или приобретенной и относится к ситуационной (из-за специфических обстоятельств, связанных с партнером) или постоянной. Особое внимание следует уделить продолжительности эякуляции, степени сексуальной стимуляции, влияния ее на сексуальную активность и качество жизни, и применение наркотиков или наркотическую зависимость. 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 [45]. Более того, некоторые пациенты не знают, что потеря эрекции после эякуляции естественна и могут ошибочно жаловаться на ЭД, хотя действительным нарушением является ПЭ [46].

Есть несколько совпадающих определений ПЭ с 4 общими факторам (табл. 7), что позволяет установить многомерный диагноз [47].

Таблица 7. 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 [24, 25]. Более того, показатель IELT непосредственно связан с ощутимым контролем над эякуляцией, однако он не позволяет оценить наличие стресса и удовлетворенность половым актом [48]. Кроме того, ощутимый 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 каждом клиническом случае достаточно показателя IELT, измеренного самим пациентом. Показатели IELT взаимозаменяемы и правильно указывают на статус 80% чувствительностью и 80% специфичностью [49]. Специфичность можно улучшить до 96%, объединив показатель IELT и 1 исход, описанный пациентом (PRO) 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.

4.5.2. Анкеты для оценки ПЭ

Необходимость оценивать ПЭ объективно заставила разработать ряд анкет, основанных на использовании PRO [47]. Возможность различить ПЭ и ее отсутствие обеспечивают только два вопросника:

- Инструмент диагностики преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Diagnostic Tool – PEDT) – вопросник, 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 [50, 51].
- Арабский индекс преждевременной эякуляции (Arabic Index of Premature Ejaculation – AIPE) – вопросник из 7 вопросов, разработанный в Саудовской Аравии, для оценки сексуального желания, степени ригидности эрекции для эффективного полового акта, время до эякуляции, степени контроля, степени удовлетворения пациента и партнера, уровня тревожности или депрессии [52].

Эти инструменты стали значимым этапом в процессе упрощения методологии исследования лекарственной терапии ПЭ [53].

Кроме того, для описания ПЭ и определения эффективности лечения используют другие вопросники, в том числе Профиль преждевременной эякуляции (Premature Ejaculation Profile – PEP) [25], Индекс преждевременной эякуляции (Index of Premature Ejaculation – IPE) [54], Вопросник для оценки сексуального здоровья мужчин в отношении эякуляторной дисфункции (Male Sexual Health Questionnaire Ejaculatory Dysfunction – MSHQ-EjD) [55]. В настоящее время применять их в повседневной клинической практике необязательно.

4.5.3. Физикальное обследование и исследования

Физикальное обследование – это часть исходной оценки ПЭ. Она включает краткую оценку сосудистой, эндокринной и нервной систем, чтобы выявить лежащие в основе осложнения, ассоциированные с ПЭ или другими сексуальными дисфункциями, такими как хронические заболевания, эндокринопатия, вегетативная нейропатия, болезнь Пейрони, уретрит или простатит. Лабораторные или физиологические испытания следует проводить на основе специфических данных анамнеза или физикального обследования, причем их проведение необязательно [44].

4.6. Клинические рекомендации по диагностике ПЭ

Рекомендации	УД	СР
• Диагностика и классификация ПЭ основана на медицинском и сексуальном анамнезах. Они должны быть многомерными и оценивать показатель IELT, ощутимый контроль, дистресс и трудности в отношениях из-за эякуляторной дисфункции	1a	A

• Клиническое использование измеренного пациентом показателя IELT является адекватным. Измерение IELT секундомером необходимо в клинических испытаниях	2а	В
• Описанные пациентом исходы (PRO) потенциально могут выявить ПЭ. Необходимо проведение дальнейших исследований перед тем, как рекомендовать PRO для клинического использования	3	С
• Физикальное обследование может быть необходимо для первоначальной оценки ПЭ с целью выявить лежащие в основе нарушения, которые, возможно, являются причиной ПЭ или других сексуальных расстройств, в особенности ЭД	3	С
• Рутинные лабораторные или нейрофизиологические тесты не рекомендуются. Их нужно назначать только на основании специфичных данных из анамнеза или физикального обследования.	3	С

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

4.7. Литература

- Rosenberg MT, Sadovsky R. Identification and diagnosis of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):903–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17504352>
- 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 2009].
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed. Text Revision. Washington, D.C., American Psychiatric Publishing, Inc, 2000.
- International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Ed. Geneva, World Health Organization, 1994.
- McMahon CG, Abdo C, Incrocci L, Perelman M, Rowland D, Waldinger M, Xin ZC. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med* 2004;1(1):58–65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422984>
- McMahon CG, Althof SE, Waldinger MD, Porst H, Dean J, Sharlip ID, Aidaikan PG, Becher E, Broderick GA, Buvat J, Dabees K, Giraldi A, Giuliano F, Hellstrom WJ, Incrocci L, Laan E, Meuleman E, Perelman MA, Rosen RC, Rowland DL, Segraves R. 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;5(7):1590–606.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18466262>
- 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;164(2):198–200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267778>
- Waldinger MD, Schweitzer DH. The DSM-IV-TR is an inadequate diagnostic tool for premature ejaculation. *J Sex Med* 2007;4(3):822–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498112>
- 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 DSM-V. *J Sex Med* 2008;5(5):1079–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18331260>
- 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;3(4):682–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839325>
- 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;3(4):693–705.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839326>
- Godpodinoff ML. Premature ejaculation: clinical subgroups and etiology. *J Sex Marital Ther* 1989;15(2):130–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2769774>
- Waldinger MD. Premature ejaculation: state of the art. *Urol Clin North Am* 2007;34:591–9, vii–viii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983899>
- Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168(6):2359–67.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441918>
15. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, Wang T; 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;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;281(6):537-44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022110>
 17. Porst H, Montorsi F, Rosen RC, Gaynor L, Grupe S, Alexander J. The Premature Ejaculation Prevalence and Attitudes (PEPA) survey: prevalence, comorbidities, and professional help-seeking. *Eur Urol* 2007;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;15(6):519-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10078790>
 19. Spira A, Bajos N, Giami A, Michaels S. Cross-national comparisons of sexual behavior surveys-methodological difficulties and lessons for prevention. *Am J Public Health* 1998;88(5):730-1.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9585733>
 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.
http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/medicine/2008/e.a.nijland/04_c4.pdf
 21. Solstad K, Hertoft P. Frequency of sexual problems and sexual dysfunction in middle-aged Danish men. *Arch Sex Behav* 1993;22(1):51-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435039>
 22. Basile Fasolo C, Mirone V, Gentile V, Parazzini F, Ricci E; 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;2(3):376-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422869>
 23. Blanker MH, Bosch JL, Groeneveld FP, Bohnen AM, Prins A, Thomas S, Hop WC. 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;57(4):763-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11306400>
 24. Giuliano F, Patrick DL, Porst H, La Pera G, Kokoszka A, Merchant S, Rothman M, Gagnon DD, Polverejan E; 3004 Study Group. Premature Ejaculation: Results from a five-country European observational study. *Eur Urol* 2008;53(5):1048-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17950985>
 25. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL, Rosen R, Rowland DL, Ho KF, McNulty P, Rothman M, Jamieson C. Premature ejaculation: an observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005;2(3):358-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422867>
 26. Jern P, Santtila P, Witting K, Alanko K, Harlaar N, Johansson A, von der Pahlen B, Varjonen M, Vikstrom N, Algars M, Sandnabba K. Premature and delayed ejaculation: genetic and environmental effects in a population-based sample of Finnish twins. *J Sex Med* 2007;4(6):1739-49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888070>
 27. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M, Mundayat R, Schweitzer DH, Boolell M. A multinational population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005;2(4):492-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422843>
 28. Richardson D, Goldmeier D. Premature ejaculation—does country of origin tell us anything about etiology? *J Sex Med* 2005;2(4):508-12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422845>
 29. Carson C, Gunn K. Premature ejaculation: definition and prevalence. *Int J Impot Res* 2006;18(1):5-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16953247>
 30. Waldinger MD, Rietschel M, Nothen MM, Hengeveld MW, Olivier B. Familial occurrence of primary premature ejaculation. *Psychiatr Genet* 1998;8(1):37-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564687>
 31. Screponi E, Carosa E, Di Stasi SM, Pepe M, Carruba G, Jannini EA. Prevalence of chronic prostatitis in men with premature ejaculation. *Urology* 2001;58(2):198-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489699>
 32. Shamloul R, el-Nashaar A. Chronic prostatitis in premature ejaculation: a cohort study in 153 men. *J Sex Med* 2006;3(1):150-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409229>

33. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6472–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16204360>
34. 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;53(3):144–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10396490>
35. El-Nashaar A, Shamloul R. Antibiotic treatment can delay ejaculation in patients with premature ejaculation and chronic bacterial prostatitis. *J Sex Med* 2007;4(2):491–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367444>
36. Rowland D, Perelman M, Althof S, Barada J, McCullough A, Bull S, Jamieson C, Ho KF. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004;1(2):225–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16429622>
37. Rowland DL, Patrick DL, Rothman M, Gagnon DD. The psychological burden of premature ejaculation. *J Urol* 2007;177(3):1065–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296413>
38. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man's life? *J Sex Marital Ther* 2003;29(5):361–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504007>
39. Riley A, Segraves RT. Treatment of premature ejaculation. *Int J Clin Pract* 2006;60(6):694–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16805755>
40. Byers ES, Grenier G. Premature or rapid ejaculation: heterosexual couples' perceptions of men's ejaculatory behavior. *Arch Sex Behav* 2003;32(3):261–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12807298>
41. Sotomayor M. The burden of premature ejaculation: the patient's perspective. *J Sex Med* 2005;2(2):110–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422797>
42. Solursh DS, Ernst JL, Lewis RW, Prisant LM, Mills TM, Solursh LP, Jarvis RG, Salazar WH. The human sexuality education of physicians in North American medical schools. *Int J Impot Res* 2003;15(5):41–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551576>
43. Sharlip I. Diagnosis and treatment of premature ejaculation: the physician's perspective. *J Sex Med* 2005;2(2):103–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422796>
44. Shabsigh R. Diagnosing premature ejaculation: a review. *J Sex Med* 2006;3(4):318–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939476>
45. 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>
46. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):842–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469562>
47. Althof SE, Symonds T. Patient reported outcomes used in the assessment of premature ejaculation. *Urol Clin North Am* 2007;34(4):581–9, vii.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983898>
48. Patrick DL, Rowland D, Rothman M. Interrelationships among measures of premature ejaculation: the central role of perceived control. *J Sex Med* 2007;4(3):780–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17419817>
49. Rosen RC, McMahon CG, Niederberger C, Broderick GA, Jamieson C, Gagnon DD. Correlates to the clinical diagnosis of premature ejaculation: results from a large observational study of men and their partners. *J Urol* 2007;177(3):1059–64; discussion 1064.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296411>
50. Symonds T, Perelman M, Althof S, Giuliano F, Martin M, Abraham L, Crossland A, Morris M, May K. Further evidence of the reliability and validity of the premature ejaculation diagnostic tool. *Int J Impot Res* 2007;19(5):521–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568761>
51. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, Abraham L, Crossland A, Morris M. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol* 2007;52(2):565–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275165>
52. Arafa M, Shamloul R. Development and evaluation of the Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE). *J Sex Med* 2007;4(6):1750–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970977>

53. McMahon CG. Ejaculatory latency vs. patient-reported outcomes (PROs) as study end points in premature ejaculation clinical trials. *Eur Urol* 2007;52(2):321–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445975>
54. Althof S, Rosen R, Symonds T, Mundayat R, May K, Abraham L. Development and validation of a new questionnaire to assess sexual satisfaction, control, and distress associated with premature ejaculation. *J Sex Med* 2006;3:465–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16681472>
55. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, Pollack LM, O’Leary M, Seftel AD, Coon AW. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007;69(5):805–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482908>

4.8. Лечение

У многих пар ПЭ обычно не создает серьезных проблем. В таких случаях лечение можно ограничить психосексуальным консультированием. Перед началом лечения необходимо подробно обсудить ожидания пациента. ЭД, как и другие сексуальные дисфункции или инфекции мочеполовых путей (например, простатит), следует лечить раньше, либо одновременно с ПЭ.

Различные поведенческие техники продемонстрировали преимущество лечения ПЭ и предписаны пациентам, плохо воспринимающим медикаментозное лечение. При исходной ПЭ поведенческие техники не рекомендуются в качестве терапии первой линии. Они требуют длительного времени, поддержки партнера и могут быть сложными в исполнении. Кроме того, отдаленные исходы применения поведенческих техник неизвестны.

ПЭ с начала половой жизни лечится в основном фармакотерапией. Так как ни один лекарственный препарат для лечения ПЭ не был одобрен ЕМЕА или FDA, то все медикаментозные виды лечения используются по безрецептурным показаниям. Постоянно эффективным для лечения ПЭ оказалось только длительное применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) и применение по требованию препаратов местного анестезирования. И все же отдаленные исходы применения медикаментозного лечения также неизвестны. Проведен научно обоснованный анализ всех используемых в настоящее время способов лечения. Уровень доказательности и степень рекомендаций, а также алгоритм лечения представлены на рис. 3.

4.8.1. Психологические/поведенческие тактики

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 пениса пациента партнером до момента, близкого к эякуляции. В этот момент пациент просит партнера 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. Поведенческие тактики основаны на предположении, что ПЭ происходит потому, что мужчина не может ощутить чувство нарастающего возбуждения и принимает эякуляцию как неизбежный факт.

Есть несколько вариантов этих техник, сравнивать которые сложно. Мастурбацию перед половым актом используют многие молодые мужчины. После мастурбации пенис теряет чувствительность, в результате по окончании рефрактерного периода эякуляцию можно отсрочить на больший отрезок 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].

За короткий срок общий показатель эффективности составил 50–60% [3, 4]. Однако нет контролируемого исследования, подтверждающего эффективность поведенческих техник, в то время как рандомизированное перекрестное двойное слепое исследование показало, что медикаментозное лечение (кломипрамин, сертралином, пароксетин и силденафил) приводит к значительно большему увеличению показателя IELT, чем поведенческая терапия [5]. Более того, клинический опыт предполагает, что улучшения, достигнутые применением этих техник, как правило, непродолжительны [6, 7].

4.8.1.1. Клинические рекомендации

Лечение ПЭ	УД	СР
Психологическая/поведенческая терапия	3	С

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

4.8.2. Препараты местного анестезирования

Применение препаратов местного анестезирования для отсрочки эякуляции – наиболее долго используемый метод медикаментозного лечения ПЭ [8]. Несколько испытаний [9, 10] подтвердили предположение о том, что десенсибилизирующие препараты местного применения снижают чувствительность головки пениса и таким образом увеличивают время до эякуляции, не ухудшая при этом ощущения во время эякуляции.

4.8.2.1. Крем с лидокаином и прилокаином

В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании благодаря применению крема с лидокаином и прилокаином показатель IELT увеличился от 1 мин (в группе плацебо) до 6,7 мин в группе лечения [11]. В другом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании применения крема с лидокаином и прилокаином показатель IELT, измеряемый секундомером, увеличился с 1,49 до 8,45 мин, в то время как разницы в группе плацебо не выявлено (с 1,67 до 1,95 мин) [12]. Крем с лидокаином и прилокаином (5%) наносят на 20–30 мин до полового акта. Увеличение времени местного анестезирования (30–45 мин) может привести к потере эрекции из-за онемения пениса у значительного числа мужчин [11]. Чтобы избежать размывания препарата местного анестезирования в стенках влагалища и их онемения у партнера, необходимо использовать презерватив. Помимо этого, презерватив можно снять прямо перед половым актом и промыть пенис для устранения активного компонента. Хотя значительных побочных эффектов не описано, препараты местного анестезирования противопоказаны пациентам или их партнерам с аллергией на компоненты препарата.

В 2-фазном испытании исследовали спрей TEMPE [13] (Topical Eutetic Mixture for Premature Ejaculation – эвтектическая смесь для местного применения при преждевременной эякуляции) – смесь лидокаина 7,5 мг и прилокаина 2,5 мг [14]. Время IELT изменилось с исходного 1 мин до 4,9 мин в группе мужчин, применявших спрей TEMPE, по сравнению с изменением этого показателя от 0,9 мин до 1,6 мин ($p < 0,01$) в группе плацебо. Высказано предположение, что крем с лидокаином и прилокаином может впитываться в головку пениса за 5–10 мин, однако вещество сложнее впитывается в более грубые участки кожи и уменьшает онемение пениса и ЭД [14, 15].

Наконец, в рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании в группе параллельного испытания крема с лидокаином-прилокаином показатели эффективности были схожи с таковыми при использовании комбинации с силденафилом (50 мг перед половым актом) и значительно выше, чем при использовании только силденафила [16]. Однако специфических данных по оценке IELT не предоставлено.

4.8.2.2. SS-крем

SS-крем – это препарат местного анестезирования, приготовленный из экстрактов 9 растений. Его наносят на головку пениса за 1 ч до полового акта и смывают непосредственно перед половым актом. SS-крем усиливает предпороговую вибрацию в зависимости от величины применяемой дозы, а также длительность и амплитуду соматосенсорного потенциала, измеренного у головки пениса [17, 18]. В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании [19] нанесение 0,2 г SS-крема увеличило показатель IELT с 1,37 мин до 10,92 мин в группе лечения по сравнению с 2,45 мин в группе плацебо. Удовлетворенность сексуальными отношениями улучшилась у 82% пациентов в группе лечения по сравнению с 20% в группе плацебо. Жжение пениса и умеренная боль отмечены у 18,5% пациентов. Побочных эффектов в отношении сексуальной функции, или для партнера, или организма в целом выявлено не было.

4.8.2.3. Клинические рекомендации

Терапия местного применения	УД	СР
Крем с лидокаином-прилокаином	1B	A
SS-крем	1B	A

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

4.8.3. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Эякуляция опосредована спинальным нервным центром, обеспечивающим эякуляцию [20, 21], и нисходящей спинальной регуляцией из ряда областей головного мозга. Также в эякуляторной регуляции участвует нейротрансмиттер 5-гидрокситриптамин (5-НТ, серотонин). Замедляющее действие 5-НТ на эякуляцию, вероятно, обусловлено центральной активацией (т.е. спинальной и со стороны вышерасположенных структур) 5-НТ1В- и 5-НТ2С-рецепторов, в то время как стимуляция 5-НТ1А рецепторов предрасполагает к эякуляции.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) используют для лечения эмоциональных расстройств, но они могут задерживать эякуляцию, и поэтому их широко применяют при ПЭ [22] в качестве безрецептурных препаратов. Как и при депрессии, для достижения эффекта в отношении ПЭ препараты группы СИОЗС следует назначать в течение 1–2 нед [22]. Продолжительное назначение СИОЗС вызывает длительное повышение концентрации серотонина в синаптической щели, тем самым десенсибилизируя 5-НТ1А- и 5-НТ1В-рецепторы [23]. В 1973 г. впервые было описано влияние на ПЭ кломипрамина, наиболее широко используемого серотонинергического трициклического антидепрессанта [24]. СИОЗС совершили революцию в лечении ПЭ, но с момента первой публикации о пароксетине в 1970 г. также изменили и представления о ПЭ [25]. В настоящее время ежедневный прием СИОЗС считают при лечении ПЭ методом выбора. Из СИОЗС широко применяют циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин; все эти препараты по фармакологическому механизму действия сходны.

В систематическом обзоре и метаанализе всех исследований по лекарственной терапии выявлено, что, несмотря на методологические ограничения большинства исследований, выделен ряд тщательно спланированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований, свидетельствующих о терапевтической эффективности ежедневного приема СИОЗС при ПЭ [26]. Исследования, проведенные без маскирования, и исследования с субъективным описанием или вопросники показали, что разброс величин задержки эякуляции в них был больше, чем в двойных слепых исследованиях, в которых задержку эякуляции оценивали проспективно с помощью секундомера.

На основании этого метаанализа предположили, что СИОЗС повышают геометрическое среднее показателя IELT в 2,6–13,2 раза. Выявлено, что пароксетин более эффективен, чем флуоксетин, кломипрамин и сертралин. Сертралин оказался эффективней флуоксетина, в то время как эффективность кломипрамина статистически значимо не отличалась от таковой флуоксетина и сертралина. Пароксетин изучали в дозах 20–40 мг, сертралин – 25–200 мг, флуоксетин – 10–60 мг, кломипрамин – 25–50 мг; значимой связи доз и реакции для различных препаратов не выявлено. Получены немногочисленные данные, что циталопрам может быть менее эффективен, чем другие СИОЗС, в то время как флувоксамин может оказаться неэффективен [27, 28].

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.

Эффективность может сохраняться несколько лет, однако через 6–12 мес возможно развитие тахифилаксии (снижение ответа на препарат при его длительном назначении) [24]. Из побочных эффектов СИОЗС часто развиваются утомляемость, сонливость, зевота, тошнота, рвота, сухость во рту, диарея, потливость; обычно они выражены слабо и постепенно исчезают через 2–3 нед [24].

Также описаны снижение либидо, аноргазмия, анэякуляция, ЭД. В одном контролируемом исследовании эффективным оказалось применение 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 [29]. Однако по требованию можно сочетать с исходным пробным ежедневным лечением или одновременным ежедневным приемом низких доз препарата, чтобы снизить риск развития нежелательных эффектов [30, 31].

4.8.3.1. Дапоксетин

Дапоксетин является потенциальным СИОЗС, который разработан для лечения ПЭ по требованию. Он быстро всасывается, максимальное время всасывания – 1,5 ч, и быстро вымывается, не накапливаясь в организме.

Был опубликован полный анализ 2 рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований дапоксетина ($n=1958$) [32]. Пациенты принимали дапоксетин в дозах 30 и 60 мг за 1–3 ч до полового акта. Показатель IELT увеличился с исходного 0,9 до 1,75 мин в группе плацебо, 2,78 и 3,32 мин в группе дапоксетина соответственно 30 и 60 мг. Улучшение контроля над эякуляцией описано у 51 и 58% пациентов, принимавших 30 и 60 мг соответственно. Обе дозы дапоксетина оказались эффективными при первой дозе. Описаны общие побочные эффекты при дозах 30 и 60 мг дапоксетина соответственно: тошнота (8,7 и 20,1%), диарея (3,9 и 6,8%), головная боль (5,9 и 6,8%) и головокружение (3 и 6,2%).

При субанализе этих 2 исследований [33] 32% мужчин описали улучшение контроля над эякуляцией и удовлетворенность сексуальными отношениями после лечения по двум и более категориям (по 5-балльной системе – от очень низкого до очень хорошего). Более 95% мужчин описали улучшение ПЭ как «немного лучше» или «намного лучше» по принятой во всем мире шкале (7-балльная шкала оценки: от «намного хуже» до «намного лучше»). А 67,1% мужчин описали эти показатели как «лучше» или «намного лучше». У них также были выше показатели увеличения IELT, чем у мужчин с меньшим, чем по двум категориям, улучшением по контролю над эякуляцией, со средним (SD) изменением исходного показателя 3,7 (4,3) мин по сравнению с 0,77 (1,8) мин соответственно. Пропорция мужчин с улучшением контроля над эякуляцией по двум или более категориям в результате применения дапоксетина в дозах 30 и 60 мг составила 36,3 и 44,5% соответственно (по сравнению с 15% плацебо).

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом 2-фазном двойном слепом исследовании с параллельными группами с участием 1162 мужчин из 22 стран [34] средняя величина показателя IELT увеличилась с исходной 0,9 мин (во всех группах) до 1,9; 3,2 и 3,5 мин в группе плацебо и дапоксетина при дозах приема 30 и 60 мг соответственно. Геометрическая средняя величина показателя IELT увеличилась с 0,7 до 1,1 мин и с 1,8 до 2,3 мин соответственно. Все показатели PEP и IELT значительно улучшились в группе дапоксетина по сравнению с группой плацебо на 12-й и 24-й неделе ($p < 0,001$ для всех). Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, головокружение, диарея и головная боль.

Из-за побочных эффектов применение препарата прекратили 1,3; 3,9 и 8,2% участников из групп плацебо и лечения дапоксетином 30 мг. Наконец, в рандомизированном плацебоконтролируемом 3-фазном двойном слепом исследовании (1238 мужчин из США и Канады) благодаря применению дапоксетина описано уменьшение подавленности и трудностей в межличностных отношениях, вызванных ПЭ [35]. Дапоксетин одобрен (декабрь 2008 г.) для лечения ПЭ по требованию в 7 странах Европы (Швеция, Австрия, Финляндия, Германия, Испания, Италия и Португалия). В настоящее время это первый и единственный препарат, получивший одобрение по поводу лечения ПЭ.

4.8.3.2. Рекомендации

Лечение ПЭ	УД	СР
СИОЗС	1А	А

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

4.8.4. Ингибиторы ФДЭ-5

В нескольких исследованиях подтвердилась терапевтическая роль ингибиторов ФДЭ-5. Они могут снизить тревожность, связанную с совершением полового акта, благодаря улучшению эрекции и контролировать эректильный порог до более низкого уровня возбуждения так, чтобы для достижения эякуляции требовалось более сильное возбуждение. Однако многие из этих механизмов остаются неизученными [33, 36–38].

Только в одном тщательно спланированном рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании сравнивали силденафил с плацебо [39]. Хотя не отмечено значительного улучшения показателя IELT, при применении силденафила повышалась уверенность, осязаемый контроль над эякуляцией и общая удовлетворенность сексуальными отношениями, снижалась тревожность и уменьшался рефрактерный период до повторной эрекции после эякуляции.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании применение лидокаин-прилокаина показало сходную эффективность в комбинации с силденафилом (50 мг препарата перед половым актом), в то время как эффективность силденафила была сходной с плацебо (показателей IELT не представлено) [16]. При этом в рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельной группе благодаря применению силденафила улучшились показатель IELT и удовлетворенность половым актом, а также снизилась общая тревожность по сравнению с применением СИОЗС и метода «паузы–сдавливания». Показатель IELT изменился с исходного 1 мин до 15 мин при использовании силденафила, 4 мин – кломипрамина, 3 мин – сертралина, 4 мин – пароксетина, 3 мин – метода «паузы–сдавливания» [5].

Наконец, в некоторых исследованиях без маскирования выявлено, что силденафил в сочетании с СИОЗС эффективнее, чем монотерапия СИОЗС. Силденафил в сочетании с пароксетином значительно улучшил показатель IELT и удовлетворенность по сравнению с применением только пароксетина [40]. Силденафил в сочетании с сертралином значительно улучшил показатель IELT и удовлетворенность по сравнению с применением только сертралина [41]. Благодаря применению силденафила в сочетании с пароксетином и психологическим и поведенческим консультированием значительно улучшились показатель IELT и удовлетворенность половым актом у пациентов, для которых другие методы терапии оказались неэффективными [42]. Наконец, применение силденафила в сочетании с поведенческой терапией значительно улучшило показатель IELT и удовлетворенность по сравнению с применением только поведенческой терапии [43].

Данные об эффективности других ингибиторов ФДЭ-5 при ПЭ (тадалафил и варденафил) немногочисленны [37, 38].

В общем роль ингибиторов ФДЭ-5 при лечении ПЭ при отсутствии ЭД не установлена, доступны лишь минимальные результаты плацебоконтролируемых двойных слепых исследований.

4.8.4.1. Клинические рекомендации

Лечение ПЭ	УД	СР
Ингибиторы ФДЭ-5	2В	С

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации.

4.8.5. Другие препараты

Адренергическая блокада при ПЭ направлена на снижение тонуса симпатических нервов семенного канала и поэтому способствует задержке эякуляции [44]. Трамадол – анельгетик центрального действия, который сочетает активацию опиоидных рецепторов и ингибиторов обратного захвата серотонина, но не норадреналина.

По результатам исследований можно предположить, что альфа-1-адренергический антагонист, теразозин и алфузозин [45, 46] и трамадол [47, 48] могут быть эффективными при ПЭ. Однако для изучения их роли необходимо проведение исследований. В настоящее время они не рекомендованы для клинической практики [49].

4.8.6. Рекомендации по лечению ПЭ

Рекомендации	УД	СР
• ЭД, другие сексуальные дисфункции и мочеполовую инфекцию (например, простатит) необходимо лечить в первую очередь	2a	B
• Поведенческая терапия продемонстрировала преимущество при лечении ПЭ. Тем не менее она требует длительного времени, поддержки партнера и может быть сложной в применении	3	C
• При первичной ПЭ (с начала половой жизни) применяют в основном фармакотерапию	1a	A
• Терапия 1-й линии – ежедневное применение СИОЗС по назначению врача. Фармакокинетический профиль СИОЗС не меняется от корректировки доз	1a	A
• Дапоксетин – СИОЗС быстрого действия, уже одобрен для лечения ПЭ по требованию в 7 странах Европы	1a	A
• Препараты местного анестезирования являются приемлемой альтернативой СИОЗС	1b	A
• После прекращения лечения возможен рецидив	1b	B
• Поведенческая терапия может повысить эффективность фармакотерапии в целях улучшения профилактики рецидива	3	C

УД – уровень доказательности; СР – степень рекомендации; ЭД – эректильная дисфункция; ПЭ – преждевременная эякуляция; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.



Рис. 4. Лечение ПЭ. Адаптировано по Lue et al. 2004 [42]

4.9. Литература

1. Semans JH. Premature ejaculation: a new approach. South Med J 1956;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;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;24(4):447–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661658>
 4. Metz ME, Pryor JL, Nesvacil LJ, Abuzzahab F Sr, Koznar J. Premature ejaculation: a psychophysiological review. *J Sex Marital Ther* 1997;23(1):3–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094032>
 5. Abdel-Hamid IA, El Naggar EA, El Gilany AH. Assessment of as needed use of pharmacotherapy and the pause-squeeze technique in premature ejaculation. *Int J Impot Res* 2001;13(1):41–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313839>
 6. De Amicis LA, Goldberg DC, LoPiccolo J, Friedman J, Davies L. Clinical follow-up of couples treated for sexual dysfunction. *Arch Sex Behav* 1985;14(6):467–89.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4084048>
 7. Hawton K, Catalan J, Martin P, Fagg J. Long-term outcome of sex therapy. *Behav Res Ther* 1986;24(4):665–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3800838>
 8. Morales A, Barada J, Wyllie MG. A review of the current status of topical treatments for premature ejaculation. *BJU Int* 2007;100(3):493–501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17608824>
 9. Sachs BD, Liu YC. Maintenance of erection of penile glans, but not penile body, after transection of rat cavernous nerves. *J Urol* 1991;146(3):900–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1875517>
 10. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, Green JT, Aballa TC. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology* 2000;55(6):915–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840108>
 11. Atikeler MK, Gecit I, Senol FA. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation. *Andrologia*. 2002;34(6):356–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472618>
 12. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BJU Int* 2004;93(7):1018–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142155>
 13. Henry R, Morales A, Wyllie MG. TEMPE: Topical Eutectic-Like Mixture for Premature Ejaculation. *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5(2):251–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18248322>
 14. Dinsmore WW, Hackett G, Goldmeier D, Waldinger M, Dean J, Wright P, Callander M, Wylie K, Novak C, Keywood C, Heath P, Wyllie M. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): a novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation. *BJU Int* 2007;99(2):369–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17129234>
 15. Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: a proof of concept study. *Int J Impot Res* 2003;15(4):277–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12934056>
 16. Atan A, Basar MM, Tuncel A, Ferhat M, Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafilonly, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation. *Urology* 2006;67(2):388–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461091>
 17. Xin ZC, Choi YD, Seong DH, Choi HK. Sensory evoked potential and effect of SS-cream in premature ejaculation. *Yonsei Med J* 1995;36(5):397–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545998>
 18. Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Choi YJ, Yang WJ, Choi HK, Kim DK. Penile vibratory threshold changes with various doses of SS-cream in patients with primary premature ejaculation. *Yonsei Med J* 2000;41(1):29–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731916>
 19. Choi HK, Jung GW, Moon KH, Xin ZC, Choi YD, Lee WH, Rha KH, Choi YJ, Kim DK. Clinical study of SS-cream in patients with lifelong premature ejaculation. *Urology* 2000;55(2):257–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688090>
 20. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002;297(5586):1566–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202834>
 21. Borgdorff AJ, Bernabe J, Denys P, Alexandre L, Giuliano F. Ejaculation elicited by microstimulation of lumbar spinothalamic neurons. *Eur Urol* 2008;54:449–56.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18394782>
22. Giuliano F. 5-Hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. *Trends Neurosci* 2007;30(2):79–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17169440>
 23. Olivier B, van Oorschot R, Waldinger MD. Serotonin, serotonergic receptors, selective serotonin reuptake inhibitors and sexual behaviour. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(6):9–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728669>
 24. Waldinger MD. Premature ejaculation: definition and drug treatment. *Drugs* 2007;67(4):547–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352514>
 25. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151(1):1377–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067497>
 26. Waldinger MD, Zwinderman AH, Schweitzer DH, Olivier B. 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;16(4):369–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14961051>
 27. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(6):556–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11763001>
 28. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(4):274–81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9690692>
 29. 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;46(4):510–5; discussion 506.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15363569>
 30. McMahon CG, Touma K. Treatment of premature ejaculation with paroxetine hydrochloride as needed: 2 single-blind placebo controlled crossover studies. *J Urol* 1999;161(6):1826–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332446>
 31. 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;54(3):544–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10475369>
 32. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJ, Shabsigh R, Shabsigh R, Miloslavsky M, Kell S; Dapoxetine Study Group. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006;368(9539):929–37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962882>
 33. Shabsigh R, Patrick DL, Rowland DL, Bull SA, Tesfaye F, Rothman M. Perceived control over ejaculation is central to treatment benefit in men with premature ejaculation: results from phase III trials with dapoxetine. *BJU Int* 2008;102(7):824–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18647300>
 34. Buvat J, Tesfaye F, Rothman M, Rivas DA, Giuliano F. Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial in 22 Countries. *Eur Urol* 2009;55(4):957–68.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195772>
 35. Kaufman JM, Rosen RC, Mudumbi RV, Tesfaye F, Hashmonay R, Rivas D. Treatment benefit of dapoxetine for premature ejaculation: results from a placebo-controlled phase III trial. *BJU Int* 2009;103(5):651–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19021601>
 36. Chen J, Keren-Paz G, Bar-Yosef Y, Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data. *Eur Urol* 2007;52(5):1331–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17728050>
 37. McMahon CG, McMahon CN, Leow LJ, Winestock CG. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review. *BJU Int* 2006;98(2):259–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879663>
 38. Wang WF, Minhas S, Ralph DJ. Phosphodiesterase 5 inhibitors in the treatment of premature ejaculation. *Int J Androl* 2006;29(5):503–09.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573707>
 39. McMahon CG, Stuckey BG, Andersen M, Purvis K, Koppiker N, Haughie S, Boolell M. Efficacy

- of sildenafil citrate (Viagra) in men with premature ejaculation. *J Sex Med* 2005;2(3):368–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16422868>
40. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol* 2002;168(6):2486–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441946>
41. Zhang XS, Wang YX, Huang XY, Leng J, Li Z, Han YF. [Comparison between sildenafil plus sertraline and sertraline alone in the treatment of premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005;11(7):520–2, 5. [article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16078671>
42. Chen J, Mabjeesh NJ, Matzkin H, Greenstein A. Efficacy of sildenafil as adjuvant therapy to selective serotonin reuptake inhibitor in alleviating premature ejaculation. *Urology* 2003;61(1):197–200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559295>
43. Tang W, Ma L, Zhao L, Liu Y, Chen Z. [Clinical efficacy of Viagra with behavior therapy against premature ejaculation]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2004;10(5):366–7, 370. [article in Chinese]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190831>
44. Hsieh JT, Chang HC, Law HS, Hsieh CH, Cheng JT. In vivo evaluation of serotonergic agents and alpha-adrenergic blockers on premature ejaculation by inhibiting the seminal vesicle pressure response to electrical nerve stimulation. *Br J Urol* 1998;82(2):237–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9722759>
45. Basar MM, Yilmaz E, Ferhat M, Basar H, Batislam E. Terazosin in the treatment of premature ejaculation: a short-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2005;37(4):773–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362597>
46. Cavallini G. Alpha-1 blockade pharmacotherapy in primitive psychogenic premature ejaculation resistant to psychotherapy. *Eur Urol* 1995;28(2):126–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529737>
47. Safarinejad MR, Hosseini SY. Safety and efficacy of tramadol in the treatment of premature ejaculation: a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, randomized study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(1):27–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16415702>
48. Salem EA, Wilson SK, Bissada NK, Delk JR, Hellstrom WJ, Cleves MA. Tramadol HCL has promise in on-demand use to treat premature ejaculation. *J Sex Med* 2008;5(1):188–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17362279>
49. Lue TF, Giuliano F, Montorsi F, Rosen RC, Andersson KE, Althof S, Christ G, Hatzichristou D, Hirsch M, Kimoto Y, Lewis R, McKenna K, MacMahon C, Morales A, Mulcahy J, Padma-Nathan H, Pryor J, de Tejada IS, Shabsigh R, Wagner G. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med* 2004;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 3 ингибитора ФДЭ-5 для приема внутрь – силденафила, тадалафила, варденафила. Эти препараты отличаются высокой эффективностью и безопасностью, даже в группах пациентов с трудностями при лечении, например при сахарном диабете или после РПЭ. Пациенты должны самостоятельно оценить, какое из веществ более эффективно с учетом влияния других факторов, например времени начала лечения, продолжительности приема, окна возможности применения, влияния побочных эффектов на их личность.

Варианты лечения при неэффективности препаратов, принимаемых внутрь, или при наличии противопоказаний к этим препаратам, включают интракавернозные инъекции, интрауретральное введение алпростадилла, устройства для вакуумной констрикции, имплантацию протеза полового члена. Очень важно, чтобы врач предупредил пациента, что сексуальные отношения – это тяжелая физическая активность, повышающая частоту сердечных сокращений, а также нагрузку на сердце. Перед началом лечения ЭД врачи должны оценить степень тренированности сердечно-сосудистой системы пациентов. Для достижения эффективности всех методов фармакологической терапии при недостаточной эрекции необходимо обеспечить некоторое сопряжение механизмов развития эрекции полового члена. В настоящее время проходят дополнительные исследования отдельных веществ и синергического действия существующих препаратов.

При выборе идеального фармакологического метода лечения эректильной недостаточности необходимо удовлетворение следующих требований: высокая эффективность, легкость назначения, отсутствие токсичности и побочных эффектов, быстрое начало действия, возможность длительного действия.

ПЭ – это еще одна широко распространенная сексуальная дисфункция у мужчин с частотой распространения 20–30%. В настоящее время используются 4 основных определения ПЭ, а также наиболее распространенные типы ее классификации, в том числе исходная (первичная) и приобретенная (вторичная).

Диагноз ПЭ в обычной клинической практике основан на медицинском и сексуальном анамнезах, включая оценку показателя IELT, осязаемый контроль, дистресс и трудности в межличностных отношениях, связанных с эякуляторной дисфункцией. Физикальное обследование и лабораторное тестирование могут потребоваться только у избранных пациентов.

Основным методом лечения исходной ПЭ является фармакотерапия, в том числе ежедневное применение СИОЗС и местных анальгетиков. Поведенческая терапия может быть эффективной как монотерапия или в сочетании с фармакотерапией, но поведенческие техники могут быть сложными в исполнении. В каждом случае вероятно рецидивирование 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 – простатспецифический 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
C_{max} – максимальная концентрация
DICC – динамическая инфузионная кавернозометрия
DSM-IV-TR – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (версия IV)
ЕМЕА – 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
PEF – международный индекс эректильной дисфункции
PE – 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
NHLS – 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

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по сексуальной дисфункции у мужчин предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.