



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 250** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 38/28, A 61 P 15/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001100802/14, 09.01.2001

(24) Дата начала действия патента: 09.01.2001

(46) Дата публикации: 27.03.2003

(56) Ссылки: OBLAK D. et al - Intracavernous injection of prostaglandin E1 in impotent diabetic men. - Int. Impotence Res., 1990, № 2, p.263-264. RU 98118146 C1, 27.06.2000. RU 2136280 C1, 10.09.1999. ЧУГУНОВ В.В. Андрология, репродукция и сексуальные расстройства, 1992, №1, 3-4, с.24-26.

(98) Адрес для переписки:
344040, г.Ростов-на-Дону, ул. Лермонтовская, 6 (частн.), А.В.Корнееву

(71) Заявитель:
ООО "ЦЭПХ Пластика"

(72) Изобретатель: Климочкин В.Ф.,
Кузина Е.В., Тенчурина Т.Г., Корнеева Ю.А.

(73) Патентообладатель:
Корнеев Александр Владимирович

(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

(57)
Изобретение относится к медицине, в частности к эндокринологии и сексопатологии, и может быть использовано для коррекции нарушений эрекции у мужчин с сахарным диабетом. Для этого в качестве лекарственного препарата используют смесь биосовместимого гидрогеля с инсулином, который вводят интракавернозно. Количество инсулина не превышает 1/2 суточной дозы

больного, при этом введение препарата осуществляют в два этапа: первоначально 1/3 необходимого объема, через две - три недели - остальное. Способ является наиболее эффективным по сравнению с известными, прост в выполнении, сводит до минимума побочные эффекты и позволяет достичь позитивных результатов у 97,5% пациентов. 2 з.п.ф-лы.

RU 2 2 0 1 2 5 0 C 2

RU 2 2 0 1 2 5 0 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 201 250** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 38/28, A 61 P 15/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001100802/14 , 09.01.2001
(24) Effective date for property rights: 09.01.2001
(46) Date of publication: 27.03.2003
(98) Mail address:
344040, g.Rostov-na-Donu, ul. Lermontovskaja, 6
(chastn.), A.V.Korneevu

(71) Applicant:
OOO "TsEhPKh Plastika"
(72) Inventor: Klimochkin V.F.,
Kuzina E.V., Tenchurina T.G., Korneeva Ju.A.
(73) Proprietor:
Korneev Aleksandr Vladimirovich

(54) **METHOD OF CORRECTION OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, endocrinology, sexual pathology. SUBSTANCE: method involves the use of mixture of biocompatible hydrogel with insulin as medicinal preparation that is administrated by intra-cavernous route. Insulin dose does not exceed 1/2 of daily dose for patient. Preparation is administrated for two stages: firstly, 1/3

of required volume and the remaining dose in 2-3 weeks. Method is the most effective as compared with the known ones, it is simple in fulfillment, reduces by-side effect to minimum and ensures to obtain positive results in 97.5% of patients. Invention can be used for correction of erection in males with diabetes mellitus. EFFECT: improved and enhanced method of correction. 3 cl, 2 ex

RU 2 2 0 1 2 5 0 C 2

RU 2 2 0 1 2 5 0 C 2

Изобретение относится к медицине, а именно к эндопротезированию в сексопатологии и найдет широкое применение для коррекции нарушений эрекции у мужчин с сахарным диабетом.

По данным Эндокринологического научного Центра РАМН эректильная дисфункция, т. е. неспособность мужчины достигнуть адекватной эрекции полового члена для удовлетворения сексуального партнера, у больных сахарным диабетом является довольно распространенным осложнением. У 33,3% этих больных наблюдается недостаточная эрекция и у 66,6% - ее полное отсутствие. Причиной данного расстройства является поражение нервов и сосудов гениталий, что вызывает нарушение чувствительности и кровоснабжения полового члена. Таким образом, нейропатия и ангиопатия лежат в основе нарушений сексуальной функции мужчин с сахарным диабетом (Гордиенко С., 1998).

В настоящее время разработан огромный арсенал средств и методов лечения эректильной дисфункции, которые включают медикаментозную терапию (например, йохимбин, виагра, андриол и др.), вакуум-констрикторную терапию, интрауретральную терапию (введение в уретру препарата алпростодила), метод интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов и хирургическую коррекцию. Достаточно эффективным и часто используемым методом лечения эректильной дисфункции является протезирование полового члена. В силу специфики заболевания (снижение иммунного статуса, ухудшение ранозаживляемости) методы хирургического восстановления половой функции, фаллопластики не нашли широкого применения у мужчин с сахарным диабетом. Большой проблемой для этого контингента пациентов является протезирование, несмотря на большое количество и разнообразие имплантируемых протезов (например, патенты ЕПВ - 05260016, 0532162, США - 5167611, 5263981, 5242391, 5338288, РФ - 2073501, 2071298). Это связано, в первую очередь со сложностью операции, несовершенством конструкций протезов и их высокой стоимостью.

Известны методы терапии эректильной дисфункции путем использования вакуум-констрикторной терапии в сочетании с интракавернозными инъекциями вазоактивных препаратов (Chen, Godschalk M. et al. Combining intracavernous injection and external vacuum as treatment for erectile dysfunction. - J.Urol. , 1995, 153, p. 1482), или по патенту РФ 2055568. К недостаткам данных методов можно отнести низкую (40-50%) эффективность, длительность лечения, возможность осложнений, таких как подкожные кровоизлияния, болевой синдром, невозможность использования у больных с сахарным диабетом.

Известен способ лечения эректильной дисфункции путем интракавернозного введения папаверина (Лоран О.Б., Шеплев П.А., Нестеров С. и др. Диагностика и лечение эректильных дисфункций. Анналы хирургии. М., 1998, 4). Несмотря на достаточно высокую эффективность данного

метода (60-80%) его нельзя применять длительно, так как высок риск развития кавернозного фиброза, приапизма, а также в связи с гепатотоксичностью препарата. Основным недостатком использования интракавернозного введения лекарственных препаратов у больных с сахарным диабетом является возможность развития инсулинорезистентности (Д. Теппермен, Х. Теппермен, 1989).

Прототипом изобретения выбран способ интракавернозного введения простагландина E1 (ПГЕ1) у больных сахарным диабетом (Oblak D. et al. Intracavernous injection of prostaglandin E1 in impotent diabetic men. - Int. Impotence Res., 1990, 2, p. 263-264). Сущность способа состоит в том, что для достижения необходимого эректильного эффекта пациенту вводят интракавернозно 20 мкг ПГЕ1, что позволяет сделать эрекцию адекватной для сексуальной жизни с возможной продолжительностью 20-60 мин. Методика предусматривает обучение пациентов для самостоятельного выполнения интракавернозных инъекций перед каждым половым актом. Эффективность метода у больных сахарным диабетом 60-71% (Ravnik-Oblak M. et al. Diagnosis and Therapy of neurogenic impotence in diabetic men. - Int. Impotence Res., 1992, 4, p.61).

К недостаткам прототипа кроме невысокой эффективности и необходимости неоднократных инъекций, следует отнести возможность осложнений, таких как локальные гематомы, рубцевание тел полового члена, местное кровотечение, болезненные проявления, инфекции, фиброз, продолжительная эрекция до 6 часов (приапизм) или недостаточная реакция, головокружения.

Задача изобретения - разработка более простого и безопасного способа коррекции эректильной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом. Поставленная задача достигается тем, что в качестве лекарственного препарата используют смесь биосовместимого гидрогеля (патент 2067873) с инсулином, количество которого не превышает 1/2 суточной дозы больного, при этом введение препарата осуществляют в два этапа - первоначально 1/3 необходимого объема, через две-три недели - остальное.

Для первого введения биосовместимый гидрогель предварительно разбавляют раствором новокаина или физраствором в соотношении 4:1, а для второго введения используют неразбавленный гидрогель, интракавернозное введение смеси осуществляют тупой иглой, при этом во время первого введения заполняют только ножки полового члена, а во время второго введения - остальные участки кавернозных тел.

В последние годы в пластической хирургии широко используется полиакриламидный гидрогель (ПААГ), который согласно патенту 2067873, 1996 г. предназначен для исправления косметических или функциональных дефектов (грудных желез, голосовых связок, пениса и т.д. путем их эндопротезирования), для создания внутритканевых депо лекарственных препаратов пролонгированного действия, для использования в качестве электропроводных и иммерсионных сред и для пожизненного тампонирования каверн.

Технический результат от использования изобретения состоит в повышении эффективности лечения, устранении побочных и системных осложнений, обеспечении полноценной сексуальной жизни данного контингента больных в течение продолжительного времени.

Известно, что препараты инсулина человека по химической структуре полностью идентичны человеческому инсулину. В настоящее время производители инсулина, такие как "Хехст" (Германия), "Эли Лилли" (США), "Ново Нордикс" (Дания) выпускают биосинтетические инсулины человека свободные от каких-либо вредных примесей, что полностью исключает какие-либо нежелательные побочные действия, зависящие от степени очистки. Смешивание биосовместимого гидрогеля с коммерческим человеческим инсулином при эндопротезировании полового члена у больных сахарным диабетом позволяет устранить побочные осложнения за счет наличия в препаратах инсулина антибактериостатических веществ, а также возможности его местного применения. Отсутствие реакции непереносимости при местном применении инсулина обусловлено его нейтральной рН (рН 7,0), которая органически сочетается с рН гидрогеля и тканей полового члена. В связи с тем, что белки с небольшой молекулярной массой, к которым относится и инсулин легко проходят через "сито" гидрогеля, это обеспечивает однородность и равномерность данной смеси. Наряду с этим, введение инсулина в кавернозные тела является фактором, улучшающим метаболизм и микроциркуляцию кровеносных сосудов в половом члене, что позволяет повысить эффективность лечения. Прежде всего, инсулин активирует фосфодиэстеразу, которая разрушает цАМФ, тем самым препятствуя активации цАМФ-зависимой протеинкиназы. Вследствие последнего β -субъединица рецептора инсулина фосфорилируется по тирозину, и сохраняется на физиологическом уровне способность α -субъединицы связывать инсулин. Смешивание гидрогеля с инсулином при эндопротезировании не приводит к нарушению структур гидрогеля и инсулина, так как согласно патенту 2067873 биосовместимый гидрогель является биоинертным веществом.

Снижение системных осложнений достигается за счет добавления в гидрогель инсулина в количестве, не превышающем 1/2 суточной дозы ранее подобранной для коррекции углеводного обмена данного больного. Превышение данного количества инсулина может привести к гипогликемии. Уменьшение послеоперационных осложнений достигается за счет использования при операции тупой иглы, которую проводят по кавернозному телу, исключая повреждение латеральной стенки белочной оболочки, прокол перегородки и вхождение в противоположное кавернозное или спонгиозное тело. Введение препарата осуществляют в два этапа (1/3 и 2/3 объема) с целью улучшения реакции тканей полового члена, при этом во время первого введения заполняют только ножки полового члена, а во время второго введения - остальные участки кавернозных тел.

Пример 1. Больной С-ко, 31 года, история болезни 295/4, программист, женат. Обратился в клинику 02.02.2000 г. для эндопротезирования полового члена. Страдает сахарным диабетом I типа в течение 7 лет. Получает в сутки инсулин Ультраленте 30 ед. Вводит инсулин 1 раз в сутки, утром.

Жалобы больного на снижение эрекции полового члена и невозможность проведения полового акта.

Из анамнеза установлено, что явления эректильной дисфункции длятся 2 года. Лечение у сексопатолога не принесло удовлетворительных результатов. В период субкомпенсации уровень глюкозы составлял 6,3-7,1 ммоль/л. В течение последних двух недель перед операцией содержание глюкозы в крови составляло 5,7-6,4 ммоль/л. После общепринятого обследования больному 8.02.2000 г. проведено эндопротезирование смесью гидрогеля с инсулином.

Протезирование производится в условиях строгого соблюдения асептики и антисептики. Положение больного - горизонтальное (на спине). После обработки операционного поля спиртом, его обкладывают стерильными салфетками. После чего по переднелатеральной поверхности проекции левого кавернозного тела на расстоянии 1,5-2,0 см от головки полового члена с помощью иглы диаметром 0,6 мм проводим анестезию кожи и белочной оболочки 2%-ным раствором лидокаина. Через тот же кожный канал от указанной иглы вторым шприцем с 2%-ным раствором лидокаина и одетой иглой 18 G (с полутупым концом), размером 1,2x40 мм проводим через белочную оболочку в кавернозное тело под углом 30-40° в сторону корня полового члена. При этом четко ощущается чувство "проваливания" иглы. Выдавливая поршнем шприца раствор лидокаина, продвигаем иглу в проксимальном направлении на 1,0-1,5 см по предполагаемому центру левого кавернозного тела. Игла 18 G в этом положении оставляется и заранее приготовленным 10,0 мм шприцем вводится 0,25%-ный раствор лидокаина. Раствор вводится относительно быстро, вследствие чего сразу же начинает пальпироваться напрягающееся кавернозное тело. Убедившись в том, что игла находится именно в кавернозном теле, является наряду с этим, отсутствие инфильтрации окружающих тканей вводимым раствором. Также при латеральном отклонении иглы вместе с последней отклоняется и белочная оболочка кавернозного тела. В противном случае "движется" только кожа с подлежащими тканями.

Игла 18 G извлекается и через оставленный ею канал вводится тупая игла, диаметром 1,2 мм, длиной до 10 см, по центру кавернозного тела, поочередно в ножки полового члена, который при этом отводится к животу. Во время продвижения иглы также из шприца подается 0,25%-ный раствор лидокаина. Общее количество введенного препарата составляет 20 мл гидрогеля, предварительно разбавленного 5 мл новокаина (пропорция 4:1) и смешанного с 12 ед. простого инсулина (0,3 мл), который вводится в ножки полового члена. Одновременно извлекается игла на 2-3 см, т.е. во время первого введения гидрогеля заполняются поочередно только ножки

полового члена. По окончании введения гидрогеля игла извлекается. Место введения иглы прижимается салфеткой, смоченной октинидермом на 1,5-2 минуты. По окончании операции место инъекции заклеивается бактерицидным пластырем. Проводится тугое бинтование полового члена. Назначены анальгетики и энзимопрепараты на двое суток. Осложнений не было. 24.02.2000 г. пациенту был произведен 2 этап введения 40 мл гидрогеля, смешанного с 12 ед. простого инсулина. Начинается он с введения гидрогеля от корня полового члена, от места пальпируемого наполненного участка кавернозного тела и идет в направлении дистальной части полового члена по ранее описанной методике. Половая жизнь была разрешена через 7 дней после второго введения гидрогеля.

Наблюдение за данным пациентом в течение 6 месяцев позволило убедиться в отсутствии каких-либо местных и системных осложнений. Введение 1/2 суточной дозы инсулина интракавернозно не привело к явлениям гипер- или гипогликемии (проводился тест-контроль эндокринологом). Состояние полового члена соответствует требованиям, необходимым для совершения полового акта, ощущения в половом члене и эякуляция не страдают от эндопротезирования. Данный клинический случай является примером успешного лечения эректильной дисфункции у больного сахарным диабетом, предложенным нами методом.

Пример 2. Больной А-ов, история болезни 168/2, 39 лет, менеджер, женат. Обратился в клинику 14.03.1999 г. для эндопротезирования полового члена. Страдает сахарным диабетом I типа в течение 10 лет. Жалобы больного на слабую эрекцию полового члена и невозможность совершения полового акта.

В анамнезе установлено, что явления импотенции в такой степени длятся 3 года. Лечился у уролога по месту жительства, применяя различные стимулирующие эрекцию средства, в том числе и гормональные. Эффект был временным и не удовлетворительным. Другие способы лечения не помогали. На момент поступления для эндопротезирования получает только пролонгированный инсулин - 32 ед. в сутки, инъекцию производит 1 раз утром. Контролирует гликемию с помощью тест-систем. Уровень глюкозы в крови составляет 6,8-7,2 ммоль/л.

После общепринятого обследования больному 17.03.1999 г. проведено эндопротезирование гидрогелем, по описанной ранее методике.

1 этап - введено 20 мл гидрогеля, предварительно разбавленного 5 мл физраствора, с добавлением 16 ед. раствора пролонгированного инсулина (0,4 мл) интракавернозно в ножки полового члена. Назначены анальгетики и энзимопрепараты на двое суток. Осложнений не было.

2 этап - 7.04.1999 г. проведено дополнительное введение 40 мл гидрогеля, смешанного с 16 ед. инсулина поочередно в оба кавернозных тела, одновременно. Проведенная проба на ригидность и устойчивость полового члена была положительной. Осуществлено обследование эндокринологом, осложнений не обнаружено.

Наблюдение за больным в течение 18 месяцев после второго этапа операции показало, что эректильная дисфункция устранена. Пациент удовлетворен полученным результатом. Разрешена половая жизнь через 1,5 недели после эндопротезирования. Больной совершает регулярные полноценные половые акты, не испытывая затруднений.

Предложенный нами метод лечения эректильной дисфункции был применен у 17 пациентов, больных сахарным диабетом в возрасте от 31 до 45 лет. Проведенное клинико-лабораторное обследование через 6-12 месяцев после эндопротезирования показало отсутствие осложнений после операции. У данных пациентов не отмечено декомпенсации сахарного диабета. Уровень глюкозы в крови натощак был в пределах 6,0-7,2 ммоль/л, в течение дня - не выше 10,0 ммоль/л, ацетон в моче отсутствовал. Как указывалось выше, введение больным инсулина интракавернозно не приводило к явлениям как гипер-, так и гипогликемии.

У всех пациентов был получен хороший результат, который выражался в возможности осуществления полноценного полового акта. Воспалительных осложнений при эндопротезировании гидрогелем по нашей методике также не отмечено. Существенным достижением заявляемого метода лечения эректильной дисфункции можно считать восстановление копулятивной функции в 100% случаях, у некоторых из пациентов появились дети. Произошло восстановление психоэмоциональной сферы больных, повышение трудоспособности, способствующей социальной адаптации. Наблюдение за пациентами позволило сделать заключение о надежности предлагаемого метода.

Таким образом, заявляемый способ является наиболее эффективным по сравнению с известными и обладает рядом преимуществ:

- методику отличает сравнительная простота выполнения, отсутствие необходимости в госпитализации пациента.
 - индивидуальный подбор дозы инсулина для интракавернозного введения каждому конкретному больному с сахарным диабетом сводит до минимума побочные эффекты и позволяет достичь позитивных результатов у 97,5% пациентов.
 - больные с сахарным диабетом, страдающие эректильной дисфункцией, получают возможность полностью восстановить свой психосоциальный статус.
- Заявляемый способ апробирован на достаточном по объему клиническом материале и может широко использоваться в клиниках пластической хирургии.

Формула изобретения:

1. Способ коррекции эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом путем интракавернозного введения лекарственного препарата, отличающийся тем, что в качестве лекарственного препарата используют смесь биосовместимого гидрогеля с инсулином, количество которого не превышает 1/2 суточной дозы больного, при этом введение препарата осуществляют в два этапа: первоначально 1/3 необходимого объема, через две - три недели - остальное.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что

для первого введения биосовместимый гидрогель предварительно разбавляют раствором новокаина или физраствором в соотношении 4: 1, а для второго введения используют неразбавленный гидрогель.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что

интракавернозное введение препарата осуществляют тупой иглой, при этом во время первого введения заполняют только ножки полового члена, а во время второго введения - остальные участки кавернозных тел.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-6-

RU 2201250 C2

RU ?201250 C2