

Эрекция на волнах

Ударно-волновая терапия (УВТ) имеет такие же эффекты, как и стволовые клетки. Ее применение оправдано даже у пациентов, не отвечающих на лекарственную терапию, и, по мнению мировых экспертов, физиотерапия справедливо может стать основным методом лечения эректильной дисфункции (ЭД).



Карим Тирс

К.м.н., уролог, андролог, зам. руководителя Урологической клиники Европейского медицинского центра (ЕМС), руководитель Центра мужского здоровья



Евгений Дарий

К.м.н., врач высшей категории, уролог, андролог Урологической клиники Европейского медицинского центра (ЕМС)

УВТ нашла применение в урологии около 10 лет назад — для лечения ЭД, синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) и болезни Пейрони. Но прежде она завоевала популярность в ортопедии, косметологии и совсем недавно в кардиологии — для лечения пациентов с ишемической болезнью сердца [1] и после инфаркта миокарда [2].

В ЕМС всего лишь за год мы провели более 1200 процедур УВТ, то есть пролечили около 120 пациентов. Мы продолжаем накапливать опыт и готовим материалы для публикации и представления на конгрессах. Но уже сейчас готовы заявить, что наш опыт и наблюдения соотносятся с мировым представлением о роли УВТ в урологии.

Поиски нового

Пока УВТ не одобрена FDA для применения по «урологическим показаниям». Однако изменение статуса — вопрос ближайшего будущего. Уже сейчас на сайте clinicaltrials.



Рис. 1. Диапазоны энергии ударной волны для использования в медицине.

gov зарегистрировано 30 клинических исследований (КИ) по применению УВТ при ЭД, и на профильных конгрессах эксперты даже говорят о вероятном изменении стандартов лечения.

Сейчас при ЭД используются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), интракавернозные инъекции, вакуум-эректорная терапия и фаллопротезирование, реже — интрауретральные свечи. Выбор достаточный. Для чего же урологи ищут что-то новое?

«Несмотря на эрекцию, вы остаетесь все с тем же [больным] пенисом...», — ответил на столь провокационный вопрос проф. Ирвин Гольдштейн из Калифорнийского университета в Сан-Диего, обозначив в рамках ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации (AUA) основную проблему терапии ЭД [3]. По сути все терапевтические подходы — симптоматические. Они улучшают эректильную функцию, но не влияют на первопричину заболевания. «Таблетки эффективны, но подходят не для всех. Они противопоказаны, например, мужчинам, которые не могут пройти три лестничных пролета. И не работают примерно у 30–35% пациентов, а половина больных прекращает терапию из-за недостаточной эффективности, нежелательных явлений или опасений относительно сердечно-сосудистых рисков», — продолжил проф. Ирвин Гольдштейн.

Аргументов достаточно, чтобы поиски новых решений продолжались. Ведь получается, что ставшие традиционными и названные революционными

методы лечения ЭД лишь временно снимают симптомы. По мнению проф. Гольдштейна, именно УВТ изменит парадигму лечения и повернет патологический процесс вспять.

УВТ как клеточная терапия

Эмпирическим путем установлено более 10 позитивных эффектов УВТ, в том числе увеличение локальной перфузии, вазодилатация, ускорение обмена веществ и противовоспалительное действие.

Однако механизм действия УВТ пока не установлен. Но если быть точным, то не определен доминирующий механизм. В целом же ясно, что все эффекты обусловлены ответом на сосудистом и клеточном уровнях и соответственно реализованы благодаря изменению проницаемости сосудов и экспрессии генов с последующим подавлением синтеза провоспалительных факторов.

Достоверно показано, что УВТ стимулирует ангиогенез [4]. Именно это способствовало применению УВТ в кардиологии. Также УВТ инициирует вступление стволовых клеток в дифференцировку и приводит к росту нервных волокон, продуцирующих нейрональные NO-синтазы [5].

На основании собственного опыта мы также предполагаем наличие еще и рефлекторного механизма воздействия, аналогичного тому, что развивается при тиббиальной стимуляции. Его существование указывает на то, что снятие болевых симптомов ощущается в момент воздействия или сразу после 1-й процедуры, что не может быть объяснено исключительно сосудистыми эффектами или клеточными процессами, требующими время.

В текущем году на ежегодном конгрессе AUA, выступая с позиции противника УВТ при ЭД, проф. Том Лью из Калифорнийского университета в Сан-Франциско обратил внимание именно на стволовые клетки. Он накопил огромный экспериментальный опыт и показал, что УВТ активизирует как нервные, так и эндотелиальные клетки. «УВТ приводила к улучшению показателей эректильной функции даже в моделях нейроваскулярной травмы.

Мы видели ответ и появление эрекции в самых тяжелых случаях», — отметил эксперт, ссылаясь на одну из последних публикаций [6].

В исследовании, опубликованном в апреле текущего года, ученый показал, что при УВТ происходит *in situ* активация клеток-предшественниц [7]. Бесспорно, отмечает автор, недостаток данных в том, что они получены на животных. Более того, в эксперименте использовались молодые крысы, а с увеличением возраста клеточный потенциал истощается, поэтому и выраженность эффектов может снижаться. Тем не менее УВТ можно рассматривать как альтернативу клеточной терапии, уверен эксперт.

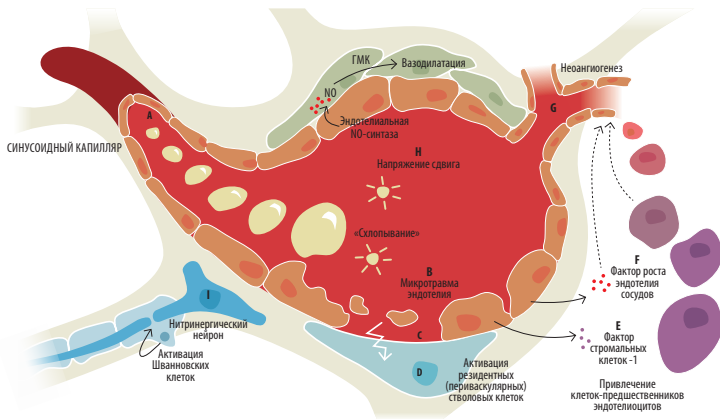
«Сейчас все умные и современные ученые занимаются стволовыми клетками, пытаясь с их помощью восстановить эрекцию. Наша лаборатория придумала нечто новое — терапию активации клеток-предшественников [Multiple progenitor cell activation therapy (MPCAT 2002)], — рассказал проф. Люю на конгрессе AUA. — При применении УВТ мы наблюдаем такие же эффекты, как и при терапии стволовыми клетками».

По мнению проф. Люю, УВТ может составить сильную конкуренцию разрекламированной и чрезвычайно дорогой клеточной терапии. Хотя, как показали ученые в новом экспериментальном исследовании, — сочетание 2 методов эффективнее, чем применение любого из них в отдельности [8].

Место терапии

Несмотря на статус в FDA, мировые эксперты признают УВТ единственным на сегодняшний день методом этиологического лечения, поэтому и ее назначение оправдано на любой стадии ЭД. Даже впервые обратившийся пациент может проходить физиотерапию в качестве дополнительного метода лечения вместе с иФДЭ-5, что показано во многих протоколах и в общем-то не служит предметом для дискуссии.

Также в текущем году появилась статья о том, что при прохождении УВТ не менее половины пациентов, ранее не отвечавших на терапию иФДЭ-5,



Под действием ударной волны в капиллярах и окружающих тканях образуются микровезикулы (А). При «схлопывании» везикул (В) возникает повреждение эндотелия (С), вследствие чего активируются резидентные стволовые клетки (D) и высвобождаются хемокины, привлекая в место повреждения клетки-предшественники эндотелия (Е) и эндотелиальный фактор роста (VEGF) (F). В комбинации эти факторы инициируют неоангиогенез (G). Кроме того, «схлопывание» микровезикул приводит к возникновению напряжения сдвига; в ответ на это эндотелий производит оксид азота NO (H). Возможно, УВТ также улучшает репарацию нитринергических нервных волокон, опосредованную Шванновскими клетками (I).

Рис. 2. Предполагаемый механизм терапевтического действия ударных волн при эректильной дисфункции (ЭД).

начинают чувствовать эффективность лекарственной терапии, что выражалось в изменении по EHS и IIEF-EF. Поэтому УВТ может быть индуктором эффективности лекарственной терапии, считают Noam D. Kitrey et al. [9].

Кроме того, в текущем году на конгрессе Европейской ассоциации урологов (EAU) один из постеров был посвящен аддитивному эффекту физиотерапии. Как показали ученые в эксперименте, УВТ потенцирует про-эректильный эффект

силденафила у гипертензивных животных [10]. Эти данные подтверждают обоснованность применения УВТ у пациентов с васкулогенной ЭД, а выше приведенные данные — о возможности находить лечение в тех случаях, когда иФДЭ-5 неэффективны. Интеркавернозное лечение введением препарата каверджект и его аналогов также может сочетаться с проведением сеансов УВТ.

Но УВТ может и полностью заменять лекарственную терапию, особенно у пациентов с гипотонией и тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, принимающих нитропрепараты [11]. В пользу возможности отказа от лекарственной терапии и самостоятельного применения УВТ можно привести данные работы Vardi Y. et al., в которых обязательным условием был отказ пациентов от иФДЭ-5 за 4 нед до начала УВТ. Этот временной период в 2 раза превышает срок полной элиминации из организма иФДЭ-5 и метаболитов. В качестве оценки эффективности использовались данные гемодинамики полового члена и стандартизированный опрос пациентов. Исследования показали улучшение эректильной функции у мужчин, получавших лечение, в сравнении с контрольной группой, что доказывает самостоятельную активность метода, не связанную с эффектом иФДЭ-5 [12, 13].

А в работе, представленной в текущем году на 19-м конгрессе Европейского общества сексуальной медицины (ESSM), Rafael Prieto et al. показали, что УВТ как самостоятельный метод лечения значительно улучшила гемодинамику полового члена и при 3-месячном наблюдении ПЕФ-EF увеличился на 6,8 у пациентов с васкулогенной ЭД, не отвечающих на терапию иФДЭ-5 [14].

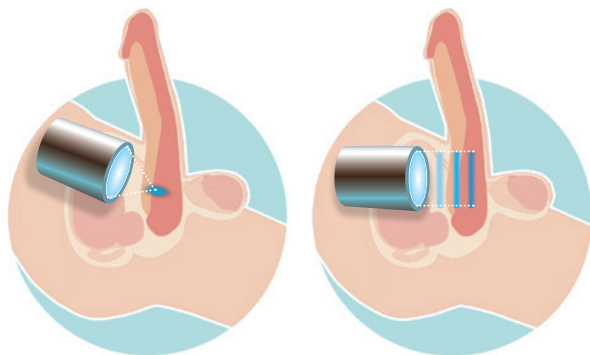
Кроме того, в новейшем анализе, проведенном учеными из университета Майами, объединено семь рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие в общей сложности более 600 пациентов старше 60 лет. Улучшения эрекции по шкале ПЕФ-EF составили 6,4 в группе пациентов, получавших лечение, к 1,6 в группе пациентов, получавших плацебо при общей продолжительности лечения 5 мес [15]. В текущем году на 19-м конгрессе ESSM Giovanni Alei et al. представили данные по 64 пациентам, у которых применение иФДЭ-5 эффективно, отметив, что после курса УВТ в среднем улучшение по

ПЕФ-EF составляет 8,8 баллов и лишь у 5% пациентов использование физиотерапии безрезультативно. По мнению автора сообщения, УВТ оказывает «фундаментальные эффекты», корректируя эректильную функцию, влияние на эндотелий и гемодинамику, что и было показано в этой работе [16].

Также УВТ может быть рекомендована для лечения поздних осложнений радикальной простатэктомии. В практике специалистов ЕМС имели место достаточно сложные клинические случаи, когда пациенты обращались за помощью спустя несколько месяцев после операции с жалобами на ЭД и недержание мочи. Реабилитация пациентов в эти сроки иногда представляет значительную трудность. Однако, обращаясь к нашему опыту, мы можем утверждать, что использование УВТ в ряде случаев позволяет не только значительно улучшать эректильную функцию, но и уменьшать или даже устранять недержание мочи.

Мы считаем целесообразным раннее проведение физиотерапии всем пациентам, прошедшим нервосберегающую простатэктомию, и в собственной клинической практике контролируем эректильную функцию пациента до операции и после, начиная физиотерапевтическое лечение в период 3–4 нед после операции. Как полагают эксперты, круг онкологических пациентов, которым показана УВТ, может быть гораздо шире. Так, в текущем году на конгрессе EAU были представлены интересные данные по применению УВТ у пациентов, перенесших нервосберегающую простатэктомию по поводу мышечно-инвазивного РМП. Почти 90 человек были рандомизированы на 3 группы: проходивших УВТ, получавших иФДЭ-5 и не получавших никакого лечения. Оказалось, что восстановление эректильной функции к 9-му месяцу наблюдения отмечено у 72,4% vs 79,3% vs 62,1% в группах УВТ, лекарственной терапии и без терапии соответственно. Авторы считают, что физиотерапия может найти широкое применение для реабилитации после хирургического лечения [17].

Резюмируя научные данные и обращаясь к собственному опыту, мы считаем: УВТ бессмысленна только при наличии абсолютных показаний к



Излучатели точечного воздействия направляют генерируемые ударные волны на ограниченную область; волны достигают тканей на заданной глубине. Датчик можно перемещать в процессе терапевтической процедуры, чтобы воздействовать на всю область пещеристых тел, включая их ножки. Линейные излучатели позволяют воздействовать на более обширные зоны, пучок волн имеет полосовидную форму, глубина воздействия регулируется предварительно. В таком случае излучение охватывает одновременно больший объем ткани, вследствие чего перемещение датчика требуется вдоль меньшей по площади области.

Рис. 3. Точечная и линейная ударно-волновая терапия.

фаллопротезированию. Выражаясь фигурально — невозможно завести автомобиль, если он остался без движка. До тех же пор пока остаются шансы хоть на какую-то эрекцию, применение УВТ обосновано и оправдано.

Противопоказания и безопасность

Противопоказаний к использованию УВТ немного. Как и для любых физиотерапевтических методов, абсолютное — наличие злокачественной опухоли в месте воздействия. Зачастую врачи поднимают вопрос о безопасности, говоря, что УВТ слишком схожа с ударно-волновой литотрипсией, имеющей действительно разрушающее действие. «Не может ли волна причинить вред?» — задаются вопросом урологи.

Последние разработки в области УВТ позволяют уверенно заявить, что подобные опасения безосновательны. Энергия волны, используемая в андрологии и применяемая при большинстве последних исследований, даже при максимальной мощности воздействия в 10 раз меньше той, что используется при литотрипсии, а фокус ее распространения имеет специальную форму. Энергия свободно распределяется по тканям, что и обеспечивает безопасность при соблюдении установленных норм мощности.

Однако следует отметить, что аппараты УВТ от разных производителей отличаются по техническим характеристикам. Некоторые имеют точно такой же фокус, как для литотрипсии, только со сниженной энергией. Способ формирования ударной волны так же может оказывать влияние на результаты терапии. Например, при применении пневматических аппаратов существует риск возникновения гематом; при использовании пневматических и фокусированных аппаратов пациент может испытывать болевые ощущения.

В связи с отмеченными различиями на конгрессе AUA проф. Лью отметил: «Сравнивать УВТ, проведенную на различной аппаратуре, это то же самое, что сравнивать яблоко с апельсином». В большей степени именно из-за того, что данные различных КИ получены с применением различных аппаратов, в научном сообществе пока не утверждены позиции УВТ.

Болезнь Пейрони и синдром хронической тазовой боли

Взгляды исследователей на возможность применения УВТ при болезни Пейрони расходятся. В обзоре Grzegorz Lukasz Fojecki et al. отмечено, что УВТ однозначно уменьшает болевые ощущения [18]. По более ранним данным Bekos A. et al., при применении УВТ возможно уменьшение искривления полового члена при условии, что кальцификация бляшки еще не произошла [19]. Напротив, если бляшка уже имеет тенденцию к уплотнению, применение УВТ становится нежелательным, так как, по данным Georgios Hatzichristodoulou et al., может усугубить этот процесс [20]. В новейшем исследовании Rajendra Kashinath Shimpi и Ravi Jineshkumar Jain рассматривают УВТ как безопасный и очень

эффективный метод лечения, в частности для пациентов, не отвечающих на консервативную терапию [21].

По нашему мнению, целесообразность использования метода и количество процедур должны определяться в зависимости от стадии заболевания и данных клинических анализов. В случае грамотного использования УВТ при болезни Пейрони способна уменьшить болевой синдром и улучшить половую функцию пациента, но поздние запущенные стадии заболевания требуют оперативного лечения. Мы также считаем, что УВТ представляется перспективным методом лечения ХТБ. По клинической эффективности она превосходит другие физиотерапевтические методы лечения, такие как воздействие низкоинтенсивного лазера и крайне высокочастотной терапии, и может занять лидирующее место в структуре физиотерапевтических методов лечения пациентов с хроническим абактериальным простатитом и синдромом СХТБ.

Укорочение пути

На ежегодном конгрессе AUA проф. Том Лью отметил, что отказаться от традиционных стратегий не позволяет отсутствие четкого представления относительно оптимального энергетического диапазона, частоты лечения и долгосрочных последствий. На основании мета-анализа, опубликованного в European Urology в 2017 г., эксперты формируют некоторые критерии безопасности и эффективности [22].

Улучшение во ПЕФ эффективнее, если плотность потока энергии составляет 0,09 мДж/мм² по сравнению с 0,1–0,2 мДж/мм². Но при этом этот показатель не должен превышать 0,1 мДж/мм², когда начинают превалировать негативные эффекты.

Что касается количества импульсов, диапазон должен составлять 3000–5000 импульсов. Lu et al. показали, что увеличение количества ударных волн приводит к увеличению ПЕФ. Также представляется целесообразным проводить лечение в нескольких локализациях, что позволит достигать сосудистый слой кавернозных тел. В мета-анализе отмечено, что длительность терапии и частота

сеансов зависят от тяжести ЭД и, по всей видимости, через некоторое время после прекращения терапии возможно повторение курса лечения.

Сдерживая оптимизм, Ирвин Гольдштейн все-таки отмечает: следуя современным гайдлайнам и принимая во внимание регистрационный статус в FDA, данный метод лечения стоит предлагать в рамках КИ. Однако же более «влиятельные» позиции в рекомендациях профессиональных ассоциаций — событие ближайшего будущего, уверены лидеры.

«Поиск истинной клинической ценности УВТ при ЭД представляет собой динамичную и непрерывную область исследования», — отметили M. Fode et al. в июльском обзоре, опубликованном в Nature Urology Reviews [23].

Все исследователи сходятся во мнении, что при накоплении данных рандомизированных контролируемых исследований УВТ может стать неинвазивным методом 1-го выбора. И как заметил в ходе дискуссии проф. Гольдштейн, когда УВТ займет уверенные позиции, пациенту, вероятно, уже не придется проходить весь длинный путь всех линий терапии, он сразу приступит к методу, поворачивающему патогенез вспять. **УС**

Литература

1. *Matskeplishvili ST et al. Impact of shock-wave therapy on the clinical and functional status of patients with coronary heart disease. Ter Arkh. 2017;89(4):22-28. doi: 10.17116/terarkh201789422-28.*
2. *Myojo M1 et al. Feasibility of Extracorporeal Shock Wave Myocardial Revascularization Therapy for Post-Acute Myocardial Infarction Patients and Refractory Angina Pectoris Patients. Int Heart J. 2017 Apr 6;58(2):185-190. doi: 10.1536/ihj.16-289. Epub 2017 Mar 21.*
3. <http://www.auadailynews.org/debate-continues-about-use-of-shockwave-therapy-to-treat-ed/>
4. *Hatanaka K et al. Molecular mechanisms of the angiogenic effects of low-energy shock wave therapy: roles of mechanotransduction? Am J Physiol Cell Physiol. 2016 Sep 1;311(3):C378-85. doi: 10.1152/ajpcell.00152.2016. Epub 2016 Jul 13.*
5. *Li H et al. Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model. J Sex Med. 2016 Jan;13(1):22-32. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.11.008.*

6. Li H et al. *Low-energy Shock Wave Therapy Ameliorates Erectile Dysfunction in a Pelvic Neurovascular Injuries Rat Model.* J Sex Med. 2016 Jan;13(1):22-32. doi: 10.1016/j.jsxm.2015.11.008.
7. Lin G et al. *In Situ Activation of Penile Progenitor Cells With Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy.* J Sex Med. 2017 Apr;14(4):493-501. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.02.004. Epub 2017 Mar 1.
8. Shan HT et al. *Combination of low-energy shock-wave therapy and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to improve the erectile function of diabetic rats.* Asian J Androl. 2017 Jan-Feb;19(1):26-33. doi: 10.4103/1008-682X.184271.
9. Noam D, Kitrey et al. *Penile Low Intensity Shock Wave Treatment Is Able to Shift PDE5i Nonresponders to Responders: A Double-Blind, Sham Controlled Study* The Journal of urology <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.049> Vol. 195, 1-6, May 2016
10. Assaly-Kaddoum R et al. *Additive pro-erectile effect of low intensity-shockwave therapy (Li-ESWT) delivered by Aries® combined with sildenafil in spontaneously hypertensive rats (SHR)* Eur Urol Suppl 2017; 16(3);e1946
11. Dariusz Kalka, Jana Gebala, Ryszard Smolinski, Lesław Rusiecki, Witold Pilecki, Romuald Zdrojowy, *Low Energy Shock-Wave Therapy – a Novel Treatment Option for Erectile Dysfunction in Men with Cardiovascular Disease.*, Urology(2017), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.urology.2017.05.030>.
12. Vardi Y et al. *Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study.* J Urol. 2012 May;187(5):1769–75. doi: 10.1016/j.juro.2011.12.117. Epub 2012 Mar 15.
13. Gruenewald I et al. *Low-intensity extracorporeal shock wave therapy—a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy.* J Sex Med. 2012 Jan;9(1):259–64. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02498.x. Epub 2011 Oct 18.
14. Prieto RI, Puigvert A *Low intensity extracorporeal shock wave therapy in patients with vasculogenic erectile dysfunction: A placebocontrolled cross-over study in oral PDE5i non-responders*, Poster 046, ESSM-2017.
15. Clavijo RI, Kohn TP, et al. *Effects of Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy on Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Sex Med 2017.
16. Poster 075, Giovanni Alei.
17. Zewin TS. *Role of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve sparing radical cysto-prostatectomy: A prospective randomized controlled trial* Eur Urol Suppl 2017; 16(3);e435.

18. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00345-016-1834-2>
19. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, et al. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol* 2008;53:644–50. 10.1016/j.eururo.2007.07.013
20. Hatzicristodoulou G, Meisner C, Gschwend JE, et al. Extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease: results of a placebo-controlled, prospective, randomized, single-blind study. *J Sex Med* 2013;10:2815–21. 10.1111/jsm.12275
21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100144/>
22. Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lue TF. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. In press. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.050>.
23. <http://www.nature.com/nrurol/journal/vaop/ncurrent/full/nrurol.2017.119.html>