

Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения

А.А. Верткин, Д.Ю. Пушкар, Д.З. Долаберидзе, Ю.С. Полупанова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Modern views on erectile dysfunction and new methods for its treatment

A.L. Vertkin, D.Yu. Pushkar, D.Z. Dolaberidze, Yu.S. Polupanova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Около 150 млн. мужчин в мире страдают эректильной дисфункцией (ЭД), и в ближайшие 25 лет это число может удвоиться. Широкая распространенность ЭД связана не только с возрастными проблемами, но и увеличением заболеваемости, применением лекарственных препаратов, индуцирующих нарушения сексуальной функции. Поэтому ЭД – не только фактор, определяющий качество жизни мужчин, но и один из существенных социальных показателей здравоохранения в целом.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, этиология и патогенез, сердечно-сосудистые заболевания, лечение

About 150 million men worldwide suffer from erectile dysfunction (ED). In the next 25 years, this figure could double. High ED prevalence is explained not only by ageing problems, but also by increased prevalence of diseases and taking medications, causing sexual dysfunction. Therefore, ED is not only a factor determining male quality of life, but also one of the principal social parameters of the health care system in general.

Key words: Erectile dysfunction, ethiology and pathogenesis, cardiovascular disease, treatment.

Эректильную дисфункцию (ЭД) определяют как «неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворения сексуальной активности» (Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993) в том случае, если эти расстройства наблюдаются, по крайней мере, в течение 3 месяцев.

По данным ВОЗ, после 21 года расстройства эрекции можно обнаружить у каждого десятого, а после 60 лет каждый третий мужчина вообще не способен выполнить половой акт. У мужчин в возрасте 40-70 лет частота ЭД составляет в Бразилии – 15%, в Италии – 17%, в Малайзии – 22%, в Японии – 34%. Эпидемиологических данных о распространенности ЭД в России нет, однако высокий травматизм среди мужского населения, значительная распространенность алкоголизма и курения низкосортных сортов табака позволяют предполагать большую распространенность ЭД в нашей стране по сравнению с индустриально развитыми странами мира.

По современным представлениям при сексуальной стимуляции происходит активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Высвобождение нейротрансмиттеров, в частности, оксида азота из эндотелия сосудов кавернозных

тел приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозной ткани и расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) в стенках приносящих артерий и кавернозных тел. Заполнение артериальной кровью лакун сдавливает вены и блокирует отток крови из полового члена (рисунок 1). ГМК сосудов метаболизируют цГМФ с помощью фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5); сокращение ГМК, уменьшение притока крови по артериям и увеличение венозного оттока приводит к расслаблению (детумесценции).

ЭД может быть обусловлена недостаточной вазодилатацией из-за дефицита цГМФ, недостаточной восприимчивостью сосудов к цГМФ, недостатком компрессии пенильных вен вследствие разрастания соединительной ткани или комбинацией этих причин [1].

ЭД в 80% случаев имеет органическую природу (таблица 1) и возникает как осложнение различных соматических заболеваний (NIH Consensus Conference on Impotence, 1993).

Возраст, безусловно, оказывает влияние на полноценность и длительность эрекции у мужчин. У пожилых людей снижается скорость кровотока, уровень тестостерона, чувствительность нервной

Причины эректильной дисфункции [2]

Психогенные	Депрессия, беспокойство
Нейрогенные	Нейромедиаторные нарушения на уровне спинного или головного мозга Травма Миелодисплазия позвоночника Повреждение межпозвоночных дисков Рассеянный склероз Диабет (периферическая нейропатия) Злоупотребление алкоголем Операции на органах таза Гормональный дефицит – низкий уровень тестостерона
Артериальные	Гипертония (АГ) Курение Диабет (СД) Дислипидемия (ДЛП)
Венозные	Функциональное повреждение веноокклюзивного механизма
Лекарственные	Прием антигипертензивных препаратов, антидепрессантов, лютеинизирующего гормона и его аналогов
Болезнь Пейрони	
Мультифакторные (смешанные)	

системы и эластичность сосудистых стенок, что соответствующим образом влияет на эрекцию. Однако такие «естественные» изменения сами по себе редко приводят к настоящей ЭД; люди, не страдающие хроническими заболеваниями, вполне способны неопределенно долго жить полноценной половой жизнью.

Во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ, СД и атеросклерозом. По мнению некоторых авторов, ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента следующих заболеваний: СД, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) в скрытой форме [3].

Атеросклероз и СД. При атеросклерозе стенки кровеносных сосудов утрачивают эластичность, просвет сосуда сужается за счет атеросклеротических бляшек, что приводит к развитию инфарктов и инсультов. Вследствие атеросклеротического поражения сосудов полового члена происходит не только механическое нарушение кровотока, но также изменяется выработка нейромедиаторов, уменьшается эластичность сосудов. С этим заболеванием связывают приблизительно 40% случаев ЭД у мужчин в возрасте >50 лет. Нередко различные проявления атеросклероза, например ИБС и ЭД, развиваются параллельно, поскольку факторы риска (ФР) эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, поражающего пенильные кровеносные сосуды, те же, что и ФР ИБС: курение, ДЛП, СД [4]. Неслучайно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) достоверно чаще встречаются у гипертоников

с ЭД, чем у больных АГ без нарушений сексуальной функции [5]. По официальным данным среди 174 пациентов, обследованных по поводу ЭД, ДЛП была диагностирована у 37% мужчин, неконтролируемая АГ – у 17%, стенокардия напряжения – у 6%. Предполагают, что ЭД может служить маркером ССЗ, а по степени ее тяжести можно судить о прогрессировании ИБС [6-8]. При значительном снижении пенильного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии некоторые авторы рекомендуют выполнять нагрузочные электрокардиографические пробы перед началом лечения ЭД [9].

Артериальная гипертензия и ЭД. АГ может вызывать ЭД независимо от того, страдает человек атеро-

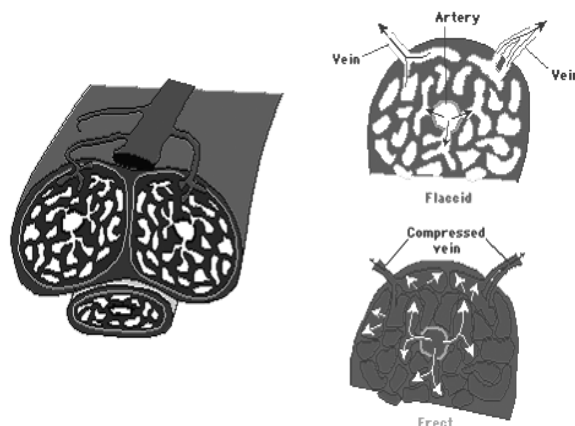


Рис. 1 Кровоток во время эрекции: повышение давления в кавернозных телах приводит к сдавлению вен

склерозом или нет. Если длительное время не лечить АГ, стенки сосудов, постоянно подвергаясь воздействию повышенного давления, становятся плотными и неэластичными, и сосуды оказываются не способны снабжать органы необходимым количеством крови. В целом ряде исследований показано, что на фоне АГ ЭД встречается чаще, чем в общей популяции. По данным, полученным при анкетировании 512 пациентов в возрасте 30-86 лет (средний возраст 63,4), ЭД встречается у 46,5% пациентов с АГ. В исследовании среди 476 пациентов в возрасте 34-75 лет (в среднем — 62,2) 84,8% были сексуально активны, и 68,3% имели ЭД различной степени выраженности: 7,7% — умеренную, 15,4% — выраженную и 45,2% — тяжелую, что существенно превышает популяционный уровень. Частота ЭД среди больных АГ составляет 46%.

В патогенезе ЭД при АГ имеют значение усиление периферической симпатической активности и связанные с этим: нарушение регуляции тонуса кровеносных сосудов [10]; увеличение вазоконстрикции и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации артерий [11]; ремоделирование и снижение эластичности кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции; возможно, изменение архитектоники кавернозной ткани; усиление свободнорадикального процесса и перекисного окисления в тканях полового члена [5]; снижение уровня тестостерона и др. На Европейской конференции по АГ в 2003 г в Милане было подчеркнуто, что АГ способствует пролиферации мышечной ткани в кавернозных телах и кровеносных сосудах, фиброзу кавернозной ткани и увеличению в ней количество коллагена III. При этом выраженность этих изменений прямо пропорциональна степени повышения систолического артериального давления (САД).

Сахарный диабет и ЭД. При СД ЭД развивается втрое чаще и на 10-15 лет раньше, чем в здоровой мужской популяции, она имеет место у 50-75% мужчин-диабетиков. Согласно результатам обследования 1460 пациентов с СД 2 типа, ЭД была обнаружена у 34% больных, периодические расстройства сексуальной функции — у 24%, и только у 42% мужчин не было проблем в сексуальной жизни. При обследовании 1010 мужчин, страдающих СД, наблюдавшихся в течение 2,8 лет, распространенность ЭД составила 68 случаев на 1 тыс. пациентов в год [12]. Среди причин ЭД при СД главными являются диабетическая полинейропатия, макро- и микроангиопатии. ЭД у мужчин с СД коррелирует, помимо возраста, с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), наличием периферической и вегетативной нейропатии, ретинопатией, продолжительностью СД. Определенную роль могут играть изменения гормонального уровня: у 32-35 % мужчин с ЭД зафиксирован сниженный уровень тестостерона, что можно объяснить гипогонадизмом, ожирением, другими метаболическими расстройствами.

Лекарственно-индуцированная ЭД. В 25% случаев возникновение ЭД, так или иначе, связано с приемом лекарственных средств [13]. В MMAS (Массачусетском исследовании по изучению проблем старения мужчины) 1994 установлено, что частота ЭД составляет 28% среди пациентов, лечившихся по поводу СД, 39% среди кардиологических пациентов, и 15% среди мужчин гипертоников, получающих лекарственную терапию: диуретики, β -адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). О возможности влияния лекарств на сексуальную функцию у мужчин пожилого возраста знают 64%, опрошенных в Испании, 51% во Франции, 38% в Великобритании. Имеются сообщения о развитии ЭД на фоне терапии сердечными гликозидами, блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов, теофиллином, антидепрессантами и др., однако чаще возникновение ЭД связывают с приемом антигипертензивных средств, особенно тиазидных диуретиков и β -адреноблокаторов [14]. Несколько исследований, в совокупности занявших более 30 лет, показали, что от 2,4% до 58% мужчин с АГ имеют один или более симптомов нарушения половой функции той или иной степени тяжести на протяжении лечения антигипертензивными препаратами (таблица 2). Клиническими признаками медикаментозной ЭД считают относительно быстрое начало, временная связь с приемом препарата, отрицательно влияющего на различные звенья полового акта, и уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после отмены препарата.

Следует констатировать, что, несмотря на очевидность связи АГ, ее лечения и ЭД в Рекомендациях по ведению больных АГ Европейского общества по гипертензии и Европейского кардиологического общества 2003г нигде не рассматриваются вопросы нарушения эректильной функции ни в результате самой болезни, ни как следствие медикаментозной терапии.

Существует связь нарушений половой функции с ухудшением качества жизни (КЖ) у больных АГ, лечившихся диуретиками, ББ или метилдопой [33]. Последний препарат уже практически не используется в связи с высокой частотой побочных эффектов. У большинства больных со снижением КЖ (по оценке их супругов) наблюдалось уменьшение или отсутствие сексуального интереса.

Сегодня имеется масса сообщений о возникновении ЭД на фоне терапии ББ. В мета-анализе [26] дана оценка безопасности применения ББ при АГ и ИБС. Показано, что применение препаратов этой группы связано с небольшим, но статистически значимым риском возникновения сексуальной дисфункции; 1 дополнительный случай на каждые 199 пациентов, принимавших ББ в течение года. ББ первых поколений чаще вызывают ЭД, чем совре-

Таблица 2

Частота ЭД у больных АГ на фоне терапии различными антигипертензивными средствами

Авторы	Число больных	Лекарственные средства	ЭД (%)
Balpitt, Dolleri, 1973	373	Диуретики	31,8
		Метилдопа+диуретик	35,7
		Гуанетидин +диуретик	54,5
		Резерпин+диуретик	33,3
Hogan et al., 1980	861	Метилдопа+диуретик	13
		Клонидин +диуретик	15
		Пропранолол+гидралазин+диуретик	23
Sharf, Maileben, 1989	12	Гидрохлортиазид	67
		Празозин	42
Wassertheil-Smoller, 1991	697	Атенолол	11
		Хлортадидон	28
Chang, 1991	176	Диуретики	14
Grimm, 1997	557	Амлодипин	8,3
		Доксазозин	5,6
		Эналаприл	9,7
Fogari R, 2001	148	Лизиноприл	3
		Атенолол	17,3
Prizant, 1999	1251	Эналаприл	2,9
		Амлодипин	3,9
		Бисопролол	1,8
Fogari R, 1998	90	Карведиол	13,5
		Валсартан	0,9
Burchardo, 2000	476	Тиазидные диуретики	27,9
		β -адреноблокаторы	31,7
		ИАПФ	26,9
		Калий-сберегающие диуретики	23,1
		α -адреноблокаторы	13,5
Listeri, 2001	82	ИАПФ	40,2
		β -адреноблокаторы	15,9
		Диуретики	13,4

менные препараты, и эта их способность не зависит от степени липофильности.

Сочетанное назначение бисопролола в дозе 2,5-10 мг/сут и гидрохлортиазида в дозе 6,25 мг/сут. не провоцирует развитие ЭД [27]. Проведено исследование по сравнительной оценке влияния монотерапии атенололом и бисопрололом на эректильную функцию у больных АГ. В исследование включены 144 пациента с АГ в возрасте от 25 до 50 лет (средний возраст 39,2). Бисопролол в значительно меньшей степени, чем атенолол влиял на эректильную составляющую шкалы МКФ, увеличивал линейную скорость кровотока по данным доплерографии и кровенаполнение полового члена по данным радиоизотопной фаллографии. Если бы снижение АД само по себе способствовало возникновению ЭД,

то она развивалась бы на фоне любой антигипертензивной терапии. Доказано, однако, что многие антигипертензивные средства не вызывают ЭД. В рандомизированном, двойном слепом с перекрестным дизайном исследовании на фоне приема ингибитора ангиотензиновых рецепторов валсартана отмечена тенденция к повышению сексуальной активности мужчин [28].

Аналогичные данные получены относительно лозартана в исследовании, которое показало его эффективность и безопасность у 82 мужчины с половой дисфункцией [29]. На фоне терапии этим препаратом в дозе 50 мг/сут. на протяжении 12 недель отмечено заметное и статистически достоверное увеличение половой удовлетворенности: 7,3% пациентов исходно, 58,5% после лечения ($p < 0,001$). При-

менение этого препарата увеличило долю пациентов с высокой частотой половых сношений (62,3% vs 40,5% соответственно), улучшило КЖ у 73% пациентов и снизило число больных, жалующихся на ЭД (75,3% vs 11,8% соответственно).

Многоцентровое контролируемое исследование «LIFE» (Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension) с участием 10 тыс. больных в возрасте 50-80 лет, также не выявило негативного влияния лозартана на сексуальную функцию мужчин. Предполагают, что учащение полового удовлетворения может быть обусловлено действием лозартана на центральную нервную систему, поскольку препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и улучшает когнитивные функции.

АК также, по-видимому, не ухудшают мужскую половую функцию. Во всяком случае, в исследовании переносимости длительно действующего нифедипина (20 мг 2 раза в сутки) через 4 недели после начала терапии частота ЭД снизилась в группе больных, лечившихся ранее ББ и мочегонными средствами, и в группе пациентов, ранее не получавших лечения [30].

ЭД, связанная непосредственно с АГ или ее лечением может не только понизить КЖ этих больных, но и влиять на их приверженность терапии. В пятилетнем исследовании MRC (Medical Research Council) с участием 17354 больных АГ показано, что преждевременное прекращение лечения по причине ЭД имело место значительно чаще у пациентов, принимавших тиазидный диуретик ($p < 0,001$), или ББ ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (12,6%, 6,3% и 1,3% на 1 тыс. чел/лет,

соответственно).

Таким образом, практический врач должен помнить о возможности влияния антигипертензивной терапии на половую сферу мужчин и обсуждать эту проблему со своими пациентами [14]. Во многих случаях отмена или изменение режима приема того или иного препарата может помочь больному преодолеть негативные изменения в сексуальной сфере.

Диагностика ЭД. Для облегчения диагностики и лечения ЭД экспертами разработаны Guidelines on erectile dysfunction [34], UK management guidelines for erectile dysfunction [31]. Согласно этим рекомендациям, обследование при ЭД начинают со сбора анамнеза с целью выявления предрасполагающих заболеваний и оценки медикаментозной терапии (таблица 3).

Сбор информации облегчает использование адаптированных опросников для больных с ЭД. Наиболее широко применяют IIEF (The International Index of Erectile Function – Международный индекс эректильной функции, приложение 1), SEP (Sexual Encounter Profile – Профиль Половых Отношений, приложение 2), GAQ (Global Assessment Question – Вопрос Общего Впечатления). В клинических исследованиях анкетирование проводят лишь при наличии у мужчины постоянной половой партнерши, доброжелательных отношений с ней и приемлемых условий сексуальной жизни.

Диагностическая ценность данных, получаемых в процессе физикального обследования, представлена в таблице 4.

Рутинное лабораторное обследование включает: оценка содержания тестостерона и глюкозы

Таблица 3

Диагностическая ценность анамнестических данных у пациентов с ЭД

Параметры	Диагностическая ценность
История развития ЭД	Уточняют скорость развития ЭД, ее продолжительность, особенности развития и течения, причины, стимулы, по мнению пациента необходимые для развития достаточной эрекции; используют опросники (анкеты).
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Обращают внимание на наличие АГ, гиперлипидемии, СД, атеросклероза, заболеваний периферических сосудов, курение.
Нейрогенные расстройства	Обращают внимание на наличие СД, церебро-вакулярных заболеваний, болезни Паркинсона, рассеянного склероза.
Эндокринные нарушения	Обследуют на предмет гипогонадизма, гиперпролактинемии, гипо- и гипертиреоза.
Заболевания полового члена	Болезнь Пейрони, приапизм
Травмы	Играют роль травмы промежности, таза или нейротравмы, а также лучевая терапия на органах таза и забрюшинного пространства.
Психогенные факторы	Расспрашивают пациента о стрессах, проблемах с близкими, аффективных расстройствах.
Применение различных лекарств	Антигипертензивные, антидепрессанты, теофиллин, H ₂ -блокаторы гистамина, дигоксин и др.
Злоупотребление различными веществами	Алкоголь, табак, психотропные препараты, вещества, такие, как кокаин, опиаты, марихуана

Таблица 4

Диагностическая ценность данных, получаемых при осмотре пациента с ЭД

Параметры	Диагностическая ценность
Рост и вес	Помогает в диагностике конгенитальных заболеваний, которые могут сопутствовать ЭД
АД	АГ является фактором риска поражения сосудов
Обследование сосудов	Пальпация пульса на бедренной артерии и на тыльной артерии стопы для выявления заболеваний сосудов
Неврологическое обследование	Исследование чувствительности на промежности и гениталиях и бульбокавернозных рефлексов
Исследование эндокринного статуса	Включает обследование щитовидной железы на предмет наличия уплотнений и другой патологии, обследование груди на предмет выявления гинекомастии, общего развития мужских половых признаков, типа оволосения.
Обследование половых органов	Изменения полового члена (микропенис, болезненная эрекция, болезнь Пейрони – фиброзные бляшки в кавернозных телах). Обследование органов мошонки – расположение, размеры и консистенция яичек.
Исследование простаты	Исследование размеров, консистенции, наличия узлов и уплотнений.

крови; по показаниям определяют уровень липидов, пролактина, PSA (prostataspecific Ag – простат-специфический антиген). Диагностическая ценность различных лабораторных тестов представлена в таблице 5.

Следующим скрининговым исследованием может быть мониторинг ночных спонтанных эрекций. Он позволяет количественно и качественно оценить эректильную функцию мужчин лучше, чем какой либо другой метод [15].

Наряду с мониторингом ночных спонтанных эрекций, для диагностики ЭД в клинической практике широко применяют: ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) артерий полового члена; «Виагра»-тест в сочетании с визуальной стимуляцией на фоне эректильного мониторирования и оценки пенильной гемодинамики; тест с интракавернозным введением вазоактивных препаратов,

обычно альпростатила, аналога простагландина Е; кавернозометрию – определение объемной скорости нагнетаемого в кавернозные тела физиологического раствора, необходимой для возникновения эрекции; кавернозографию с демонстрацией венозных сосудов, по которым преимущественно происходит сброс крови из кавернозных тел; радиоизотопную фаллосцинтиграфию, позволяющую оценить качественные и количественные показатели регионарной гемодинамики в кавернозных телах полового члена; нейрофизиологические исследования, в частности определение бульбокавернозного рефлекса у больных СД, с повреждением спинного мозга [1].

ЭД – фактор риска. Среди пациентов и врачей широко распространено мнение о высоком риске внезапной смерти (ВС) больных ССЗ во время полового акта, и далеко не всем нравится перспектива

Таблица 5

Диагностическая ценность лабораторного обследования пациентов с ЭД

Тест	Диагностическая ценность
Анализ сыворотки крови	Позволяет выявить некоторые хронические заболевания – СД, почечную и печеночную недостаточность
Развернутый анализ крови	Используют для выявления хронических заболеваний
Тестостерон (общий)	Анализ утреннего тестостерона (на голодный желудок) используют для скрининга андрогенного статуса; при снижении уровня тестостерона измеряют свободный тестостерон, пролактин и лютеинизирующий гормон.
Исследование функции щитовидной железы	Нарушения функции щитовидной железы могут лежать в основе ЭД
Липидный профиль	Определение липидного профиля важно для выявления сердечно-сосудистых заболеваний
PSA	Используют для выявления заболеваний простаты, развитие которых может стимулироваться экзогенно вводимым тестостероном.
Анализ мочи	Глюкозурия может быть проявлением сахарного диабета.

Таблица 6

Преимущества и недостатки различных методов терапии ЭД

Метод лечения / препарат	Преимущества	Недостатки
Ингибиторы ФДЭ	Высокая эффективность, простота применения	Противопоказаны пациентам, получающим нитраты; отсроченное начало и кратковременность эффекта, взаимодействие с пищей/лекарствами*
Интракавернозный альпростадил	Высоко эффективна (70-80%), незначительные системные побочные эффекты	Требуется специальный тренинг, вызывает боль в пенисе
Вакуумные устройства	Самый дешевый; нет системных побочных эффектов	Ненатуральная эрекция, вызывает мелкие кровоизлияния, отек, нарушение эякуляции
Протезирование	Высокоэффективный	Ненатуральная эрекция, полужесткая в обычном состоянии, возможна инфекция, требует операции, необходимо замещение каждые 5-10 лет, в случае неудачного исхода операции применение других методов лечения ЭД невозможно

Примечание: * - некоторые препараты.

«уйти на дно, не опуская флаг». Секс и смерть — есть ли связь?

Во-первых, физическая нагрузка во время сексуальной активности не так уж велика — в среднем она сопоставима с прогулкой на 1 милю (1,6 км) за 20 мин или подъемом на 2 пролета лестницы (20 ступеней) за 10 сек. Максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) во время коитуса статистически достоверно не отличается от ЧСС при повседневной активности и значительно меньше, чем ЧСС во время нагрузочных тестов [32]. При мониторинговании ЭКГ в условиях «реальной жизни», у супружеских пар во время секса в их собственных спальнях, средняя ЧСС во время оргазма была 117 уд/мин. и не превышала ЧСС во время нормальной дневной активности (120 уд/в мин.).

Во-вторых, результаты эпидемиологических исследований показывают, что при отсутствии ИМ в анамнезе абсолютный риск его развития во время сексуальной активности составляет только 2 случая на 1 млн мужчин; ежегодный риск развития ИМ во время коитуса у 50-летнего мужчины составляет 1%, во время сексуальной активности — 1,01%. Что касается мужчин с постинфарктным кардиосклерозом, то согласно результатам анкетирования 1774 пациента, перенесших ИМ, в т.ч. 858 сексуально активных, абсолютное увеличение риска развития ИМ после или во время секса выявлено всего у 0,9% больных [16]. Относительный риск ИМ в течение 2 часов после сексуального контакта составил 2,5% и не увеличивался после этого временного периода. Этот риск был ниже у больных, занимающихся регулярными физическими тренировками, и не зависел от наличия или отсутствия ИБС в анамнезе. Следует отметить, что риск ВС во время коитуса повышается в случае внебрачной связи [17].

Таким образом, сексуальная активность зна-

чительно не увеличивает риск развития ИМ. Наоборот, снижение или отсутствие сексуальной функции может влиять не только на КЖ мужчины, но и, по-видимому, на ее продолжительность. В 25-летнем исследовании с участием 270 мужчин и женщин в возрасте 60-94 года, показано, что частота половых актов коррелирует с продолжительностью жизни мужчин. В шведском исследовании в течение 5 лет наблюдались 128 женатых мужчин; согласно полученным результатам, более высокая летальность ассоциировалась с ранним прекращением сексуальной жизни [18]. В исследовании из Уэльса, в котором приняли участие 918 мужчин в возрасте 45-59 лет, летальность за 10 лет наблюдения была статистически выше среди мужчин с низкой сексуальной активностью (секс менее 1 раза в месяц) по сравнению с мужчинами, имевшими оргазм 2 раза в неделю и чаще [19,23].

Лечение ЭД. Терапия ЭД (таблица 6) включает неинвазивные — медикаменты, применение вакуум-констрикторных устройств, и инвазивные методы — интракавернозные инъекции вазоактивных веществ, оперативное лечение.

Наиболее эффективны и удобны для лечения психогенной и органической ЭД ингибиторы ФДЭ-5. При сексуальной стимуляции посредством активации нервной системы и высвобождения оксида азота (NO) в ГМК сосудов накапливается цГМФ. В норме его концентрация снижается при прекращении сексуальной стимуляции вследствие разрушения ФДЭ-5. При ЭД имеет место дефицит цГМФ, обусловленный различными патогенетическими факторами, и его разрушение ФДЭ-5 приводит к недостаточной эрекции или отсутствию таковой. Ингибиторы ФДЭ-5 не оказывают прямого расслабляющего влияния на кавернозные тела, но усиливают релаксирующий эффект NO путем

ингибирования ФДЭ5 и повышения концентрации цГМФ при сексуальном возбуждении (рисунок 2).

Появление нового препарата из группы ингибиторов ФДЭ-5 – тадалафила (Сиалис, Lilly/ICOS – Эли Лилли/Айкос, США), отличающегося от силденафила (Виагра) по химической структуре, селективности, фармакокинетическому профилю и, соответственно, по клиническому действию открывает новые перспективы в лечении ЭД.

Селективность ингибиторов ФДЭ в отношении различных ее изоформ, всего их известно 11, во многом определяет эффективность и безопасность этих лекарственных средств, например, блокада ФДЭ-6 нарушает цветовое зрение. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 превышает активность для ФДЭ-6 в 6-8 раз, для тадалафила этот показатель составляет 780, поэтому тадалафил практически не вызывает побочных эффектов со стороны органов зрения.

Фармакокинетические профили силденафила и тадалафила существенно различаются: период полувыведения тадалафила значительно превышает соответствующий показатель силденафила. Клинический эффект тадалафила развивается у трети пациентов уже через 16 мин и сохраняется у подавляющего большинства пациентов (79%) в течение 36 часов после приема. Длительное действие препарата позволяет партнерам более свободно выбирать время интимной близости; после приема таблетки вечером в пятницу, сексуальные отношения возможны в любое время до утра воскресенья, что освобождает от необходимости четко планировать интимную жизнь. Одновременный прием жирной пищи и алкоголя не влияет на концентрацию препарата в сыворотке крови. Это важно, поскольку позволяет не менять привычный для пациента образ жизни.

Для оценки клинической эффективности и безопасности тадалафила провели интегративный анализ 5 рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследований с параллельными группами [20,24]. Эти исследования были выполнены в 1999-2001гг в 74 медицинских центрах; они включали 1112 мужчин в возрасте от 22 до 82 лет, страдавших выраженной или тяжелой ЭД: в 61% случаев – органической, в 9% – психогенной и в 31% – смешанной. Пациенты использовали тадалафил в суточной дозе 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

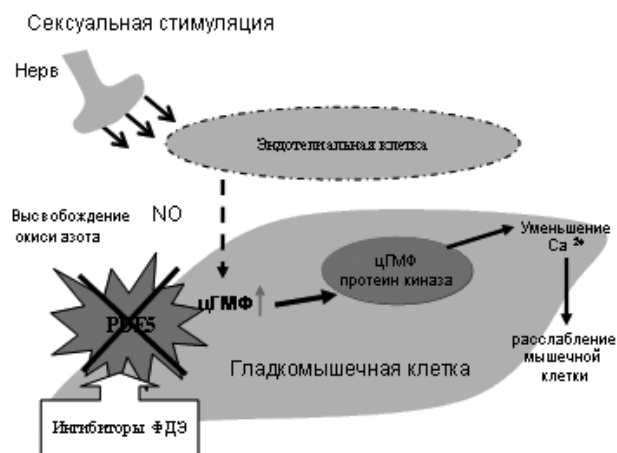


Рис. 2 Механизм действия ингибиторов ФДЭ

или плацебо без ограничений потребления пищи и алкогольных напитков. Продолжительность исследования составила в 4 исследованиях 12 недель, в одном – 24 недели. Эффективность препарата оценена по опросникам IIEF, SEP и GAQ (таблица 7).

Эффективность препарата была одинаковой у молодых пациентов и лиц старше 65 лет, она не зависела от этиологии ЭД. При оценке по опроснику SEP влияния тадалафила на успешность завершения полового акта в зависимости от времени после приема 20 мг препарата оказалось, что в общей сложности от 73% до 80% попыток полового

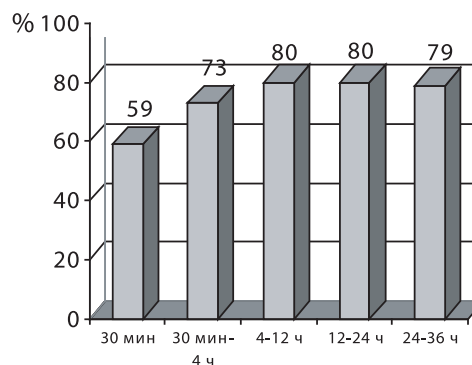


Рис. 3 Процент успешных попыток полового акта в зависимости от времени после приема 20 мг тадалафила

Таблица 7

Эффективность тадалафила [20]

Показатель	Препарат/плацебо	%
IIEF : нормализация сексуальной функции	Тадалафил 20 мг	59%
	Плацебо	11%
SEP: успешно проведенный половой акт	Тадалафил 20 мг	75%
	Плацебо	32%
GAO: помогло ли лечение улучшить Вашу эректильную функцию?	Тадалафил 20 мг	81%
	Плацебо	35%

акта в интервале между 30 мин и 36 часами оказались успешными (рисунок 3).

Учитывая высокую распространенность ЭД среди больных СД, эффективность и безопасность тадалафила в дозе 10 мг и 20 мг была изучена в 12-недельном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 216 больных СД 1 или 2 типа и ЭД [21]. По данным опросника ПЕФ, прирост средней суммы баллов, отражающих эректильную функцию на фоне терапии тадалафилом в дозах 10 мг и 20 мг, составил через 12 недель 6,4 и 7,3 соответственно, по сравнению 0,1 в группе плацебо. Процент пациентов, сообщивших об успехе в достижении и удержании эрекции по опроснику SEP и отметивших улучшение эрекции, согласно результатам опроса по GAQ, также был достоверно выше на фоне терапии тадалафилом, чем в группе плацебо.

Среди нежелательных эффектов тадалафила наиболее часто отмечали головную боль и диспепсию, реже — боль в спине, заложенность носа, миалгию и приливы крови к лицу; клинически значимые расстройства зрения отсутствовали. Побочные явления, как правило, были легкими и уменьшались при продолжении лечения; частота отмены препарата в связи с нежелательными действиями составила 1,6% на фоне терапии тадалафилом в дозе 10 мг/сут., 3,1% при дозе 20 мг/сут. и 1,3% в группе плацебо. Таким образом, ежедневный прием тадалафила в дозе 10 мг или 20 мг/сут. в течение 6 месяцев не оказал отрицательного влияния на сперматогенез человека.

Основные опасения, связанные с применением ингибиторов ФДЭ-5, обусловлены их потенциальным сосудорасширяющим действием, поэтому в ряде клинических исследований прицельно изучались сердечно-сосудистые эффекты тадалафила у здоровых добровольцев, а также у больных стенокардией напряжения и АГ. У здоровых лиц прием тадалафила в дозе 10 мг и 20 мг вызывал статистически недостоверное снижение АД в положении стоя, и в целом влияние препарата на показатели гемодинамики не отличалось от эффекта плацебо.

Тадалафил не удлиняет интервал QT, не вызывает нарушений атриовентрикулярной проводимости и сердечного ритма. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов тадалафила сопоставима с соответствующими показателями в группе

плацебо; его применение безопасно у пациентов, получающих антигипертензивную терапию. У более чем 1200 лиц частота развития ИМ на фоне терапии тадалафилом составила 0,39 на 100 чел./лет vs 1,1 у получавших плацебо и была сопоставима с соответствующим показателем в стандартизированной по возрасту популяции мужчин — 0,6.

При анализе 26 исследований, посвященных оценке неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов тадалафила, показано, что их частота была низкой и достоверно не отличалась от таковой в группах плацебо [22].

Сообщается о безопасности сочетания тадалафила с амлодипином в дозе 5 мг/сут., метопрололом 25-200 мг/сут., эналаприлом 10-20 мг/сут., индапамидом 2,5 мг/сут., лозартаном 25-50 мг/сут. Однако, как и силденафил, тадалафил нельзя сочетать с приемом нитратов, поскольку у определенной группы пациентов комбинированный прием этих лекарственных средств приводит к развитию выраженной артериальной гипотензии.

Противопоказаниями к назначению ингибиторов ФДЭ-5 служит одновременный прием нитратов. Их можно применять не ранее чем через 24 часа после приема силденафила и через 48 после тадалафила.

Сущность вакуум-констрикторного метода заключается в создании отрицательного давления в пещеристых телах полового члена с помощью вакуумного эректора и насоса, что вызывает приток крови и эрекцию. Состояние эрекции сохраняется с помощью наложения у основания члена специального сжимающего кольца, ограничивающего венозный отток. Эффективность метода — 40-50%, частота осложнений (подкожные кровоизлияния, болевой синдром) — 5%.

Метод интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов стал наиболее распространенным и эффективным среди консервативных способов восстановления половой функции. В зоне инъекции происходит активация эндотелиальных релаксирующих факторов (NO, простагландинов), увеличение релаксации ГМК и увеличение потока крови.

Если пациент желает использовать инвазивные методики, он должен сам выбрать оптимальный для себя способ лечения ЭД. Задача врача — контролировать и направлять выбор пациентом патогенетически обоснованных методов лечения.

Приложение 1

ПЕФ — The International Index Of Erectile Function (Международный Индекс Эректильной Функции) [35]

Отметьте только одну клеточку при ответе на каждый вопрос:

1. В течение последних 4 недель, как часто Вы могли достигать эрекции при сексуальной активности?
2. В течение последних 4 недель, когда Вы достигали эрекции при сексуальной стимуляции, как часто Ваша эрекция была достаточной для введения полового члена во влагалище?

- [0] Не было сексуальной активности
- [1] Почти никогда или никогда
- [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
- [3] Иногда (около половины)
- [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)
- [5] Почти всегда или всегда

3. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытки проведения полового акта, как часто Вы были в состоянии ввести половой член (войти) во влагалище партнерши?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Некоторое время (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине случаев)
 - [5] Почти всегда или всегда
4. В течение последних 4 недель, сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Исключительно трудно
 - [2] Очень трудно
 - [3] Трудно
 - [4] Не очень трудно
 - [5] Совсем не трудно
5. В течение последних 4 недель, сколько раз Вы предпринимали попытку проведения полового акта?
- [0] Не было попыток
 - [1] Одну - две попытки
 - [2] Три - четыре попытки
 - [3] Пять - шесть попыток
 - [4] Семь - десять попыток
 - [5] Одиннадцать или более
6. В течение последних 4 недель, когда Вы предпринимали попытку проведения полового акта, как часто Вы были удовлетворены?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем половину)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
7. В течение последних 4 недель, насколько Вы были удовлетворены половым актом?
- [0] Не было попыток проведения полового акта
 - [1] Не получил удовлетворения
 - [2] Не очень большое удовлетворение
 - [3] Достаточное удовлетворение
 - [4] Большое удовлетворение
 - [5] Очень сильное удовлетворение
8. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто у Вас происходила эякуляция?
9. В течение последних 4 недель, при проведении сексуальной стимуляции или половом акте, как часто Вы испытывали оргазм (с или без эякуляции)?
- [0] Не было попыток проведения сексуальной стимуляции или полового акта
 - [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
10. В течение последних 4 недель, как часто Вы испытывали сексуальное желание?
- [1] Почти никогда или никогда
 - [2] Несколько раз (гораздо меньше, чем в половине случаев)
 - [3] Иногда (около половины)
 - [4] В большинстве случаев (гораздо больше, чем в половине)
 - [5] Почти всегда или всегда
11. В течение последних 4 недель, какова Ваша оценка уровня Вашего сексуального желания?
- [1] Очень низкий или совсем отсутствует
 - [2] Низкий
 - [3] Средний
 - [4] Высокий
 - [5] Очень высокий
12. В течение последних 4 недель, насколько Вы в целом удовлетворены сексуальной жизнью?
13. В течение последних 4 недель, насколько Вы удовлетворены Вашими сексуальными отношениями с партнершей?
- [1] Очень недоволен
 - [2] Недоволен
 - [3] В равной степени удовлетворен и не удовлетворен
 - [4] Достаточно удовлетворен
 - [5] Сильно удовлетворен

14. В течение последних 4 недель, как Вы оцениваете свою уверенность в возможности достигать и сохранять эрекцию?

- [1] Очень низко
- [2] Низко
- [3] Средне
- [4] Высоко
- [5] Очень высоко

Оценка результатов анкетирования*.

Домен	Эректильная функция	Удовлетворенность половым актом	Оргазмическая функция	Либи́до	Общая удовлетворенность
Вопросы	1	6	9	11	13
	2	7	10	12	15
	3	8			
	4				
	5				
	15				
Сумма баллов	(1-30)	(0-15)	(0-10)	(2-10)	(2-10)

*Сумма баллов, полученных при ответе на 1-5 и 14 вопросы характеризует эректильную функцию мужчины, если она составляет < 26 баллов, диагностируют ЭД

Приложение 2

SEP - SEXUAL ENCOUNTER PROFILE

Дневник пациента - Дополнительные вопросы

Дата последнего приема препарата исследования ____/____/____ (месяц/день/год)

Время последнего приема препарата исследования

Профиль Половых Отношений (ППО)

Дата полового акта ____/____/____ (месяц/день/год)

Время полового акта _____

1. Удалось ли Вам достичь хотя бы минимальной эрекции (некоторого увеличения размеров полового члена)? Если Ваш ответ на вопрос 1 - да, поставьте в квадратике цифру 1 и ПРОДОЛЖАЙТЕ заполнение. Если - нет, поставьте в квадратике цифру 0 и ПРЕКРАТИТЕ заполнение. ☐

2. Удалось ли Вам ввести половой член во влагалище партнерши? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

3. Сохранялась ли эрекция достаточно долго для того, чтобы считать половой акт удовлетворительным? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

4. Были ли Вы удовлетворены силой эрекции (напряжения полового члена)? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

5. Были ли Вы удовлетворены половым актом в целом? Если да, поставьте в квадратике цифру 1. Если нет, поставьте в квадратике цифру 0. ☐

Литература

- Пушкарь Д.Ю., Тевлин К.П., Сидоров Д.В. Эректильная дисфункция: принципы диагностики и новое в медикаментозном лечении. Фарматека 2002; 10: 61-8.
- Лоран О.Б., Щеплев П.А., Нестеров С.Н. и др. Современные методы диагностики и лечения эректильной дисфункции. РМЖ 2000; 8: 130-4.
- Nusbaum MR. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. J Am Osteopath Assoc 2002; 102(12Suppl 4): S1-6.
- Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. Ann Pharmacother 1993; 27: 1329-32.
- Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. J Urol 2000; 164: 1188-91.
- Greenstein A, Chen J, Miller H, et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? Int J Impot Res 1997; 9: 123-6.
- Kloner RA, Watkins VS, Costigan TM, et al. Cardiovascular profile of tadalafil, a new PDE5 inhibitor. J Urol 2002; 167(4): 176.
- Solomon H, Man JW, Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89(3): 251-3.
- Kochar MS, Mazur LI, Patel A. What is causing your patient's

- sexual dysfunction? Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. *Postgrad Med* 1999; 106(2): 149-52, 155-7.
10. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 2002; 1244-7.
 11. Jackson G. Sexual intercourse and stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A): 35F-7.
 12. Kung CF, Luscher TF. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 1995; 25: 194-200.
 13. Bedell SE, Duperval M, Goldberg R. Cardiologists' discussions about sexuality with patients with chronic coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144(2): 239-42.
 14. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736-40.
 15. Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.
 16. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A, et al. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav* 1994; 23(2): 135-52.
 17. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736-40.
 18. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86(2A): 62F-8.
 19. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996; 275: 415-34.
 20. Muller JE, Mittleman A, Maclure M, et al. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA* 1996; 275: 1405-9.
 21. Krauland W. Unterwarteter Tod: Herzinfarkt und Sexualität aus der Sicht des Rechtsmediziners [Myocardial infarction and sexuality from the coroner's point of view]. *Sexualmedizin* 1976; 10: 20-3.
 22. Persson G. Five – year mortality in a 70 – year – old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death. *Acta Psychiatr. Scand* 1981; 64: 244-53.
 23. Smith DG, Frankel S, Yamell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study. *BMJ* 1997; 315: 1641-4.
 24. Brock G, McMahon C, Chen K, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168(4, pt 1): 1332-6.
 25. Padma-Nathan H, Rosen R, Shabsigh R, et al. Tadalafil (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *Int J Impot Res* 2001; 3(Suppl 4): S33.
 26. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288(3): 351-7.
 27. Prisant LM. Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 1): S11-9.
 28. Fogari R, Corradi I, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive males treated with valsartan or carvedilol. A cross-over study. *J of Hypertens* 1999; 17(Suppl. 3): S 65.
 29. Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Vicente AJ, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321(5): 336-41.
 30. Marley JE. Safety and efficacy of nifedipine 20 mg tablets in hypertension using electronic data collection in general practice. *J R Soc Med* 1989; 82(5): 272-5.
 31. Ralph D, McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. *BMJ* 2000; 321(19): 499-503.
 32. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 835-7.
 33. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, Willcox PM. The effect of hypertensive drugs on quality of life. *J R Coll Gen Pract* 1982; 32(235): 103-5.
 34. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D, et al. Guidelines on erectile dysfunction. *Eur Urol* 2002; 42(1): 1-5.
 35. Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822-30.

Поступила 18/11-2003