## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Державна установа

«інститут урології амн україни»

# Сагань Олексій Степанович

УДК: 616.69 - 008.1 - 07 - 085

**диференційна діагностика та терапевтичне**

**лікування еректильної дисфункції судинного генезу**

**14.01.06-урологія**

# Автореферат

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата медичних наук**

Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий керівник:доктор медичних наук, професор

**Люлько Олексій Олексійович,**

Запорізька медична академія післядипломної освіти

МОЗ України, завідувач кафедри урології.

Офіційні опоненти:доктор медичних наук, старший науковий співробітник

**Гурженко Юрій Миколайович,**

ДУ „Інститут урології АМН України”,

старший науковий співробітник

відділу сексопатології та андрології;

доктор медичних наук, професор

**Щербак Олександр Юрійович,**

Національна медична академія

післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,

професор кафедри урології.

Захист відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2008 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при Державній установі «Інститут урології АМН України» за адресою: 04053, м.Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9-а.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державної установи «Інститут урології АМН України» за адресою: 04053, м.Київ, вул. Ю. Коцюбинського, 9-а.

Автореферат розісланий «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук Старцева Л.М.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Поширеність еректильної| дисфункції серед чоловіків всіх віків складає від 10% до 20%. Повноцінне статеве життя – один з найважливіших компонентів фізичного і душевного здоров’я кожної людини, у зв’язку з чим пошук способів лікування еректильної дисфункції залишається важливим питанням урології і сексопатології [Возианов А.Ф., Горпинченко И.И., 1997]. Діагностика та надання лікарської допомоги при статевих розладах набуває в останні роки все більшої актуальності у зв’язку зі зростанням статевої патології серед населення. Це обумовлено систематичними психоемоційними перевантаженнями, погіршенням екологічних умов, шкідливими чинниками виробництва, безконтрольним використанням медичних препаратів, запальними процесами статевих органів, зростанням соматичних захворювань, зокрема серцево-судинних[ Мазо Є. Б., 2004].

Незважаючи на вдосконалення методів діагностики, залишається багато нез’ясованого у питаннях взаємозв’язку психогенної та васкулогенної еректильної дисфункції [Горпинченко И.И., 2003]. Діагностика та диференціальна діагностика ЕД органічного (васкулогенного) ґенезу й психогенної ЕД складна та неоднозначна. Неоднозначним є трактування результатів сучасних методів дослідження, таких, як реофалографія, реоплетизмографія та інших.

На сьогодні існує широкий спектр фармакологічних, хірургічних та інших способів лікування порушень ерекції: використання інгібіторів 5-фосфодиестерази, інтракавернозне введення вазоактивних препаратів, фалопротезування та безліч інших. Проте відомі способи не завжди достатньо ефективні, а деякі з них викликають велику кількість побічних ефектів. Інгібітори 5-фосфодиестерази можуть викликати гіпотензію, порушення координації, гіперемію обличчя, диспепсичні явища [Мазо Е.Б., Гамидов С.И., 2004]. Інтракавернозна терапія вазоактивними препаратами може супроводжуватися розвитком кавернозного фіброзу, високим ризиком пріапізму, болем, гематомою в місці ін’єкції, кровотечею [Лоран О.Б., Сегал А.С, Щеплев П.А., 1995; Люлько А.В., 1996]. Все це вимушує багатьох пацієнтів відмовитися від подальшого лікування, а вчених продовжувати пошук нових методів лікування еректильної дисфункції і способів для їх здійснення.

Одним з перспективних напрямів в лікуванні еректильної дисфункції на сьогодні є місцеве застосування гелів [Padma-Nathan H., Steidle C., Salem S., Tayse N., Yeager J., Harning R., 2003].

Застосування гелів дозволяє створювати високі концентрації діючих речовин безпосередньо в місці доторку, не впливаючи на інші життєво важливі системи людського організму, зводячи до мінімуму рівень побічних реакцій. Крім того, ці лікарські форми дозволяють об’єднати в своєму складі комплекси діючих речовин, несумісних між собою в інших лікарських формах [Козир Г.Р., Тихонов О.І., 2003].

За сучасними уявленнями лікарська форма гель – це складний комплекс лікарських речовин з їх носіями – гелевою основою, та іншими допоміжними речовинами [Перцев И.М., Котенко А.М., Чуешов О.В., Халеева Е.Л., 2003]. Значний вплив на ефективність гелів справляє співвідношення лікарських і допоміжних речовин, а також природа носія і технологічні операції приготування [Назарова О.С., 2005].

Пошук шляхів підвищення ефективності диференційної діагностики васкулогенної та психогенної ЕД та обґрунтування місцевого лікування зумовило напрямок дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної теми, затвердженої МОЗ України, номер державної реєстрації 0104U005459. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол №11 від 18.10.2007 р.).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність діагностики і лікування хворих з еректильною дисфункцією васкулогенного ґенезу шляхом встановлення особливостей кавернозного кровообігу та стану вегетативної нервової системи та обґрунтувати засоби місцевого лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити співвідношення судинної та психогенної еректильної дисфункції залежно від віку хворих.
2. Вивчити можливість одночасного використання методу реофалографії з оцінкою варіабельності серцевого ритму в діагностиці ЕД.
3. Встановити реофалографічні показники, що найбільш точно характеризують різні варіанти порушень гемодинаміки статевого члена.
4. Визначити основу-носій гелю, яка сприяє оптимальному вивільненню діючих речовин з лікарської форми, забезпечуючи максимальний терапевтичний ефект.
5. Оцінити клінічну ефективність багатокомпонентного трансдермального| гелю при лікуванні хворих з|із| ЕД.

**Об’єкт дослідження:** хворі на еректильну дисфункцію.

**Предмет дослідження:** диференційна діагностика васкулогенної та психогенної ЕД на основі ознак кровообігу статевого члена за даними реофалографії та стану вегетативної нервової системи за даними аналізу варіабельності серцевого ритму, а також місцеве лікування хворих з васкулогенною ЕД.

**Методи дослідження:** бібліосемантичний, клініко-лабораторні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, функціональні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На підставі одночасного використання методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму вперше визначені маркери судинної ЕД, які полягають в зниженні показника реографічного систолічного індексу та наявність додаткових хвиль на реофалограмі, та психогенної ЕД - підвищенні показника симпатовагального балансу та наявності додаткових хвиль на реофалограмі, що дозволяє покращити диференційну діагностику ЕД.

В експерименті дана оцінка вивільненню та доступності складових речовин розробленого гелю, що дозволило запропонувати його для лікування ЕД.

Обґрунтовано в експерименті, що використання проксанолової основи у складі трансдермального гелю забезпечує швидше вивільнення максимальної кількості діючих речовин у порівнянні з карбомеровою та жировою основою.

Вперше науково обґрунтовано альтернативний метод лікування еректильної дисфункції шляхом застосування розробленого трансдермального гелю.

**Практична значимість одержаних результатів.** Доведена висока ефективність одночасного використання реофалографії з оцінкою варіабельності серцевого ритму у диференційній діагностиці васкулогенної ЕД.

Розроблений трансдермальний гель (патент України) для лікування еректильної дисфункції.

Доведена клінічна ефективність розробленого гелю у пацієнтів з ЕД на основі даних, одержаних при проведенні анкетування згідно міжнародного індексу еректильної функції і результатів реофалографії.

**Впровадження результатів дослідження у практику.** Результати проведених досліджень впроваджені в роботу урологічних відділень Запорізької обласної клінічної лікарні, міської клінічної лікарні екстреної і швидкої медичної допомоги, міської лікарні м. Бердянська, Токмакської центральної районної лікарні. Результати роботи використовуються в науково-дослідній, лікувальній та науково-педагогічній роботі на кафедрах урології Запорізької медичної академії післядипломної освіти, Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Ідея дисертаційної роботи запропонована науковим керівником. Здобувач опрацював і спільно з науковим керівником запропонував методологічну основу роботи, адекватну меті і завданням дисертації.

Відбір, обстеження, лікування хворих, та первинна оцінка результатів проводилася дисертантом самостійно. Самостійно виконано патентно-інформаційний пошук, огляд літератури і аналіз здобутих даних. Здобувачем спільно з працівниками кафедри фармакокінетики й технології ліків Запорізького державного медичного університету проведені фармакологічні дослідження, експериментальна частина роботи, виготовлення м’яких лікарських форм.

Спільно з науковим керівником запропонована методика діагностики ЕД за допомогою методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму та лікування з використанням місцево трансдермального гелю. Аналіз та інтерпретація отриманих результатів, формування наукових положень і висновків проводилося спільно з науковим керівником. Автором самостійно виконана статистична обробка матеріалу, написані всі розділи роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на спільних засіданнях осередків Асоціації урологів Запорізької та Дніпропетровської областей (м. Кривий Ріг, 2005 р., м. Новомосковськ, 2006 р., 2007 р.), 70 - тій науково-практичній конференції (м. Запоріжжя, 2006 р.), науково-практичній конференції сексологів та андрологів України «Вікові аспекти сексології та андрології» (м. Київ, 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових робіт, серед яких 5 статей у фахових наукових виданнях (із них 3 статті написані без співавторів), одержано 1 деклараційний патент України.

**Структура та обсяг дисертаційної роботи.** Дисертація викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, 5 розділів, заключення, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури, який містить 258 джерел, із яких 168 латиницею. Дисертація ілюстрована 32 таблицями і 12 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**. Клінічні та експериментальні дослідження проведені на кафедрі урології Запорізької академії післядипломної освіти, урологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні та кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету.

При розробці складу місцевої лікарської форми трансдермального гелю використані наступні лікарські і допоміжні речовини: папаверину гідрохлорид, алпростадил, екстракт грени| тутового|шовковичного| шовкопряда, екстракт обніжжя, проксанол| 268, димексид, поліетиленоксид| 400, пропіленгліколь|, гліцерин, , полігексаметиленгуанідину| фосфат|, реактиви та розчинники. За якісними і кількісними показниками використані речовини відповідали ДФ (державній фармакопеї).

В експериментальній частині дослідження встановлювали динаміку вивільнення біологічно активних речовин з трансдермального гелю за встановленими нами маркером-папаверином гідрохлоридом, як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення папаверину гідрохлориду з гелів вивчали методом рівноважного діалізу в буферний розчин з рН 6,2 через напівпроникну мембрану. Кількісний вміст речовини в діалізатах через 10 хвилин від початку діалізу встановлювали спектрофотометричним методом, з послідуючим розраховуванням параметрів фармацевтичної доступності – константи швидкості вивільнення і період напіввивільнення папаверину гідрохлориду з вивчених гелевих композицій. Вивчення реологічних параметрів гелів проводили на ротаційному віскозиметрі «Реотест-2» типу RV (Німеччина) з циліндровим пристроєм. Для обґрунтування виду консерванту гелю, який би мав виражену антисептичну дію проводили мікробіологічні дослідження антисептичних препаратів. Оцінку ефективності консервантів відносно мікробної флори, контамінуючої гель, проводили методом визначення загального мікробного числа.

У доклінічній фазі дослідження нами проведено вивчення безпеки, місцево-дратівливої, сенсибілізуючої| дії, гострої і хронічної токсичності багатокомпонентного трансдермального| гелю на тваринах (кролях породи Шиншила, морських свинках і щурах лінії Вістар|пацюках|). Для порівняльної оцінки порівнювали дію розробленого трансдермального гелю на тварин дослідної групи з гелем-плацебо на тварин групи контролю.

В ході дослідження було проведене комплексне обстеження 97 хворих з еректильними розладами різного ґенезу, які знаходилися на обстеженні в урологічному відділенні Запорізької обласної клінічної лікарні або зверталися амбулаторно в консультативну поліклініку. Контрольну групу склали 20 практично здорових чоловіків, які були зіставлювані з групою хворих з ЕД за віком. Вік обстежених хворих коливався в межах від 18 до 70 років. Тривалість захворювання ЕД коливалася від 3 місяців до 12 років. Відбір обстежених пацієнтів проводився на підставі ретельного збору даних анамнезу, даних клініко-лабораторних та інструментальних досліджень. При цьому критеріями включення пацієнтів у дослідження була наявність даних клінічної картини й анамнезу ЕД. У відповідності до системного підходу до досліджуваної патології було проведено комплексне обстеження пацієнтів. Всім хворим виконано загальноклінічне обстеження. З метою діагностики, та виявлення ступеню тяжкості ЕД проводилося сексологічне тестування, згідно зі шкалою Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ). З метою диференційної діагностики васкулогенної та психогенної ЕД проводились дослідження кавернозної гемодинамики за допомогою реофалографії, та дослідження неврологічного статусу за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму. Дослідження кавернозного кровообігу статевого члена проводилось за допомогою реофалографії в стані спокою, та фармакологічної ерекції. Ерекція моделювалась за допомогою 50 мг. сілденафілу цитрату та відео еротичної і мануальної стимуляції. При аналізі отримана реофалографічна крива оцінювалась кількісно – за показниками, що характеризували артеріальний приток реографічний систолічний індекс (РСІ), питоме кровонаповнення (ΔV), амплітудно-частотний показник (АЧП), тривалість анакроти реофалограми (α), показник тонусу артерій (ПТ), та якісно-за наявністю деформаціі, притаманної КВОД. Реофалографія виконувалась на апараті РЕОКОМ АІНЦ. 941311.003 ПС „ХАІ– Медика”. Оцінка різних ланок вегетативної нервової системи проводилась методом дослідження варіабельності серцевого ритму. Дослідження проводилося на апараті РЕОКОМ АІНЦ. 941311.003 ПС „ХАІ–Медика”. При аналізі варіабельності серцевого ритму користувалися тимчасовими та спектральними показниками, прийнятими робочою групою Європейського товариства кардіологів по вивченню варіабельності серцевого ритму: SDNN, rMSSD, pNN50%, LF, HF, LF/HF.

З метою з'ясування взаємозв'язку форми еректильної| дисфункції з|із| параметрами реофалографії|, та показниками варіабельності серцевого ритму пацієнти основної групи в ході дослідження були розподілені на 2 підгрупи: хворі зі|із| зниженою|зниженою| амплітудою систолічної хвилі (підгрупа А 37 чоловіків) і пацієнти з|із| наявністю додаткових хвиль на реофалограмі| (підгрупа В 45 чоловіків) за даними реофалографії. В ході дослідження здійснювалась порівняльна оцінка показників цих груп між собою, та з групою контролю.

У клінічній частині роботи по вивченню ефективності розробленого трансдермального гелю був пролікований 51 пацієнт з органічною (васкулогенною) еректильною дисфункцією, підтвердженою даними реофалографії. Пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 30 чоловіків, страждаючих органічною (васкулогенною) еректильною дисфункцією, з яких 22 пацієнти страждали артеріогенною ЕД, 8 хворих венооклюзійною ЕД. Всі пацієнти першої групи одержували терапію трансдермальним гелем місцево на статевий член. Техніка нанесення трансдермального гелю на статевий член: по 2 гр. одноразово за 10-20 хвилин до статевого акту 1 раз на день не частіше за 3 рази на тиждень, протягом 2-х місяців. До другої групи були віднесені 21 чоловік, страждаючий органічною (васкулогенною) еректильною дисфункцією, з яких 15 пацієнтів страждали артеріогенною ЕД, 6 хворих венооклюзійною ЕД. Пацієнти другої групи одержували терапію трансдермальним гелем – плацебо, місцево на статевий член, по аналогічній схемі протягом 2-х місяців. З метою вивчення ефективності запропонованого методу лікування через два місяці проводилось повторне дослідження пацієнтів з проведенням тестування згідно анкети (МІЕФ), з оцінкою критеріїв лікування: приріст інтегрального показника МІЕФ «еректильна функція» на 3 бали (критерій наявності ефекту), по досягненню величини 21 балу (відновлення ЕФ), досягнення нормального показника «еректильна функція» (критерій повноти ефекту) і загальна оцінка ефективності, дана пацієнтом (градація відмінна / добра / задовільна / без ефекту / погіршення).

Всім пацієнтам виконувалась реофалографія, з порівняльною оцінкою показників до та після лікування у групах окремо, а також між хворими 1 та 2 груп. Всі статистичні процедури здійснювали з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel 2003», «SPSS 15», «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.), а також спеціально розроблених алгоритмів у відповідних програмах для статистичного аналізу.

**Результати власних досліджень.** При аналізі результатів обстеження відмічений статистично значущий кореляційний взаємозв'язок між кількістю балів по МІЕФ і віком хворих (коефіцієнт кореляції склав -0,59), тривалістю захворювання і кількістю балів по МІЕФ (-0,61, р<0,05), що вказує|вказує| на наявність зворотньопропорційної залежності між перемінними, тобто у міру зменшення балів по МІЕФ пацієнти характеризувалися більшою тривалістю захворювання і більш старшим віком. При обстеженні у|в,біля| пацієнтів мала місце слідуюча супутня патологія: ішемічна хвороба серця (17,65%), гіпертонічна хвороба (62,75%), поєднання цих захворювань (15,68%), цукровий діабет, 2 тип (3,92%) або інші клінічні прояви|вияви| поширеного атеросклерозного процесу. У зв'язку з цим, на нашу думку, ступінь|міра| тяжкості|тягаря| органічної (васкулогенної|) еректильної| дисфункції обумовлена наявністю супутньої соматичної патології.

При проведенні обстеження пацієнтів шляхом використання методу реофалографії| виявлено, що у спокої, показником, що характеризує кровонаповнення статевого члена, є|з'являється,являється| реографічний систолічний| індекс (РСІ). У|в,біля| хворих з|із| еректильною| дисфункцією середнє значення реографічного систолічного| індексу у спокої було 0,125±0,008 ум.од., що достовірно нижче на 28,98%, ніж у|в,біля| пацієнтів контрольної групи, у|в,біля| яких середнє значення реографічного систолічного| індексу у спокої було 0,176±0,004 ум.од. За іншими показниками різниця була менш значущою.

При стимуляції ерекції достовірно змінювався не тільки|не лише| характер|вдача| приросту амплітуди систолічної хвилі і питомого кровобігу, але й часові характеристики, що визначають тривалість анакроти|, величину амплітудно-частотного показника і судинного тонусу. РСІ в контрольній групі збільшився в 4 рази, проти 2,8 раз у групі з ЕД, питомий кровообіг в групі контролю збільшився в 5 разів, в групі з ЕД в 3 рази. Амплітудно-частотний показник в контрольній групі збільшився в 5 разів, в групі пацієнтів з ЕД в 3,7 раза.Також була достовірною різниця і за іншими показниками: показник тонусу знизився на 37% в групі контролю, проти 16 % в групі з ЕД, показник тривалісті анакроти реограми знизився на 50 % в контрольній групі, проти 30 % в групі з ЕД. Різниця між показниками основної та контрольної груп була достовірною.

Нами було розраховане референтне значення РСІ групи практично здорових осіб після стимуляції|облич,лиць|, які включають близько 95% діапазону нормальних значень. Оцінка референтного значення РСІ| проводилась шляхом розрахунку округленої різниці середнього значення РСІ| практично здорових осіб|облич,лиць| після|потім| стимуляції, яке складало 0,695 ум. од. та потроєного середньоквадратичного відхілення середнього. Інтегральний показник РСІ склав 0,5 ум|.од|. Тобто за наявності РСІ| менше за 0,5 ум|.од|., дані оцінювалися як порушення кровонаповнення статевого члена у вигляді зниження притоку|припливу| (рис. 1).

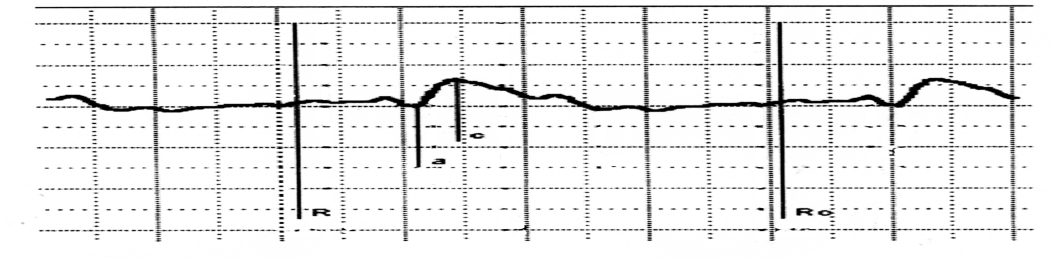


Рис.1. Реофалограма зі |із| зниженням кровонаповнення статевого члена в стані ерекції.

R – Rc – тривалість серцевого циклу;

а – початок реохвилі;

с – вершина реохвилі.

Для визначення значення вегетативної дисфункції в ґенезі| порушень ерекції нами був застосований аналіз варіабельності| серцевого|сердечного| ритму.

У|в,біля| пацієнтів з|із| еректильною| дисфункцією у спокої були виявлені ознаки вегетативного дисбалансу, які характеризувалися достовірним збільшенням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи і зниженням активності її парасимпатичного відділу, тобто відмічалося підвищення показника симпатовагального| балансу (LF/HF) у|в,біля| пацієнтів з|із| ЕД порівняно з контрольною групою на 22%. У|в,біля| пацієнтів з|із| еректильною| дисфункцією під час стимуляції ерекції відмічена недостатня динаміка приросту активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи на тлі|на фоні| вихідної|вихідної| гіперсимпатикотонії порівняно з контролем: зниження показника симпатовагального балансу (LF/HF) при ЕД всього 9%, на відміну від практично здорових осіб|облич,лиць|, у|в,біля| яких динаміка вказаного показника склала -23%). Причому, зміна показника (LF/HF) після|потім| проведення стимуляції у|в,біля| хворих з|із| ЕД порівняно з практично здоровими особами|обличчями,лицями| склала +44%, що говорить про менш виражений|виказаний,висловлений| приріст активності парасимпатичної нервової системи і підвищеній активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи| у|в,біля| пацієнтів з|із| ЕД. Гіперсимпатикотонія зумовлена вегетативним дисбалансом, що є слідством|наслідком| порушень взаємин|взаємостосунків| між симпатичним і парасимпатичним відділами, що може служити причиною психогенної еректильної| дисфункції, яка при якісній оцінці реофалограм| може виявлятися додатковими хвилями, які також характерні для корпоральної веноокклюзивної дисфункції (рис. 2).

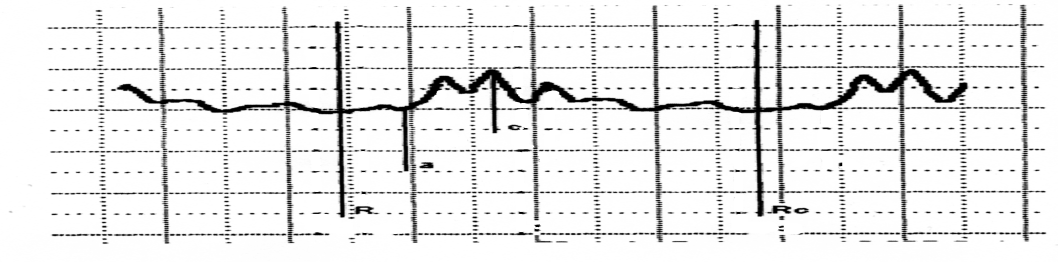


Рис.2. Реофалограма обстеженого хворого у стані ерекціі з додатковими хвилями.

R – Rc – тривалість серцевого циклу;

а – початок реохвилі;

с – вершина реохвилі.

Після|потім| вивчення параметрів варіабельності| серцевого|сердечного| ритму в рамках|у рамках| оцінки вегетативного статусу в регуляції процесу ерекції у|в,біля| хворих з ЕД, можна зазначити, що відзначалась значна зміна частотного показника симпатовагального балансу (LF/HF), вказуючи|вказуючи| на гіперсимпатикотонію. Ми розрахували межове значення для інтегрального параметру (LF/HF) контрольної групи,| після|потім| проведення стимуляції. Показник (LF/HF) більше за 1,5 ум. од., дозволяє нам верифікувати наявність вегетативного дисбалансу за рахунок активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи|.

З метою з'ясування взаємозв'язку форми еректильної| дисфункції з|із| параметрами реофалографії|, та показниками варіабельності серцевого ритму проведений аналіз реофалограм|, згідно з їх якісними та кількісними характеристиками та аналіз показників ВСР. Для цього пацієнти основної групи в ході дослідження були розподілені на 2 підгрупи: хворі зі|із| зниженою|зниженою| ампулітудою систолічної хвилі (підгрупа А 37 чоловіків) і пацієнти з|із| наявністю додаткових хвиль на реофалограмі| (підгрупа В 45 чоловіків) за даними реофалографії (табл. 1).

При аналізі одержаних|отриманих| реофалограм| з'ясовано, що у|в,біля| пацієнтів підгрупи А відмічені достовірно нижчі кількісні показники реофалограм| (РСІ|, АПЧ|, α, ПТ| і ΔV), причому після|потім| проведення стимуляції ерекції різніця між вищенаведеними показниками в обох підгрупах стає достовірно більш значущою. Динаміка показників реофалограми| у|в,біля| пацієнтів підгрупи В порівняно з підгрупою А після|потім| 1-ї стимуляції склала: для РСІ– достовірне збільшення в 3,6 разів і 2,7 разу, для питомого кровонаповнення – 5,1 і 2 рази, для амплітудно-частотного показника – 4,3 і 3,2 разу та зменшення для показників тривалості анакроти| реофалограми| і показника судинного тонусу на 26,52% і 12,55% для підгрупи В і 18,39% і 3,55% для підгрупи А, відповідно. Більш виражені|виказані,висловлені| відмінності порівняно з початковими|вихідними| показниками, особливо в підгрупі В, були виявлені після|потім| проведення третього дослідження стимуляції ерекції, причому за показниками РСІ| і питомому кровонаповненню одержані|отримані| в завершальному реографічному| обстеженні дані виявилися практично зіставними| з|із| групою контролю.

Таблиця 1.

Показники реофалографії| обстежених осіб|облич,лиць| різних підгруп

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Підгрупа А  37 пацієнтів | | | Підгрупа В  45 пацієнтів | | |
| до стимуляції | після 1 стимуляції | Після 3 стимуляції | до стимуляції | після 1 стимуляції | Після 3 стимуляції |
| РСІ, ум.од | 0,118±0,024 | 0,319±0,098\*Δ | 0,327±0,071\*Δ | 0,146±0,016 | 0,528±0,081\* | 0,632±0,038\*# |
| ΔV, % | 0,026±0,003 | 0,051±0,038\*Δ | 0,054±0,034\*Δ | 0,031±0,03 | 0,129±0,017\* | 0,152±0,014\*# |
| АЧП, с-1 | 0,130±0,016 | 0,415±0,051\*Δ | 0,452±0,053\*Δ | 0,153±0,019 | 0,661±0,065\* | 0,895±0,071\*# |
| α, с | 0,174±0,006 | 0,142±0,014Δ | 0,131±0,012Δ | 0,132±0,007 | 0,097±0,022\* | 0,074±0,0093\*# |
| ПТ, % | 19,14±0,56 | 18,46±0,39\*Δ | 18,12±0,48\*Δ | 13,86±0,17 | 12,12±0,21\* | 10,48±0,29\*# |

Примітки|тлумачення|. 1.\* - достовірність відмінностей з|із| даними у спокої (p<0,05).

2. Δ - достовірність відмінностей з|із| пацієнтами підгрупи В (p<0,05).

3. #- достовірність відмінностей порівняно з 1 стимуляцією (p<0,05).

Таким чином, дані реофалографії| показують, що у|в,біля| пацієнтів підгрупи А відмічені більш низькі кількісні показники реофалограм|. Все це свідчить про більш значні порушення кровобігу статевого члена у паціентів зі|із| зниженою|зниженою| амплітудою систолічної хвилі (підгрупа А), які є слідством органічної (васкулогенної) ЕД з ураженням артериогенного компоненту ерекції. При аналізі параметрів варіабельності серцевого ритму в підгрупах А та В отримані наступні дані (табл.2).

Враховуючи отримані достовірно вищі показники симпатовагального балансу в обох підгрупах по відношенню до групи контролю, нами для виключення психогенної ЕД проводились повторні дослідження з аналізом всіх показників реофалограм та симпатовагального балансу. В підгрупі В мало місце достовірне послідовне зниження показника симпатовагального балансу від першого до третього дослідження з достовірним поліпшенням кількісних показників реофалограм. Проведений кореляційний аналіз між інтегральними показниками реофалографії| (РСІ|) і варіабельності| серцевого|сердечного| ритму (LF/HF) у|в,біля| хворих з|із| додатковими хвилями на реографічній| кривій показав наявність тісного різноспрямованого взаємозв'язку між характером|вдачею| кровобігу по судинах|посудинах| статевого члена у спокої (r= -0,58, p<0,05), при стимуляції ерекції (r= -0,66, p<0,05), тобто у міру зростання|зросту| (LF/HF) достовірно зменшується об'єктивний показник кровопостачання органу − РСІ|.

Таблиця 2.

Показники ВСР в обстежених осіб у спокої та при стимуляції ерекції.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | У спокої | | | Стимуляція ерекції (3) | | |
| Контр. гр. | А | В | Контр. гр. | А | В |
| SDNN, мс | 84,22±3,12 | 44,56±4,32\* | 40,29±4,06\* | 105,82±3,54 | 46,56±4,29\*\*\* Д | 62,39±5,07\*\*\* |
| rMSSD, мс | 85,05±1,04 | 48,26±5,94\* | 45,19±6,21\* | 94,71±3,41 | 49,36±6,21\*\*\* Д | 68,69±6,45\*\*\* |
| pNN50% % | 12,24±2,33 | 11,52±3,06 | 9,32±2,58 | 15,56±1,44 | 10,86±2,95 | 13,59±3,08 |
| LF, мс2 | 835±124 | 816±106 | 743±124 | 941±144 | 845±134 | 795±124 |
| HF, мс2 | 472±20 | 364±28\* | 348±24\* | 691±94 | 416±38\*\*\* Д | 586±41 |
| LF/HF | 1,77±0,016 | 2,24±0,019\* | 2,14±0,017\* | 1,36±0,011 | 2,03±0,018\*\*\* Д | 1,43±0,016 |

Примітки:

1. \* - достовірність відмінностей з контрольною групою у спокої (p<0,05).

2.\*\*\*– з контрольною групою після третьої стимуляції (p<0,05). 3. Д – достовірність відмінностей з групою В після третьої стимуляції (p<0,05).

В той же|також| час у|в,біля| хворих, які характеризувалися зниженою|зниженою| амплітудою систолічної хвилі за даними реофалограм|, статистично значущої взаємозалежності між вказаними параметрами зареєстровано не було. При 3-х кратному проведенні реофалографії| у|в,біля| пацієнтів підгрупи В (з додатковими хвилями на реограммі) відмічалося достовірне зниження симпатичної активності на 20% в порівнянні першою стимуляцією з|із| паралельним розвитком адекватної ерекції у 69% пацієнтів (31 паціент). Зниження показника симпатовагального балансу з 1,77 ум. од. до 1,43 ум. од., що дорівнювало значенню менш ніж розрахований нами інтегральний показник практично здорових чоловіків, який дорівнює 1,5 ум. од. було для нас критерієм кількості проведення повторних досліджень. Розвиток адекватної ерекції при третьому дослідженні, зникнення додаткових хвиль на реофалограмі та зниження показника симпатовагального балансу (LF/HF) до показників групи контролю дозволило нам виключити цих пацієнтів з групи васкулогенної еректильної дисфункції. Таким чином, можна зазначити, що метод реофалографії| у комбінації з|із| визначенням симпатовагального| балансу дозволяє проводити діагностичне обстеження, динамічне спостереження за функцією судинного басейну статевого члена, оцінити ефективність лікування, що проводиться, з|із| мінімальними незручностями для досліджуваного, а також скоротити використання інвазивного методу обстеження-кавернозографії.

Як носії для трансдермальної лікарської форми досліджували різні гелеві композиційні основи, які застосовуються при виробництві гелів і мазей.

Одним із перших завдань було підібрати основу для трансдермального гелю, яка б забезпечувала максимальне проникнення лікарських речовин у тканини за мінімальний проміжок часу. Для цього в експерименті вивчали вивільнення папаверину гідрохлориду з основ – носіїв гелів методом рівноважного діалізу в буферний розчин з рН 6,2 через напівпроникну мембрану. Кількісний вміст речовини в діалізатах через 10 хвилин від початку діалізу встановлювали спектрофотометричним методом (табл. 3). Максимальне вивільнення діючої речовини – 92% папаверину| гидрохлориду| за мінімально короткий проміжок часу (10 хв.) забезпечила проксанолова| основа. На підставі одержаних|отриманих| даних розраховували параметри фармацевтичної доступності − константи швидкості вивільнення і період напіввивільнення| папаверину| гідрохлориду| з гелевих|із| композицій, що вивчалися.

Таблиця 3

Матриця планування і результати визначення концентрації папаверину гідрохлориду (%) при його вивільненні з гелевих композицій.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Гелева  композиція | Концентрація папаверину гідрохлориду, що вивільню-ється %, інтервал 10 хв**.** | | | Сума  % | Середнє % |
| 1 дослід | 2 дослід | 3 дослід |
| Гель на основі проксанолу | 92,02 | 91,73 | 92,25 | 276 | 92,0 |
| Гель на основі карбомеру | 80,04 | 79,13 | 80,23 | 239,4 | 79,8 |
| Гель на вазелін-ланоліновій основі | 22,78 | 22,51 | 22,75 | 68,04 | 22,68 |

Найменший період напіввивільнення папаверину| гідрохлориду,| одержаний|отриманий| нами з|із| гелю на основі проксанолу| – 3,1 хв., що в 6,2 разу менш такого для гелю на вазелін-ланоліновій| основі і в 1,12 разу менш такого для гелю на основі карбомеру. Константа швидкості вивільнення| була найбільшою для гелю на основі проксанолу| – 0,22 хв.-1. Виходячи з вищевикладеного, доставку найбільшої кількості папаверину| гідрохлориду| в тканини за мінімальний час забезпечує проксанолова| основа.

Наступним|слідуючим| етапом вивчали структурно-механічні характеристики гелевих основ-носіїв, оскільки|тому що| вони справляють помітний вплив на процеси вивільнення і всмоктування лікарських речовин з|із| гелю, а також визначають такі властивості як намащуваність|, адгезія. Для вирішення цього завдання|задачі| проводили вивчення реологічних параметрів гелів на ротаційному вискозиметрі|. На підставі одержаних|отриманих| даних з'ясовано, що реограми| перебігу композицій на основі проксанолу| проходить через область оптимуму консистенції гелів, що вказує|вказує| на задовільні консистентні властивості досліджуваних систем. Встановлено|установлено|, що «механічна стабільність» гелю на основі проксанолу| складає 0,87, що за класифікацією дозволяє віднести їх до систем з|із| абсолютним домінуванням в структурі тиксотропних| зв'язків. Аналіз проведених досліджень виявив, що гелева композиція на основі проксанолу| має найкращі фармакотехнологічні властивості, забезпечуючи максимально швидке вивільнення діючих речовин, комфортну намащуваність,|, відсутність ефекту скачування|скочування|, адгезії. Для обґрунтування вибору антисептику - консерванту трансдермального гелю проведене вивчення спектру антимікробної дії загально використовуємих антисептичних речовин, які мають широкий спектр антимікробної активності та використовуються у виробництві м'яких лікарських форм: ніпагін 0,1%, кислота бензойна 0,15%, етоній 0,08%, кислота сорбінова 0,15%, полігексаметиленгуанідину фосфат 0,1%, ніпагін: ніпазол (8:2) 0,1%. При вивченні спектру антимікробної дії та оцінки отриманих результатів визначено, що найбільшу мікробіологічну стабільність гелю забезпечує полігексаметиленгуанідину фосфат у концентрації 0,1% від загальної маси лікарської форми. Загальна кількість мезофільних і факультативно анаеробних мікроорганізмів в 1 грамі гелю становила 3 ± 0,1 КОО/г. Цей рівень мікробної контамінації відповідає нормативним, а бактерії сімейств Pseudomonas aeruginosа і Staphylococcus aureus відсутні. Враховуючі отримані дані до складу трансдермального гелю нами був введен полігексаметиленгуанідину фосфат у концентрації 0,1% від загальної маси лікарської форми. У доклінічній фазі дослідження нами проведено вивчення безпеки, місцево-дратівливої, сенсибілізуючої| дії, гострої і хронічної токсичності багатокомпонентного трансдермального| гелю на тваринах (кролях, морських свинках і щурах|пацюках|). Як показали результати досліджень, застосування|вживання| трансдермального| гелю і гелю-плацебо впродовж|упродовж| 12 годин не викликало|спричиняло| ніяких|жодних| відхилень від норми основних фізіологічних характеристик життєдіяльності відповідно до основної і контрольної груп тварин. Двотижневе спостереження показало, що у|в,біля| тварин контрольної і досліджуваної груп загальний|спільний| стан і харчова поведінка були практично ідентичні. Вивчення хронічної токсичності трансдермального| гелю показало, що впродовж|упродовж| трьох місяців аплікацій| не спостерігалося ніяких|жодних| змін основних фізіологічних функцій в організмі тварин. Трансдермальний| гель після|потім| тривалого нанесення (впродовж|упродовж| 3-х місяців) щодня до 100,0 - 150,0 мкг/кг не призвів до зміни показників периферичної крові щурів|пацюків| і кролів.

На підставі отриманих позитивних фармакокінетичних результатів на кафедрі технології ліків ЗДМУ був створений трансдермальний гель на проксаноловій основі для використання в клінічних дослідженнях. Проведені дослідження показників фармакокінетики| і біологічної доступності речовин залежно від природи основи-носія, мікробіологічне і реологічне дослідження, а також вивчення безпеки, місцево-дратівливої, сенсибілізуючої|, токсичної дії дозволило нам теоретично обґрунтувати використання розробленого трансдермального| гелю в клінічній практиці.

Таким чином, розроблений нами склад трансдермального| гелю, після|потім| тестових оцінок в експерименті ми використовували у клінічній практиці (патент України). До складу трансдермального| гелю входили наступні|слідуючі| речовини в (%): папаверину| гідрохлорид| - 5,0; алпростадил| - 0,015; екстракт грени| тутового|шовковичного| шовкопряда - 5,0; екстракт пилку квіткового - 5,0; димексид| - 5,0; гліцерин - 5,0; пропіленгліколь| - 15,0; поліетиленоксид| 400 - 35,0; проксанол| 268 - 20,0; полігексаметиленгуанідину| фосфат - 0,1; вода очищена|обчищена| - до 100,0.

Для вивчення результатів ефективності лікування трансдермальним гелем пацієнти були розподілені на дві групи. До першої групи увійшли 30 чоловіків, страждаючих васкулогенною еректильною дисфункцією. Всі пацієнти першої групи одержували терапію трансдермальним гелем місцево на статевий член. Техніка нанесення трансдермального гелю на статевий член: по 2 гр. одноразово за 10-20 хвилин до статевого акту 1 раз на день не частіше за 3 рази на тиждень, протягом 2-х місяців. Нанесення гелю проводилося таким чином: гель в кількості 2 гр. рівномірно наносився на поверхню статевого члена і головку пацієнтом самостійно після одноразового інструктажу. У другій групі був 21 чоловік, що страждав васкулогенною еректильною дисфункцією. Пацієнти другої групи отримували терапію трансдермальним гелем – плацебо, місцево на статевий член, за аналогічною схемою.

Так, після|потім| проведеного лікування при проведенні тестування за шкалою міжнародного індексу еректильної функції, було відмічене достовірне поліпшення|покращання| всіх складових еректильної| функції (частота досягнення ерекції, успішність введення|вступу| статевого члена в піхву партнерки, здатність|здібність| досягати ерекції, здатність|здібність| зберігати ерекцію, здатність|здібність| завершити статевий акт і т.д.) (табл. 4).

Таблиця 4.

Ефективність впливу трансдермального гелю і плацебо на різні компоненти

еректильної функції (динаміка відповідей на питання МІЕФ) (М±m).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Трансдермальний гель (n = 30) | | Плацебо  (n = 21) | |
| вихідно | 8 тижнів | вихідно | 8 тижнів |
| МІЕФ 1 (частота досягнення ерекції) | 2,7±0,11 | 3,7±0,1 \* | 2,7±0,14 | 2,9±0,13 |
| МІЕФ 2 (успішність введення статевого члена) | 2,6±0,12 | 3,5±0,13 \* | 2,7±0,15 | 2,6±0,11 |
| МІЕФ 3 (здатність досягати ерекції) | 2,7±0,17 | 3,6±0,14 \* | 2,9±0,14 | 2,8±0,12 |
| МІЕФ 4 (здатність зберігати ерекцію) | 2,3±0,14 | 3,2±0,10 \* | 2,2±0,16 | 2,3±0,11 |
| МІЕФ 5 (здатність завершити статевий акт) | 2,0±0,11 | 3,0±0,13 \* | 2,1±0,15 | 2,1±0,12 |
| МІЕФ 15 (упевненість в ерекції) | 2,0±0,10 | 2,6±0,13 \* | 2,1±0,11 | 2,2±0,10 |
| Еректильна функція | 14,3±0,13 | 19,6±0,12 \* | 14,7±0,12 | 14,9±0,11 |

Примітка: \* - відмінність достовірна, р<0.05.

При аналізі всіх питань шкали МІЕФ, що характеризують еректильну| функцію, було відмічене достовірне збільшення кількості балів у групі пацієнтів, одержуючих терапію трансдермальним| гелем, у сумі на 5,3 балу за відношенням до початкового|вихідного| рівня, вказуючи|вказуючи| на ефективність терапії трансдермальним| гелем. В групі плацебо збільшення за сумою балів становило 0,2 бала і не набувало рис достовірності. У групі трансдермального| гелю також відмічено достовірне поліпшення|покращання| інших інтегральних показників МІЕФ (задоволеність статевим актом, оргазм, лібідо|прагнення| і т.д.). Середній приріст за шкалою МІЕФ склав від 1,2 до 3,0 балів.

У|в,біля| групі пацієнтів, які одержували лікування трансдермальним| гелем, отримані достовівні позитивні результати за всіма основними критеріями дослідження: пацієнти з|із| приростом еректильної| функції більше 3 балів склали 76,6%, що досягли нормальної еректильної| функції (більше 20 балів) – 40%, що оцінили ефективність як «відмінну|іншу|» або «добру|добру|» склали 70% пацієнтів (табл. 5).

При проведенні кореляційного аналізу була відмічена достовірна прямо пропорційна| позитивна залежність між збільшенням кавернозного кровобігу за даними реофалографії| і характеристики еректильної| функції за даними МІЕФ і бального показника «відповіді на лікування».

Таблиця 5.

Ефективність лікування в групах трансдермальний гель і плацебо

за основними критеріями дослідження.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показник | 8 тижнів | |
| Трансдермальний гель  (n = 30) | Плацебо  (n = 21) |
| Частка пацієнтів з приростом еректильної функції (ЕФ) на > 3 бали | 76,6%\* | 4,76% |
| Частка пацієнтів, що досягли нормальної ЕФ (> 20 балів) | 40%\* | 0 |
| Частка пацієнтів, що оцінили ефективність як «відмінну» або «добру» | 70%\* | 0 |

Примітка : \* - відмінність від групи плацебо достовірна, р<0.01.

У|в,біля| 76,6% пацієнтів у групі трансдермального| гелю з|із| приростом еректильної| функції більше 3 балів виявлено поліпшення|покращання| кавернозного кровообігу за даними реофалографії|. Реографічний систолічний індекс збільшився в 1,8 разу, питомий кровобіг в 1,7 разу, порівняно з аналогічними показниками до лікування. При проведенні терапії трансдермальним| гелем побічні ефекти мали місце в 16,6% випадків. У|в,біля| 5 пацієнтів відмічалася гіперемія шкіри статевого члена. У|в,біля| 2 з|із| цих 5 пацієнтів, окрім|крім| гіперемії шкіри статевого члена, відмічалося незначне свербіння|сверблячка,зуд| в місці нанесення трансдермального| гелю. У|в,біля| 1 пацієнта цієї групи, що склало 3,3% від загальної|спільної| кількості хворих, відмічений незначний набряк шкіри статевого члена. Побічні ефекти характеризувалися короткочасною течією, купірувалися самостійно протягом 60 хвилин і не вимагали припинення терапії.

Таким чином, одночасне використання методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму підвищує ефективність диференціальної діагностики судинної ЕД; трансдермальний гель на проксаноловій основі дозволяє створити високий рівень концентрації препаратів у тканинах через максимально короткий проміжок часу, що забезпечує терапевтичний ефект; результати вивчення фармакокінетики, біологічної доступності, безпеки трансдермального гелю дали обґрунтування його високої ефективності в лікуванні ЕД.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі приведене теоретичне узагальнення і запропоноване нове вирішення актуальної наукової задачі – підвищення ефективності диференційної діагностики судинної еректильної дисфункції на підставі встановлення інтегральних реофалографічних показників та показників аналізу варіабельності серцевого ритму при їх одночасному використанні та обґрунтування засобу місцевого лікування, що має суттєве значення для урології.

* + - 1. Встановлено,|установлено| що у|в,біля| хворих молодого віку (18-45 років) домінуючим є психогенний ґенез| ЕД (73,2%), тоді як судинний ґенез| ЕД має місце у|в,біля| 26,8% пацієнтів. У|в,біля| пацієнтів вікової групи старше 45 років переважає органічна| ЕД судинного генезу, яка має місце у|в,біля| 87,8% хворих, тоді як психогенна | ЕД є у|в,біля| 12,2% хворих.

1. Доведено, що одночасне використання методу реофалографії| з аналізом варіабельності| серцевого|сердечного| ритму дозволило знизити|знизити| кількість помилково-позитивних результатів діагностики судинної еректильної дисфункції на 69% у|в,біля| пацієнтів з|із| реофалографічними ознаками корпоральної веноокклюзивної дисфункції.
2. Встановлено|установлено|, що зниження інтегрального кількісного показника (реографічний систолічний| індекс) нижче за 0,5 ум|.од|. свідчить про порушення артеріального компоненту ерекції, що характерне|вдача| для ЕД органічного артеріогенного| ґенезу|. Для оцінки венозного компоненту ерекції найбільш інформативним є|з'являється,являється| якісний показник реофалограм| – наявність додаткових хвиль, які характерні для корпоральної веноокклюзивної дисфункції.
3. Доведено в експерименті, що вивільнення 92% діючих речовин з трансдермального гелю за мінімальний час (10 хв.) забезпечує проксанолова основа-носій. Розроблений склад гелевої композиції для лікування еректильної| дисфункції яка містить: папаверин, алпростадил, екстракти грени тутового шовкопряда і пилку квіткового, димексид, проксанол 268, пропіленгліколь, гліцерин, поліетіленоксид 400, полігексаметіленгуанідину фосфат.
4. Використання трансдермального| гелю у|в,біля| пацієнтів з|із| органічною (судинною) ЕД покращує еректильну| функцію у|в,біля| 76,6 % пацієнтів, згідно з даними МІЕФ|, що корелює з|із| поліпшенням|покращанням| кавернозного кровообігу, за даними реофалографії| (реографічний| індекс збільшився в 1,8 разу).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

* + - 1. Одночасне використання методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму, рекомендовано використовувати в алгоритмі обстеження хворих страждаючих на ЕД.
      2. При використанні методу реофалографії в діагностиці ЕД для оцінки артеріального компоненту ерекції слід використовувати інтегральний кількісний показник (реографічний систолічний| індекс), зниження якого нижче за 0,5 ум|.од|. свідчить про порушення артеріального компоненту ерекції і наявності у хворого органічної (артеріогенної) ЕД. Для оцінки венозного компоненту ерекції слід використовувати якісний показник реофалограм| – наявність додаткових хвиль, які характерні для корпоральної веноокклюзивної дисфункції. При одночасному використанні методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму наявність додаткових хвиль на реофалограмі та підвищення показника симпатовагального балансу більше 1,5 ум. од. потребує повторення досліджень для виключення психогенної ЕД.
      3. Багатокомпонентний трансдермальный гель, запропонованого складу, доцільно застосовувати в лікуванні хворих ЕД органічного (васкулогенного) генезу.
      4. Особливу перевагу при призначенні розробленого методу місцевого лікування слід віддавати хворим на органічну (васкулогенну) ЕД с супутньою патологією, яка обмежує пероральне та внутрішньо кавернозне застосування лікарських препаратів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Сагань А.С. Диагностика расстройств кровообращения полового члена у пациентов с различными механизмами развития эректильной дисфункции / А.С.Сагань // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ЗМАПО. - Запоріжжя, 2006. – Вип. 69. Кн. 1. – С. 389-394.
2. Сагань А.С. Исследование клинической эффективности трансдермального геля при лечении больных эректильной дисфункцией органического (васкулогенного) генеза / А.С.Сагань // Здоровье мужчины. – 2007. - № 4. – С. 102-106.
3. Сагань О.С. Підбір основи-носія і оцінка клінічної ефективності трансдермального гелю у хворих з еректильною дисфункцією / О.С.Сагань // Урологія. – 2007. - №2. - С. 38-42.
4. Сагань А.С. Функциональные методы диагностики эректильной дисфункции / А.С.Сагань, Е.И. Макар, Э.С. Оверченко // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ЗМАПО. - Запоріжжя, 2006. – Вип. 70. Кн. 1. –– С. 76-83.

Здобувач самостійно проводив обстеження хворих та аналіз отриманих результатів.

1. Гладышев В.В. Изучение реологических показателей гелей с папаверином гидрохлоридом и алпростадилом / В.В. Гладышев, А.А. Люлько, Б.С. Бурлака, А.С. Сагань // Запорожский медицинский журнал. – 2007. №4. - С.140 – 144.

Здобувач самостійно провів відбір, обстеження чоловіків для проведення експерименту, брав участь у проведенні експерименту та аналізі отриманних результатів.

1. Патент №17113 Україна, МПК (2006) А 61К 9/00. А 61К 35/64. А 61Р 15/00. Засіб для профілактики і лікування еректильної дисфункції / Люлько О.О., Сагань О.С., Головкін В.В. - № 200602420; Заявл. 06.03.2006; Опубл. 15.09.2006// Промислова власність. – 2006. - №9.- С. 5.

Здобувач приймав участь у відборі, обстеженні та лікуванні хворих, самостійно провів патентний пошук та підготував матеріали до друку.

1. Люлько А.А. Возможность использования реофаллографии в диагностике эректильной дисфункции / А.А.Люлько, А.С. Сагань // Здоровье мужчины. – 2006. - №2. – С. 216.

Здобувач самостійно провів відбір, обстеження пацієнтів та попередній аналіз отриманих результатів.

1. Сагань О.С. Вибір аплікаційного лікарського засобу для корекції еректильної дисфункції / О.С.Сагань, , Б.С. Бурлака, А.А. Пазинич // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. – 2006. – Вип. ХV. Т.2. - С. 413-414.

Здобувач приймав участь в експерименті. Аналіз отриманих результатів проведено здобувачем самостійно.

**АНОТАЦІЯ**

Сагань О.С. Диференційна діагностика та терапевтичне лікування еректильної дисфункції судинного генезу.-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – урологія. Державна установа „Інститут урології АМН України,” Київ, 2008.

Дисертація присвячена питанням діагностики та лікування органічної еректильної дисфункціі васкулогенного генезу. Огрунтована можливість комплексного використання методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму в диференційній діагностиці органічної еректильної дисфункції васкулогенного генезу. На підставі проведених досліджень визначені маркери судинної та психогенної еректильної дисфункції. Доведена можливість знизити кількість помилково позитивних результатів на 69 % в діагностиці судинної еректильної дисфукції, завдяки одночасному використанню методу реофалографії з аналізом варіабельності серцевого ритму. Обґрунтована можливість використання багатокомпонентного трансдермального гелю з гідрофільною проксаноловою основою – носієм в лікуванні органічної (васкулогенної) еректильної дисфункції. Проведені дослідження кавернозного кровобігу методом реофалографії та анкетування згідно шкали міжнародного індексу еректильної функції до та після лікування розробленим трансдермальним гелем, які підтвердили ефективність запропонованого методу в 76,6%. Побічні ефекти були зафіксовані в 16,6%, мали місцевий характер у вигляді гіперемії шкіри статевого члена і не потребували припинення лікування.

***Ключові слова*:** трансдермальний гель, еректильна дисфункція, реофалорафія, варіабельність серцевого ритму.

**АННОТАЦИЯ**

Сагань А. С. Дифференциальная диагностика и терапевтическое лечение еректильной дисфункции сосудистого генеза.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 - урология. Государственное учреждение „Институт урологии АМН Украины,” Киев, 2008.

Диссертация посвящена вопросам диагностики и лечения больных органической эректильной дисфункцией васкулогенного генеза. С целью диагностики и дифференциальной диагностики эректильной дисфункции психогенного и органического, васкулогенного генеза обследовано 97 больных эректильной дисфункцией. В ходе проведенного исследования больным проводилось изучение кавернохной гемодинамики методом реофаллографии, а также изучение состояния вегетативной нервной системы путем анализа вариабельности сердечного ритма. Установлено, что у больных молодого возраста (18-45 лет) преобладает эректильная дисфункция психогенного генеза (73,2%). Васкулогенная эректильная дисфункция имеет место в 26,8 % случаев. У пациентов возрастной группы старше 45 лет преобладает васкулогенная эректильная дисфункция 87,8 %, психогенная эректильная дисфункция имеет место у 12,2% больных. Установлены показатели реофаллограмм характерные для эректильной дисфункции сосудистого генеза. Снижение интегрального количественного показателя (реографический систолический индекс) ниже 0,5 усл. ед. необходимо расценивать как нарушение артериального компонента эрекции, что характерно для эректильной дисфункции органического (артериогенного генеза). Установлено, что для оценки венозного компонента эрекции наиболее информативным является качественный показатель реофаллограмм – наличие дополнительных волн, которые характерны для корпоровенооклюзивной эректильной дисфункции. Мы рассчитали пограничное значения для интегрального параметра вариабельности сердечного ритма после проведения стимуляции: показатель симпатовагального балланса (LF/HF) более 1,5 усл. ед. позволяет нам верифицировать наличие гиперсимпатикотонии. Установлено, что для психогенной эректильной дисфункции характерны дополнительные волны на реофалограмме и значение показателя симпатовагального балланса более 1,5 усл. ед. на основании анализе вариабельности сердечного ритма. Доказана необходимость комбинированного использования метода реофаллографии с оценкой вариабельности сердечного ритма, что позволяет на 69% снизить количество ложноположительных результатов у пациентов с признаками корпоральной веноокклюзивной дисфункции по данным реофаллографии. Учитывая перспективность применения при лечении эректильной дисфункции трансдермальных гелей изучены основы носители, дающие возможность максимального проникновения действующих веществ в ткани за минимальный временной промежуток. Изучено высвобождение действующих веществ из гелевых основ методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Количественное содержание вещества определяли методом спектрофотометрии. Изучение фармакокинетических возможностей проксаноловой основы - носителя трансдермального геля показало, что она обеспечивает высвобождение за 10 минут 92% действующего вещества (папаверина гидрохлорида), что является максимальным из всех изучаемых основ - носителей. На основании полученных данных расчитывали параметры фармацевтической доступности – константу скорости высвобождения и период полувысвобождения действующих веществ из гелевых композиций. Наименьший период полувыведения папаверина гидрохлорида получен из геля на проксаноловой основе – 3,1 минуты, константа скорости высвобождения была 0,22 мин.-1. Проведенные исследования показателей фармакокинетики и биологической доступности веществ в зависимости от природы основы - носителя, микробиологическое и реологическое исследования, а также изучение безопасности, местно-раздражающего, сенсибилизирующего, токсического действия позволили нам разработать состав местной лекарственной формы – трансдермального геля на проксаноловой основе и теоретически обосновать использование трансдермального геля в клинической практике. Впервые для лечения больных органической (васкулогенной) эректильной дисфункцией использован трансдермальный гель на проксаноловой основе следующего состава: папаверина гидрохлорид - 5,0; алпростадил - 0,015; экстракт грены тутового шелкопряда - 5,0; экстракт пыльцы цветочной - 5,0; димексид - 5,0; глицерин - 5,0; пропиленгликоль - 15,0; полиэтиленоксид 400 - 35,0; проксанол 268 - 20,0; полигексаметиленгуанидина фосфат - 0,1; вода очищенная - до 100,0. В клинической части пролечен 51 больной органической эректильной дисфункцией васкулогенного генеза. Проведена сравнительная оценка эффективности лечения больных эректильной дисфункцией трансдермальным гелем по разработанной методике. С этой целью пациенты были разделены на две группы. В 1 группе (30 больных) получали разработанный трансдермальный гель на половой член по 2 грамма 3 раза в неделю за 10 мин. до полового акта в течение 8 недель. Больные 2 группы (21 больной) получали трансдермальный гель – плацебо по аналогичной схеме. Так, после проведенного лечения при проведении тестирования по шкале международного индекса эректильной функции выявлено достоверное улучшение всех составляющих эректильной функции. Проведенный сравнительный анализ результатов лечения больных всех групп показал, что лечение трансдермальным гелем является эффективным у 76,6% больных. Объективный показатель эффективности лечения показатель реографического систолического индекса увеличился в 1,8 раз. В результате проведенного лечения 40% пациентов достигли нормальной эректильной функции (более 20 баллов согласно шкалы международного индекса эректильной функции). Побочные эффекты были зафиксированы в 16,6 %. Побочные эффекты имели местный характер и в большинстве случав проявлялись гиперемией кожи полового члена, купировались самостоятельно в течение 60 минут и не требовали отмены препарата и прекращения лечения. Таким образом, полученные результаты исследования позволяют считать разработанные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции эффективными.

***Ключевые слова*:** трансдермальный гель, эректильная дисфункция, реофаллография, вариабельность сердечного ритма.

**ANNOTATION**

Sagan A. Differential diagnosis and medication treatment patients with vascular genesis erectile dysfunction.- Manuscript.

Dissertation on scientific degree competition of medical science candidate, on specialization 14.01.06 - urology. State institution „Institute of urology AMS Ukraine,” Kiev, 2008.

Dissertation is dedicated to a problem of diagnostics and treatment at vascular genesis organic erectile dysfunction. Ability of complex appliance of rheophallography and heart rhythm variation (with definition of sympathovagal balance) was established in diagnostics of vascular genesis organic erectile dysfunction. The vascular genesis organic and psycogenic erectile dysfunction markers was determined on this ground. The ability to decrease the wrong positive results count by 69% in vascular genesis organic erectile dysfunction diagnosis using the reofallography method combined with heart rate variability analisys was proved. Ability of applying multi-component trans-dermal gel with hydrophilic proxanol base was established- carrier in treatment of organic (vascular genesis) erectile dysfunction. Investigation on cavernous blood circulation by the reofallography method and questionnaire research by international index erectile function before and after treatment with trans-dermal gel, proved effectiveness of provided method. This allows toconsider elaborated methods of erectile dysfunction diagnostics and treatment efficient.

***Key words*:** transdermal gel, erectile dysfunction, rheophallography, heart rate variability

Пдписано до друку 07.05.2008 р. Форма 60х901/16.

Папір офсетний. Умовн. друкар. арк.. 0,8. Тираж 100.

«Друкарський салон А+».

м. Запоріжжя, вул. Лермонтова, 14.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>