

# Эректильная дисфункция у кардиологических больных

Р.А. Клонер

Эректильная дисфункция (ЭД) часто обусловлена эндотелиальной дисфункцией (ЭНД) и может свидетельствовать о том, что у пациента имеют место другие сосудистые заболевания. Факторы риска ишемической болезни сердца, такие как нарушения липидного обмена, курение, диабет и гипертензия, также являются и факторами риска ЭД. Пероральные препараты для лечения ЭД, такие как силденафил, ингибируют фосфодиэстеразу 5 (ФДЭ-5) и распад циклического гуанозина монофосфата. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны и безопасны в лечении ЭД, но их применение противопоказано при приеме нитратов. Эти препараты являются слабыми вазодилататорами, и в настоящее время изучается возможность их применения у пациентов с легочной гипертензией, сердечной недостаточностью и ЭНД.

## Эндотелиальная дисфункция

Ранние стадии атеросклероза включают ЭНД, состояние, при котором внутренний слой кровеносных сосудов утрачивает свою функцию. Это включает потерю нормальной эндотелий-зависимой вазодилатации. Когда ацетилхолин – эндотелий-зависимый вазодилататор вводится в нормальные кровеносные сосуды, эндотелий выделяет оксид азота (NO), диффундирующий в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к их расслаблению. Кровеносные сосуды расширяются, и кровоток возрастает. Аналогичные явления имеют место при окклюзии плечевой артерии в течение нескольких минут (обычно с применением манжеты для измерения артериального давления) с последующим сдуванием манжеты. При проведении доплеровского ультразвукового исследования отмечается вазодилатация с повышением диаметра плечевой артерии и скорости кровотока. Подобный нормальный ответ является следствием недостаточности кровотока, приводящей к ишемии. Однако при ЭНД реакция сосудов на ацетилхолин или временное сдавление плечевой артерии с последующим восстановлением кровотока является аномальной [1–3]. Нормальные коронарные артерии расширяются в ответ на введение ацетилхолина, что может быть обнаружено при ангиографии. Пораженные же атеросклерозом артерии не расширяются в ответ на введение ацетилхолина или же отмечается парадоксальное сужение [1]. У пациентов с сосудистыми заболеваниями, обусловленными собственно атеросклерозом или же его факторами риска, отмечается снижение выраженности вазодилатации плечевой артерии после временного ее сдавления с последующей реперфузией [2–4].

Повреждение эндотелия может быть следствием большого числа различных неблагоприятных воздействий. Они включают следующие распространенные факторы риска атеросклероза: нарушения липидного обмена (повышение общего холестерина, повышение холесте-

на липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение холестерина липопротеидов высокой плотности), курение, диабет и гипертензия [5]. Кроме этого, могут иметь значение также медиаторы воспаления, инфекционные агенты и другие факторы [5]. Эти воздействия могут вызывать повреждение эндотелия, приводя к нарушению синтеза/выделения NO, повышению проницаемости эндотелия для липидов и повышению толщины эндотелия, что обуславливает адгезию нейтрофилов и моноцитов к его поверхности. Подобная дисфункция эндотелия возникает до формирования видимых признаков атеросклероза.

Исследования позволяют предполагать, что ЭНД поддается лечению. Снижение уровня липидов при применении статинов [1], лечение ингибиторами АПФ [1] и применение ингибитора ФДЭ-5 силденафила способно приводить к уменьшению выраженности ЭНД, что описывается более подробно в следующем разделе.

## Эректильная дисфункция является проявлением эндотелиальной дисфункции

Существует предположение, что около 50% случаев ЭД у мужчин старше 50 лет являются следствием сосудистых заболеваний. Значительная их часть может быть связана с ЭНД [7]. Экспериментальные исследования, проведенные на кроликах, показали, что ЭНД может приводить к ЭД даже до развития препятствующих кровотоку атеросклеротических стенозов в артериях, кровоснабжающих кавернозные тела. Azadzi et al. [8] кормили кроликов едой с высоким содержанием холестерина или обычной для них пищей. После этого они вызывали у кроликов эрекцию путем интракавернозного введения таких препаратов, как фентоламин. Кролики, получавшие нормальное питание, были способны достигать и поддерживать эрекцию с повышенным интракавернозным давлением. Кролики, находившиеся на диете с высоким содержанием холестерина, не были способны поддерживать эрекцию, что было подтверждено снижением интракавернозного давления. ЭД также имела место у кроликов, у которых сформировались выявляемые при ангиографии стенозы артерий, однако наиболее важным было выявление ЭД у кроликов, у которых предположительно развилась ЭНД в результате высокого уровня холестерина крови, даже до формирования атеросклеротических сужений.

Многие исследования показали, что факторы риска развития ИБС и гипертензии являются также и факторами риска ЭД [9–13, 14]. Это важно в связи с тем, что данные факторы риска приводят к развитию ЭНД во всей сосудистой системе. При ее развитии атеросклероз поражает различные сосудистые русла. Нарушения липидного обмена, в особенности низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень общего холестерина, диабет, курение и гипертензия (известные

как факторы риска ИБС) являются **доказанными факторами риска ЭД** [14]. Ожирение и низкая физическая активность также являются факторами риска ЭД. Таким образом, пациенты, страдающие сердечной патологией или имеющие факторы риска развития ИБС, имеют более высокую вероятность развития ЭД, и им следует задавать вопросы о состоянии их эректильной функции. С другой стороны, в некоторых случаях пациенты обращаются к врачам в поисках лечения ЭД. Важно задавать таким больным вопросы о сердечно-сосудистых факторах риска: страдают ли они гипертонией, нарушениями липидного обмена, диабетом? Курят ли они? Если подобные факторы риска могут быть определены и излечены, врачи смогут спасти жизни многим больным.

Хотя ЭД часто связана со многими сердечно-сосудистыми факторами риска широко известно, что большинство кардиологов не задает своим пациентам вопросов о сексуальных нарушениях. То же самое имеет место и в других медицинских специальностях, включая урологов. Kloner et al. провели пилотное исследование в содружестве с крупным частным кардиологическим центром в Лос-Анджелесе с целью выяснения распространенности ЭД у мужчин со стабильной хронической ИБС. В исследовании были включены 66 пациентов с доказанной ИБС, многие из которых ранее проходили хирургическое лечение (баллонная дилатация с или без стентирования или аорто-коронарное шунтирование). Обычно пациенты отвечали на вопросы анкеты, ожидая приема или дома, высылая ответы по почте. Эта анкета, являющаяся сокращенным вариантом IIEF, содержит 5 вопросов, определяющих способность мужчины достигать и поддерживать эрекцию. Все вопросы оценивались от 0 до 5 баллов, и результаты суммировались. Результат, меньший или равный 21, рассматривался в качестве признака ЭД. У 75% мужчин имела место ЭД. Кроме того, 25% мужчин с ЭД страдали тяжелой ЭД. Таким образом, ЭД часто сопутствует ИБС. Сходные результаты имели место у больных с гипертонией (независимо от приема антигипертензивных препаратов).

### **Эректильная дисфункция в качестве прогностического фактора развития ИБС**

Результаты нескольких исследований позволяют предполагать, что пациенты с ЭД, даже в том случае, если они не страдают стенокардией и не имеют инфарктов в анамнезе, имеют большую вероятность появления признаков ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб [16]. У них также высока вероятность наличия факторов риска ЭД. В связи с чем Pritzker [17] предложил термин «пенильный стресстест». Другими словами, развитие ЭД может являться ранним признаком наличия имеются факторов риска развития ИБС у мужчин.

### **Ингибирование фосфодиэстеразы-5 в лечении эректильной дисфункции у кардиологических больных**

Ингибиторы ФДЭ-5 являются группой эффективных препаратов для лечения ЭД. Силденафил является един-

ственным пероральным препаратом для лечения ЭД, доступным в США, а тадалафил и варденафил недавно были допущены к применению в Европе. Так как силденафил является единственным ингибитором ФДЭ-5, применяемым в США, в данной статье речь пойдет в основном о его применении у кардиологических больных.

Силденафил действует путем ингибирования фермента ФДЭ-5, который разрушает циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [7]. Именно цГМФ ведет к расслаблению гладкомышечных клеток артерий, артериол и синусоидов в кавернозном теле полового члена. NO, выделяемый неадренергическими нехолинергическими нервными окончаниями и эндотелием во время сексуальной стимуляции приводит к активации фермента гуанилатциклаза, которая катализирует формирование цГМФ. Его количество может быть недостаточным у мужчин с ЭД. Таким образом, ингибитор ФДЭ-5 силденафил предотвращает распад цГМФ, что приводит к большей вазодилатации в кавернозных телах и лучшей эрекции. Тадалафил и варденафил действуют через сходные механизмы.

Прием 100 мг силденафила приводит к улучшению эрекции у 82% пациентов с ЭД. Препарат эффективен у больных с органической и психогенной ЭД [18]. У пациентов с ЭД и ИБС (и, предположительно, атеросклеротическими или сосудистыми причинами ЭД) силденафил был эффективен примерно в 70% случаев [19]. В исследованиях эффективности силденафила у больных гипертонией силденафил был безопасен и улучшал эрекцию у 70–72% пациентов [20–22]. Более того, он был эффективен у больных, получавших один, два, три и более лекарственных препаратов для лечения гипертонии [20]. Это важно, так как некоторые антигипертензивные препараты способны ухудшать эректильную функцию. Тиазидные диуретики, β-блокаторы и препараты, действующие на центральном уровне, являются наиболее вероятными примерами подобных препаратов. Блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ менее вероятны в качестве причин развития ЭД. В последнее время было проведено несколько интересных исследований, позволяющих предполагать, что антагонисты ангиотензиновых рецепторов в действительности способны улучшать эректильную функцию [13,23]. Не было данных об увеличении частоты серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как стенокардия, инфаркт миокарда или кардиальная смерть у пациентов с ИБС или гипертонией, принимавших силденафил [19,20].

Фермент ФДЭ-5 локализуется в гладкомышечных клетках сосудов кавернозных тел, а также в гладкомышечных клетках системных артерий и вен, гладкомышечных клетках желудочно-кишечного тракта и в тромбоцитах. В связи с тем, что ФДЭ-5 находится в гладкомышечных клетках системных артерий и вен, при ее ингибировании отмечается легкая вазодилатация, при этом гемодинамический эффект напоминает действие слабых нитратов. Терапевтические дозы силденафила снижают артериальное давление примерно на 8 мм рт.ст. и диастолическое примерно на 5–6 мм рт.ст. [7]. В большинстве случаев подобное снижение не ощущается самими пациентами. Силденафил снижает системное сосудистое сопротивление и не оказывает заметного влияния на частоту сердечных сокращений. Он не

повышает сократимость миокарда и при приеме в терапевтических дозировках не оказывает неблагоприятного действия на интервал QT. В исследовании пациентов с тяжелой ИБС, получавших силденафил в лаборатории для катетеризации сердца, силденафил не изменял диаметр коронарных артерий и скорость кровотока в них. Он оказывал слабое положительное действие на повышение коронарного вазодилаторного резерва в ответ на действие аденозина и не вызывал [24].

В нескольких исследованиях подтверждена безопасность силденафила у пациентов с ИБС, проходящих нагрузочные пробы [25,26]. По результатам одного из исследований даже было высказано предположение, что силденафил приводит к повышению переносимости физической нагрузки и повышает ишемический порог [26]. Важность этих исследований заключается в том, что пациенты выполняли упражнения с нагрузкой, сравнимой с нагрузками, имеющими место во время полового акта. Несколько аналогичных исследований подтвердили безопасность тадалафила и варденафила у пациентов с ИБС при выполнении нагрузочных проб [27,28].

Ранние анализы встречаемости инфарктов миокарда и смертей в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях оказались сравнимыми у пациентов, получавших силденафил и плацебо [29]. Открытые исследования показали более низкие показатели при приеме силденафила по сравнению с плацебо. Британское исследование выписываемых препаратов не обнаружило фактов, доказывающих повышение частоты сердечно-сосудистых осложнений при приеме силденафила у тысяч мужчин по сравнению с общей мужской популяцией в Англии [30]. Сходные, но менее масштабные исследования тадалафила [31] также не показали увеличения частоты инфарктов миокарда или смертей среди пациентов, получающих этот препарат, по сравнению с пациентами, получающими плацебо или с аналогичной по возрасту группой из общей популяции. Опубликованные данные FDA также показывают, что смертность среди мужчин, принимающих силденафил, была в пределах ожидаемых показателей для мужчин этого возраста [32]. Таким образом, несмотря на отдельные сообщения о развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимавших силденафил, тщательный анализ частоты подобных явлений среди пациентов, получающих силденафил, по сравнению с пациентами аналогичного возраста, у которых может развиваться ЭД, показывает, что силденафил не приводит к подобным явлениям. Хотя сексуальная активность в редких случаях может стать причиной развития инфарктов миокарда, абсолютное число подобных случаев мало [33]. Учитывая, что силденафил может позволить мужчине возобновить сексуальную активность, различные общества, например, Американский кардиологический колледж и Американская сердечная ассоциация создали рекомендации, касающиеся назначения силденафила кардиологическим больным [34]. В дополнение к противопоказаниям к назначению силденафила пациентам, принимающим нитраты (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат), эти общества и авторы Принстонских согласительных рекомендаций [35] полагают, что следует с осторожностью относиться к назначению силденафила пациентам с неста-

бильными сердечными заболеваниями. Следует отметить, что это весьма спорное предположение, особенно с учетом того, что пациенты с действительно нестабильными сердечными заболеваниями (например, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда и тяжелой сердечной недостаточностью) крайне редко обращаются к врачам с целью лечения сексуальных нарушений.

## Ингибиторы ФДЭ-5 и антигипертензивные препараты

В связи с тем, что ингибиторы ФДЭ-5 являются слабыми вазодилаторами, некоторые врачи опасаются назначать их пациентам, принимающим антигипертензивные препараты, из опасений развития гипотензии. Большинство исследований показали отсутствие или незначительное дополнительное снижение давления при назначении ингибиторов ФДЭ-5 в сочетании с антигипертензивными препаратами [20,31,36,37]. Препарат из группы  $\alpha$ -блокаторов доксазозин, принимавшийся совместно с ингибитором ФДЭ-5 силденафилом, приводил к ортостатической гипотензии лишь у небольшого числа больных, что потребовало отмены противопоказания к совместному приему данных препаратов в пределах 4 часов. Тадалафил не приводит к дополнительному снижению артериального давления при совместном приеме с амлодипином, но снижение давления отмечено при сочетании с блокаторами рецепторов к ангиотензину. Он также приводил к незначительным снижениям давления при приеме совместно с диуретиками,  $\beta$ -блокаторами и ингибиторами АПФ [38]. Небольшие снижения артериального давления также имели место при совместном приеме варденафила с различными антигипертензивными препаратами [37]. Таким образом, ингибиторы ФДЭ-5 могут приводить к небольшим снижениям артериального давления. Ингибиторы ФДЭ-5 эффективны в лечении ЭД у пациентов с артериальной гипертензией [20]. В целом не отмечается существенного увеличения частоты и выраженности побочных эффектов ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов, получающих антигипертензивные препараты по сравнению с теми, кто их не получает.

## Взаимодействие с нитратами

Органические нитраты, такие как нитроглицерин, являются донорами NO и повышают продукцию цГМФ. Ингибиторы ФДЭ-5 предотвращают распад цГМФ. При совместном приеме обоих препаратов возможно повышение уровня цГМФ, достаточное для развития существенной гипотензии у некоторых пациентов [39]. Вследствие этого **нитраты являются единственным противопоказанием к приему силденафила в США**. Некоторые случаи смертей пациентов, принимавших силденафил, были обусловлены одновременным приемом нитратов. Взаимодействие с нитратами также описано для тадалафила [40], и весьма вероятно, что противопоказание, касающееся приема нитратов, будет являться общим для всего класса ингибиторов ФДЭ в целом. Если пациент принял силденафил и у него развился эпизод за грудины болей, в согласительных рекомендациях Американского кардиологического колледжа и Амери-

канской сердечной ассоциации [34] указывается, что нитраты не могут применяться в течение 24 часов с момента приема силденафила для того, чтобы произошло выведение препарата из организма за период, равный шести периодам полувыведения. Новые предварительные данные предполагают, что взаимодействие с нитратами может исчезать через 4 часа после приема силденафила [41]. Не исключено, что возможность взаимодействия с нитратами будет более длительной при приеме тадалафила, так как длительность периода полувыведения данного препарата составляет 17,5 часов. В случае если пациент принял ингибитор ФДЭ-5, и у него развились загрудинные боли, существуют другие антиангинальные/антиишемические препараты, которые могут применяться взамен нитратов. Они включают  $\beta$ -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, кислород, ацетилсалициловую кислоту и морфин. Пациенты с инфарктом миокарда, принявшие ингибитор ФДЭ-5, могут получать обычное лечение (ацетилсалициловая кислота, тромболизис, чрескожные вмешательства) за исключением нитратов.

### Возможные показания для применения ингибиторов ФДЭ-5 в будущем

В двух исследованиях показано, что силденафил способен улучшать эндотелиальную функцию. В одном исследовании пациентов с диабетом [42] силденафил быстро улучшал сниженную дилатацию плечевой артерии. Кроме того, ежедневный прием силденафила в течение нескольких недель приводил к улучшению показателей расширения сосудов, что позволяет предполагать, что длительный прием может приводить к длительной протекции сосудов у пациентов с диабетом. В другом исследовании Katz et al. [43] показали, что пациенты с застойной сердечной недостаточностью имеют снижение степени расширения плечевой артерии после ее сдавления. Силденафил улучшал этот показатель, при этом эффект был дозозависимым.

ФДЭ-5 распространена в сосудах легких. Несколько исследований показали, что силденафил снижает легочное сосудистое сопротивление и давление в легочной артерии и улучшает сердечный выброс у пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией (имеющей место при склеродермии и других коллагенозах) [44–46,47]. Учитывая то, что легочная гипертензия плохо поддается лечению, появление новых препаратов воспринимается с энтузиазмом. Силденафил обладает дополнительным положительным действием на легочную гемодинамику при приеме его совместно с легочным вазодилататором илопростом или вдыханием NO. Масштабные мультицентровые исследования в настоящее время находятся на стадии планирования.

Последние исследования предполагают, что силденафил обладает дополнительными преимуществами, обеспечивающими улучшение ЭНД у пациентов с сердечной недостаточностью. Vocchi et al. [48] исследовали действие перорального силденафила у 23 пациентов с застойной сердечной недостаточностью (в большинстве случаев 2 и 3 класса) во время нагрузочных проб. Силденафил привел к снижению частоты сердечных сокращений и артери-

ального давления до и во время 6-минутного теста на тредмиле. Силденафил повышал максимальное потребление кислорода во время нагрузки и улучшал время выполнения упражнений с 12,3 до 13,7 минут ( $p=0,003$ ). В предварительном сообщении Lachmann et al. [49] описывают пациентов с сердечной недостаточностью, выполнявших нагрузку на велотренажере с максимальной интенсивностью. На следующий день им проводили катетеризацию правых отделов сердца. Силденафил улучшал эффективность работы, максимальное потребление кислорода и сердечный выброс на фоне упражнений. Он также снижал периферическое сопротивление во время отдыха и повышал ударный объем во время отдыха и при нагрузке. Эти данные в сочетании с данными Katz et al. [43], показывающими улучшение сосудистой функции при приеме силденафила, позволяют предполагать, что исследования долгосрочной эффективности силденафила или других ингибиторов ФДЭ-5 являются вполне обоснованными у пациентов с сердечной недостаточностью.

### Заключение

Эректильная дисфункция часто является следствием ЭНД. Курение, нарушения липидного обмена, диабет, гипертензия (те же факторы риска, что и для ИБС) также связаны с ЭД. ЭД может являться ранним признаком развития ИБС. Ингибиторы ФДЭ-5 позволяют эффективно лечить пациентов с ЭД, включая пациентов с атеросклерозом, ИБС и гипертензией. Не доказано, что ингибиторы ФДЭ-5 могут непосредственно приводить к сердечно-сосудистым осложнениям. Их не следует применять одновременно с нитратами. Они являются безопасными для большинства пациентов, получающих антигипертензивную терапию. Ингибиторы ФДЭ-5 первично создавались для лечения стенокардии, однако в процессе исследований силденафила у подобных больных улучшение эрекции, первично рассматривавшееся в качестве побочного эффекта, в итоге стало показанием к назначению препарата. По-видимому, мы прошли полный цикл, так как в настоящее время появился интерес к применению силденафила у кардиологических больных и особенно пациентов с сердечной недостаточностью и легочной гипертензией. Кроме этого, существуют и другие потенциальные сферы применения, так как силденафил восстанавливает эндотелиальную функцию и, возможно, обладает сосудодилататорным действием. Силденафил может назначаться на длительный прием пациентам с заболеваниями периферических сосудов и ИБС, а также в качестве нового антигипертензивного препарата.

### Примечание

С момента написания этой статьи варденафил был одобрен для применения в США. В связи с возможностью развития гипотензии  $\alpha$ -блокаторы и нитраты являются противопоказанием к его применению.

Реферат подготовлен В.В. Иремашвили по материалам статьи Robert A. Kloner, MD, PhD  
Erectile Dysfunction in the Cardiac Patient, Current Urology Reports 2003, 4: 466–471

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

PP-TD-RU-0366 27 June 2019