

Еректилната дисфункция и сърдечно-съдовите заболявания: ендотелната дисфункция като общ знаменател

Д-р Борислав Георгиев, д-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Еректилната дисфункция (ЕД) е общо състояние и прогнозата на проведените в тази област проучвания е, че честотата му ще нараства в бъдеще. Все повече данни свидетелстват в полза на тезата, че се касае за съдово заболяване, изявата на което може да се смята за белег на окултно сърдечно-съдово заболяване. Основният патологичен процес протича на нивото на ендотела и контролът на сърдечно-съдовите рискови фактори би могъл да бъде ключът към превенцията на ендотелната дисфункция. Голяма част от мъжете с установена сърдечно-съдова болест страдат от ЕД. Специфични препоръки за провеждане на терапията на ЕД при тези пациенти бяха изготвени от специализирана работна група. Стратификацията на сърдечно-съдовия риск е важна начална стъпка в терапията на тези пациенти. При пациентите с нисък сърдечно-съдов риск, повлияването на ЕД може да бъде сигурно и ефективно.

Еректилната дисфункция (ЕД) се дефинира като невъзможност да се постигне и да се задържи ерекция в степен, достатъчна за осъществяването на задоволителен сексуален контакт.¹ През 1995 г. бе установено, че в световен мащаб ЕД засяга повече от 152 милиона мъже. Очаква се броят им да нарасне до 322 милиона с нарастващото разпространение на болестта в развиващите се страни в Африка, Азия и Южна Америка.² Добре аргументирана е тенденцията за нарастването на честотата и тежестта на ЕД с възрастта: вероятността за наличие на ЕД е 3 пъти по-висока при мъже на възраст 70 години спрямо мъже на възраст 40 години.³ Повишената честота на рисковите фактори за ЕД (напр. хипертония, съдови болести и доброкачествена хипертрофия на простатата) в популацията на възрастните мъже е по-вероятната причина за асоциацията на честотата на заболяването с възрастта, отколкото възрастта сама по себе си. Една от най-големите трудности за много мъже е да приемат, че имат проблем. Срамът, асоцииран с ЕД, е причина голяма част от мъжете да не потърсят лекарска помощ. Сексуалното здраве е важен компонент от общото благосъстояние на човека. Много мъже с ЕД имат по-ниско самочувствие и се чувстват изолирани, тъй

като не могат да дискутират свободно тази чувствителна тема със своя доктор поради страх или притеснение. Доказано е негативното въздействие на ЕД върху качеството на живота⁴ и че успешното лечение на ЕД е свързано със значително подобрене на общото и емоционалното благосъстояние на индивида.⁵

Вероятното повишение на честотата на ЕД в световен мащаб и социалният страх, свързан с това състояние, представлява сериозно предизвикателство за здравната политика на всяка държава, която да разработи и имплементира мерки за повлияване на ЕД. Една от най-големите стъпки, постигнати в тази област, е осъзнаването на високата честота на заболяването сред мъжете със сърдечно-съдови заболявания. Подчертаването на тази зависимост между ЕД и сърдечно-съдовата болест не само би подпомогнало приемането на наличието на ЕД от мъжете, но би допринесло с нови възможности за повлияване на това заболяване чрез оценката на сърдечно-съдовия риск от страна на здравната система. Акцентът на тази статия е поставен върху зависимостта между пациента със сърдечно-съдово заболяване и ендотелната дисфункция; схематично са представени и терапевтичните стратегии за повлияване на ЕД при пациенти със сърдечно-съдови заболявания.

Психология и патофизиология на ендотелната дисфункция

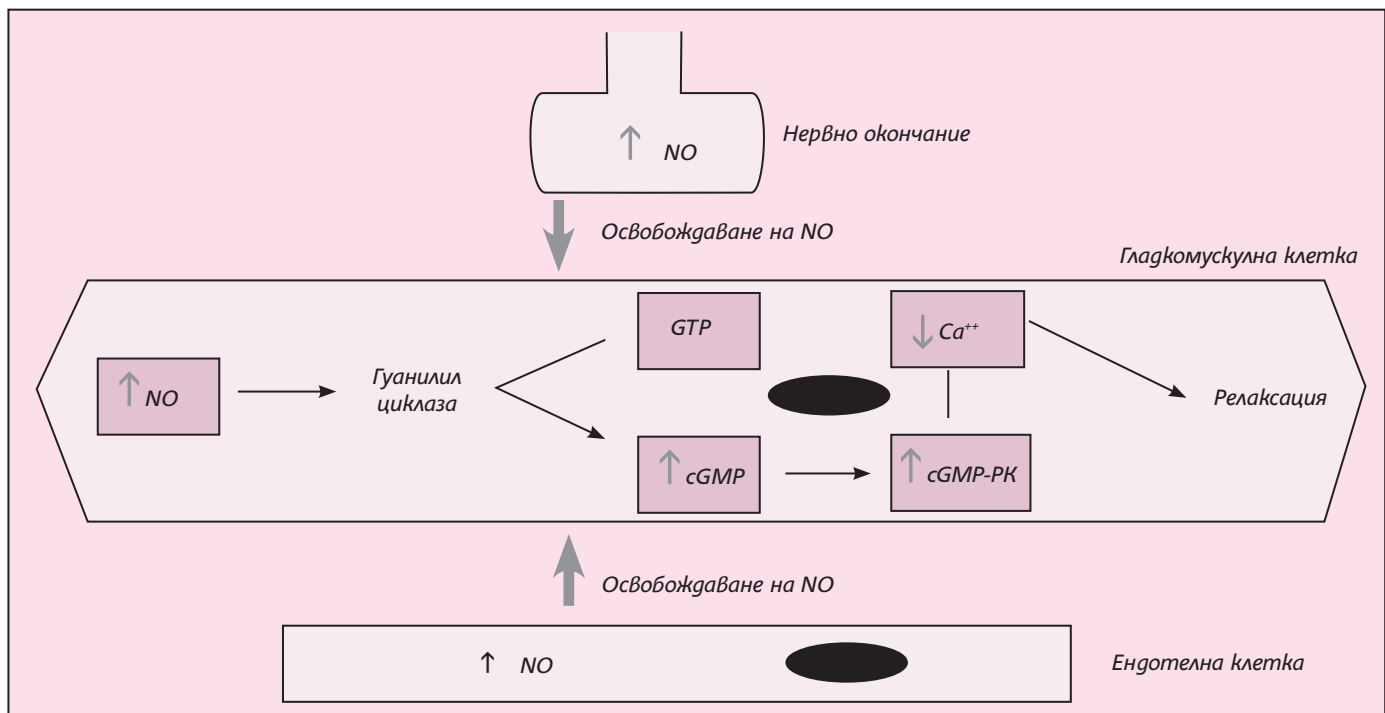
Ерекцията на пениса е нервно-мускулен процес, модулиран по пътя на психологични и хормонални фактори.⁶ Повишението на парасимпатиковата активност при сексуална стимулация води до освобождаване на невромедиатори от кавернозните нервни окончания и релаксиращи фактори от ендотелните клетки в пениса. В резултат на това настъпва релаксация на гладката мускулатура на артериите и артериолите, кръвоснабдяващи еректилната тъкан, и неколккратно повишение на кръвотока в пениса. В същото време се блокира венозният отток от пениса. Интракавернозното налягане в еректиралния пенис достига до около 100 mmHg. Гладкомускулната релаксация възниква в резултат от действието на освободения от ендотелните клетки и

нервните окончания на кавернозните тела азотен оксид. Азотният оксид активира разтворимата гуанилат-циклаза, която повишава вътреклетъчната концентрация на цикличен гуанозин-монофосфат (ГМФ). Цикличният ГМФ от своя страна активира специфична протеин-киназа, която на свой ред блокира калциевия инфлукс чрез инхибиция на калциевите каналчета. Това води до понижаване на калциевата концентрация в цитозола и релаксация на гладката мускулатура (фиг. 1). Следователно промени в основните нервно-вакуларни процеси или в модулиращите фактори, контролиращи тези процеси (психологични или хормонални), могат да бъдат възможните причини за настъпването на ЕД. Етиологически ЕД обикновено се класифицира като психологична, физиологична (неврогенна, хормонална, съдова, кавернозна, медикаментозно-индуцирана) или смесена. Към психологичните фактори се отнасят безпокойството, депресията и психо-социалния стрес. Трябва да бъде подчертано, че причината и ефектът са трудно установими и психо-сексуалната терапия често е стратегия на избор. По-чести етиологични фактори са физиологичните; добре документирани причини за развитие на ЕД са неврологичните разстройства като болест на Паркинсон, мултипла склероза и заболявания на гръбначния стълб.⁷ Освен това хормонални нарушения като хипогонадизъм и хиперпролактинемия са известни причинители на ЕД, а така също и локални процеси като карцином на простата и заболявания на пениса.

Ендотелната дисфункция и сърдечно-съдовата болест

Проучването MMAS (Massachusetts male aging study), изследващо голяма рандомизирана популация, потвърди, че ЕД е в сигнификантна корелация със съдовите заболявания като хипертония, сърдечно за-

боляване и диабет.³ Вероятността за развитие на пълна ЕД е 15% при пациентите на антихипертензивна терапия и 39% при пациентите със сърдечно заболяване. Тази вероятност нараства до 20% за мъжете-пушачи с хипертония и до 56% при мъжете-пушачи със сърдечно заболяване. Асоциацията между ЕД и хиперхолестеролемията също е документирана при група здрави мъже с оплаквания от ЕД, при повече от 60% от които е установена абнормно повишена концентрация на холестерола и при повече от 90% - наличие на артериално заболяване на пениса при доплерово ултразвуково изследване.⁸ Диабетът също е асоцииран с повишен риск от ЕД, с честота приблизително 50% (27.5-59%) в зависимост от възрастта и тежестта на заболяването. Други проучвания доказваха, че атеросклерозата е асоциирана с ЕД в 40% при мъжете на 50 и повече години.⁹ В скоро проведен анализ на Bortolotti et al. на данните от 4 проучвания, включващи 1476 мъже със сърдечно заболяване, миокарден инфаркт или след съдова хирургична интервенция,¹⁰ бе установена честота на ЕД 39-64% във всяка група пациенти. Смята се, че ЕД и съдовата болест са свързани на нивото на ендотела. Ендотелната дисфункция води до неспособност на гладката мускулатура на артериолите да се релаксира, възпрепятствайки по този начин вазодилатацията. При мъже с ЕД и диабет инфузията на L-аргинин, редуцията на артериалното налягане и тромбоцитната агрегация (маркери на ендотелната функция) са по-слабо изразени в сравнение с мъже с диабет без ЕД. Следователно ендотелният отговор е сигнификантно редуциран при мъже с диабет и ЕД,¹¹ възпрепятствайки адекватната артериолна вазодилатация. Подобни наблюдения са направени и при състояние на хиперхолестеролемия. Зайци са рандомизирани на богата на холестерол диета спрямо нормална диета (контроли) за 3-месечен период,



Фиг. 1. Механизми на релаксация на гладкомускулните клетки в корпус кавернозум. ГМФ - гуанозин монофосфат, ГТП - гуанозин-трифосфат, NO - азотен оксид, РК - протеинкиназа

след което са изследвани биопсични проби от кавернозната тъкан. Ултраморфологичното изследване установи нормална структура на гладко-мускулните клетки в контролната група и сигнификантни дегенеративни изменения на гладкомускулните клетки със загуба на междуклетъчни контакти в групата на богата на холестерол диета. Това проучване потвърждава, че нарушеният липиден метаболизъм е причина за настъпването на дегенеративни промени в гладкомускулните клетки на кавернозната тъкан и играе важна роля в развитието на еректилната дисфункция.¹² Тези промени водят не само до увреждане на ендотела (ставайки причина за ЕД), но стоят в основата и на атеросклерозата и коронарната артериална болест. Наличието на васкулогенна ЕД се смята за рисков фактор за наличието на окултно сърдечно-съдово заболяване.¹³ Pritzker¹⁴ прави преглед на резултатите от тестове на сърдечно-съдовия стрес, анализите на рисковите профили и ангиографиите на 50 мъже с безсимптомна ЕД с предполагаема съдова етиология на възраст 40-60 години. Множествени сърдечно-съдови рискови фактори се установяват при 80% от изследваните мъже и постепенното изследване на физическата активност се позитивира при 28 от изследваните 50 мъже. Коронарната ангиография при 20 от мъжете доказва засягане на левия ствол или тежка триклонова болест при 6, умерена двуклонова болест при 7 и сигнификантна еноклонова болест при 7. Друго, наскоро проведено проучване предложи тезата, че еректилната дисфункция корелира с тежестта на сърдечно-съдовата болест. Пациентите с исхемична болест, засягаща един съд на сърцето, постигат ерекция по-лесно в сравнение с пациентите с дву- и триклонова болест на сърцето.¹⁵ Фармакологичните мероприятия за контрол на тези съдови рискови фактори също са асоциирани с началото на ЕД. Еректилната дисфункция е основен страничен ефект на много антихипертензивни медикаменти (особено бета-блокери и тиазидните диуретици), което намалява съпричастността на пациента към терапията.¹⁶ Терапията със статини, рутинно препоръчвана за контрол на сърдечно-съдовата болест, е свързана с влошаване на еректилната функция.¹⁷ Асоциацията между терапията с АСЕ-инхибитори и ЕД е описана преди време в проучване, изследващо причините за импотентност при 101 мъже с хипертония, с честота 26%. 70% от пациентите с хипертония са били на терапия с АСЕ-инхибитор.¹⁸ 12 от мъжете в това проучване идентифицират медикаментозната терапия като причина и повече от 50% от изследваните мъже свързват началото на ЕД с терапията с АСЕ-инхибитор. Терапията на ЕД остава основно под контрола на уролога, психолога и общо-практикуващия лекар. Асоциацията между ЕД и съдовата болест обаче налага включването и на други специалисти, включително кардиолози, в комплексното повлияване на ЕД. Princeton Consensus Panel (1999), експертна консултативна група, включваща кардиолози, уролози, фармаколози и психиатри, направи оценка на наличните към момента научни данни за сексуалната активност и свързаните с нея рискове при пациентите със сърдечни заболявания.¹⁹

Терапия на ЕД при пациенти със сърдечно-съдово заболяване

Целесъобразността и ефективността на новите перорални терапевтични средства за лечение на ЕД доведоха до повишен интерес към терапията. С употребата на тези нови перорални медикаменти идва и въпросът за рисковете, свързани със сексуалната активност, при пациентите със сърдечно-съдово заболяване,²⁰⁻²² така че общо-практикуващите лекари с неохота предписват тези медикаменти при пациентите с повишен сърдечно-съдов риск.²³

Обосноваността на тези препоръки се определя от принципа, че сексуалната активност носи малък, но съществуващ риск от сърдечно-съдов инцидент за пациентите със сърдечно-съдово заболяване по време или непосредствено след сексуалния акт.

Основният едногодишен риск за настъпването на миокарден инфаркт е 1% за 50-годишен здрав мъж. След сексуална активност този риск нараства до 1.01% при здрав мъж, но нараства до 1.1% при мъже с предходно документирана коронарна артериална болест.²³ Освен това абсолютният риск за настъпването на сърдечен инцидент при здрав мъж по време на нормална ежедневна активност е 1:1 000 000. Този риск се повишава до 2:1 000 000 непосредствено след сексуална активност и се загързва така за период от 2 часа. Рискът е повишен 10 пъти при мъже с коронарна артериална болест, което съответства на 20:1 000 000.²⁴ Следователно малък, но определен риск съществува за пациентите с анамнеза за сърдечно-съдово заболяване, които поддържат сексуално-активен живот.

По време на сексуален акт средната максимална сърдечна честота е 120-130 уд./мин., а систолното артериално налягане се повишава до 150-180 mmHg. Тези пикови стойности се загържат само за 3-5 минути в хода на общата продължителност от 5-15 минути за сексуалния акт² и се равняват на 5-6 метаболически еквивалента или 4 минути на тредмил по протокола на Bruce (степен 10%, 2.7 km/h).

За да възстановят сексуалната си активност, пациентите трябва да могат да поддържат физиологичните изисквания на организма без симптоми от страна на сърдечно-съдовата система. Препоръките на Princeton стратифицират пациентите в сърдечно-съдови рискови групи в зависимост от сърдечно-съдовата симптоматика и физиологичните резерви (табл. 1).²⁶ В групата на нисък риск са отнесени пациентите, за които сексуалната активност не представлява сигнификантен сърдечно-съдов рисков фактор и които отговарят на изискванията за физиологичните резерви, позволяващи възстановяване на сексуалната активност. В групата с висок риск се включват пациентите, при които сърдечно-съдовите симптоми ограничават активността на пациента до степен, при която са необходими допълнителни изследвания на сърдечно-съдовата система. Сексуалната активност при тези пациенти трябва да бъде преустановена до пълно изясняване на техния сърдечно-съдов статус, повлияването и стабилизирането му. В групата с междинен риск попадат пациентите до изясняване на статуса си и преминаване в групата с нисък или висок риск. Тези

Степен на риска	Сърдечно-съдов статус	Терапевтични препоръки за общо-практикуващия лекар
Нисък риск	<ul style="list-style-type: none"> • Без симптоми, <3 големи рисков фактори за ИБС, с изключение на пол и възраст • Контролирана хипертония • Умерена стабилна ангина • Успешна коронарна реваскуларизация • Клапно заболяване с умерена тежест • ЛКД/ЗСН (NYHA клас I) 	<ul style="list-style-type: none"> • Първична помощ • Преглед на първичните стратегии с пациента и партньора му (когато е възможно)
Междинен риск	<ul style="list-style-type: none"> • >3 големи рисков фактори за ИБС, с изключение на пол и възраст • Умерена стабилна ангина • Пресен миокарден инфаркт или сърдечно-съдов инцидент (<6 седмици) • ЛКД/ЗСН (NYHA клас II) • Сърдечен шум с неясна генеза 	<ul style="list-style-type: none"> • Провеждане на специфични изследвания (например тредмил-тест с натоварване за ангина, ехокардиография за шумове) • Категоризиране на пациента в групата с нисък или висок риск в зависимост от резултатите от изследванията
Висок риск	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабилна или рефрактерна ангина • Неконтролирана хипертония (САН >180 mmHg) • ЗСН (NYHA клас III, IV) • Пресен миокарден инфаркт или сърдечно-съдов инцидент (<2 седмици) • Високо-рискова аритмия • Хипертрофична обструктивна и други кардиомиопатии • Клапно заболяване с умерена/изразена тежест 	<ul style="list-style-type: none"> • Специализирано кардиологично изследване и лечение • Отсрочване на лечението на еректилната дисфункция до завършване на кардиологичното изследване или стабилизиране на сърдечно-съдовия статус
По Jackson and colleagues. ²⁷ ИБС, коронарна артериална болест; ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ЛКД, левокамерна дисфункция; NYHA, New York Heart Association; САН, систолно артериално налягане		

Табл. 1. Препоръки за терапия на еректилната дисфункция, базирани върху степенната оценка на сърдечно-съдовия риск

препоръки включват клинически полезни методи за оценка на сърдечния риск, асоцииран със сексуалната активност и за лечение на сексуалната дисфункция при пациентите с известни сърдечно-съдови рискови фактори или заболявания.

Sildenafil (Viagra®) – златен стандарт в терапията на еректилната дисфункция

Силденафил е първият фосфодиестеразен инхибитор за перорално лечение на еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява нарушената еректилна функция чрез увеличаване на кръвотока към пениса. Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията, включва освобождаване на азотен оксиг (NO) в кавернозните тела по време на сексуална стимулация. След това NO активира ензима гуанилат-циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ), а това от своя страна - до релаксация на гладката мускулатура на кавернозните тела и приток на кръв към тях.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на фосфодиестераза (ФДЕ) тип 5. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксацията ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитния път NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 води до повишени нива на цГМФ в кавернозните тела. Следователно, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Заключение

Еректилната дисфункция е често състояние, за-сгащо изключително мъже с подлежаща съдова бо-

лест. Нежеланието на мъжете да обсъждат тази чувствителна тема води до влошаване на качеството им на живот, а също така пречи на ранното откриване на сърдечно-съдова болест, което води до повишение на заболяемостта и смъртността. Ендотелната дисфункция вероятно е връзката между тези състояния и повишената осъзнатост по отношение на тази асоциация би трябвало да окуражи мъжете да споделят за своя проблем на лекуващия лекар. Препоръките Princeton са насочени към повлияването на ЕД при мъже с установено сърдечно-съдово заболяване. Тези препоръки се базират на инициална стратификация, при което става възможна идентификацията на пациентите с междинен и висок риск и контрола на сърдечно-съдовия им статус. Контролът на сърдечно-съдовото заболяване е с приоритет над терапията на еректилната дисфункция при пациентите от групите с междинен и висок риск. Терапията на еректилната дисфункция при пациентите с нисък риск е сигурна и ефективна.

Книгопис

1. Anon. Impotence. NIH Consensus Statement 1992;10(4):1-33.
2. Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999;84:50-6.
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994;151:54-61.
4. Jonler M, Moon T, Brannan W, et al. The effect of age, ethnicity and geographical location on impotence and quality of life. *Br J Urol* 1995;75:651-5.
5. Willke RJ, Glick HA, McCarron TJ, et al. Quality of life effects of alprostadil therapy for erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 157:2124-8.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.