

Еректилната дисфункция – предиктор за сърдечно-съдова болест или еквивалент на коронарна болест на сърцето

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Еректилната дисфункция (ЕД) се дефинира като невъзможност да се постигне и задържи ерекция в степен, достатъчна за осъществяването на задоволителен сексуален контакт¹. Установена е тенденция за нарастването на честотата и тежестта на ЕД с възрастта: вероятността за наличие на ЕД е три пъти по-висока при мъже на възраст 70 години спрямо мъже на възраст 40 години². 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. Доказано е негативното въздействие на ЕД върху качеството на живота³ и че успешното ѝ лечение е свързано със значително подобрение на общото и емоционалното благосъстояние на индивида⁴.

От етиологична гледна точка ЕД обикновено се класифицира като психологична, физиологична (неврогенна, хормонална, съдова, кавернозна, медикаментозно-индуцирана) или смесена. Към психологичните фактори се отнасят безпокойството, депресията и психо-социалният 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 заболявания като болест на Паркинсон, мултипла склероза и заболявания на гръбначния стълб⁵. 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.

ЕД най-често е резултат от комплексното взаимодействие между съдови, неврологични и хормонални фактори⁶. Достигането и поддържането на ерекцията

изисква адекватен артериален кръвоток и блокиране на венозния отток. Следователно заболяванията, засягащи функцията на артериалната и венозната система, повлияват негативно и ЕД.

Нормална еректилна функция

При отсъствие на сексуална стимулация пенисът е в отпуснато състояние, определящо се от базалния симпатиков тонус, контролиран от интеромедиолатералното ядро в гръбначния мозък⁷. Симпатиковата стимулация на пениса се осъществява по няколко механизма, включващи симпатиковите ганглии, инервиращи и сърцето, и съдовата система. Симпатиковият тонус се поддържа чрез освобождаване на норадреналин от адренергичните нервни влакна, при което настъпва тонична контракция на кавернозната и съдовата гладка мускулатура, определяща отпуснатото състояние на пениса⁷. Норадреналинът инхибира и освобождаването на NO, инхибирайки допълнително механизма на ерекцията.

Сексуалната стимулация води до повишение на парасимпатиковата активност, която превалява над базалния симпатиков тонус⁷. Ерекцията се дължи на релаксацията на кавернозните тела, медирана чрез повишеното интрацелуларно ниво на цикличния гуанозин-монофосфат (цГМФ) или цикличния аденозин-монофосфат (цАМФ) или чрез инхибиция на тяхната деградация. Повишеният парасимпатиков тонус води до понижено освобождаване на норадреналин и повишено освобождаване на ацетилхолин; в резултат на това се повишава активността на NO-синтазата, която освобождава NO от ендотелните клетки и неадренергичните, нехолинергичните неврони⁸. Повишеното ниво на NO стимулира гуанилат-циклазата, в резултат на което се повишава интрацелуларната концентрация на цГМФ⁷.

Цикличният ГМФ от своя страна активира специфична протеин-киназа, която на свой ред блокира калциевия инфлукс чрез инхибиция на калциевите каналчета. Повишеното интрацелуларно ниво на цГМФ води до понижаване на интрацелуларната концентрация на калциевите йони и релаксация на гладката мускулатура на кавернозните тела, активна дилатация на артериите, артериолите и синусоидите на пениса, засилване на артериалния ток и пасивна компресия на венозния отток⁸⁻¹⁰. Интракавернозно налягане в еректирания пенис достига до около 100 mmHg.

Преустановяването на сексуалната стимулация води до възстановяване на симпатиковия тонус и разграждане на цГМФ, основно от фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ-5) в трабекуларната гладка мускулатура⁹.

Азотният оксид (NO) е основният невромедиатор, освобождаван от невроните, инервиращи кавернозните тела, и основен вазорелаксиращ медиатор, освобождаван от ендотела. NO има вазодилатиращо действие, което води до релаксация на гладката мускулатура на артериите и артериолите, кръвоснабдяващи еректилната тъкан, и повишение на кръвотока в пениса. Следователно NO е ключов медиатор на ерекцията на пениса¹¹.

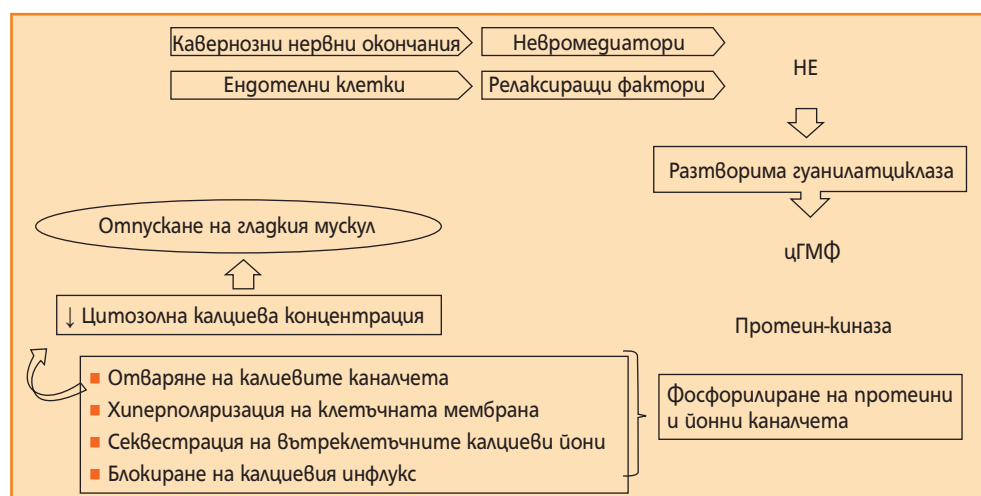
NO се синтезира от синтазата на NO от аминокиселината L-аргинин. Механизмът на действие на NO на молекулно ниво е следният: NO постъпва в гладкомускулните клетки на кавернозното тяло и активира разтворимата гуанилатциклаза, образува се цикличен гуанозин-монофосфат (цГМФ), който чрез каскада от събития понижаване интрацелуларното ниво на калциевите йони и води до релаксация на гладкомускулните клетки на съдовете (фиг. 1). Ясно е, че съдовият ендотел на пениса играе ключова роля в модулирането на съдовия тонус и кръвотока в пениса. Нарушенията на невромускулните механизми на ерекцията вероятно възникват в отговор на ЕД.

Връзка между сърдечно-съдовите рискови фактори и еректилната дисфункция

Все повече данни показват, че ЕД има съдова генеза в преобладаващата част от случаите. Обичайните рискови фактори за атеросклероза често се откриват и при пациенти с ЕД и тежестта на ЕД е свързана с броя и тежестта на самите рискови фактори^{2, 12}. При пациенти със съдови заболявания, като коронарна болест на сърцето, диабет, мозъчно-съдова болест и хипертония, често се наблюдава и абнормна еректилна функция. ЕД и съдовите заболявания споделят и общи патогенетични механизми – засягане на пътя на NO, което води до увреждане на ендотел-зависимата вазодилатация (ранна фаза) и структурни съдови нарушения (късна фаза)¹³⁻¹⁵.

Известна е връзката между сърдечно-съдовата болест и ЕД¹⁶. Рискови фактори за развитие на сърдечно-съдово заболяване са захарен диабет, затлъстяване, липса на физическа активност, хиперлипидемия, тютюнопушене и хипертония. Относителното значение на тези рискови фактори за развитието на ЕД често е трудно за оценка, тъй като много пациенти с ЕД и сърдечно-съдова болест имат повече от един рисков фактор. Друг важен въпрос е ефектът на самата сърдечно-съдова болест върху еректилната функция. Възрастта, хипертонията, диабетът, тютюнопушенето и анамнезата за миокарден инфаркт не повишават сигнификантно риска за настъпване на ЕД; наличието на тежка застойна сърдечна недостатъчност обаче повишава този риск¹⁷.

Асоциацията между сърдечно-съдовата болест и ЕД е причина някои изследователи да насочат вниманието си към новопоявата на ЕД като предиктор за развитието на сърдечно-съдово заболяване. Потвърдена е зависимостта между ЕД и наличието на сърдечно-съдова болест, а така също и корелацията меж-



Фиг. 1. Физиологичен механизъм на ерекцията на пениса и ролята на NO

ду нейната тежест и броя на коронарните артерии, широко засегнати от атеросклеротичния процес¹⁸.

Ендотелна дисфункция и сърдечно-съдова болест

Ендотелна дисфункция и сърдечно-съдови рискови фактори

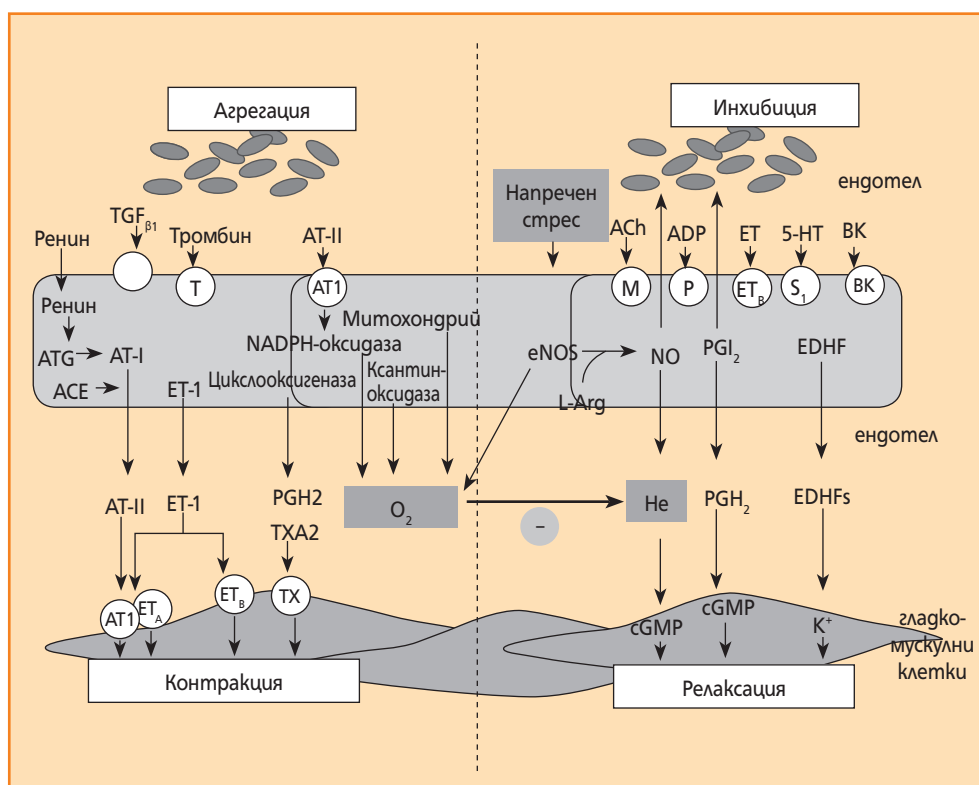
Ендотелът играе водеща роля в сърдечно-съдовата хомеостаза чрез регулиране на сърдечната функция и вазомоторния тонус, за адаптиране на пропускливостта на кръвоносните съдове, както и за запазване на кръвта течлива (фиг. 2). Ендотелната дисфункция е дефицит в съдоразширяващия отговор към различни стимули. Цялостната оценка на ендотелната функция изисква да се възприема ендотела като интегрирана система не само в периферните съдове, но и в централното кръвообращение, включително и в миокарда (капилярен и ендокарден) и белодробната съдова мрежа.

Когато се разглежда като самостоятелна система, интегрирана в други органи и системи на тялото, ендотелът представлява първата зона на контакт между циркулиращия кръвен поток и съседните тъкани. В присъствието на сърдечно-съдови рискови фактори като диабет, дислипидемия и хипертония,

окислително-редукционният дисбаланс предизвиква оксидативен стрес, който причинява ендотелна дисфункция дори и при липса на увреждане на крайния орган. Затлъстяването, самостоятелно или като компонент на метаболитния синдром, се свързва с изразена ендотелна дисфункция, за която е доказано, че е свързана с повишена активност на про-инфламаторни цитокини.

Ендотелна дисфункция и сърдечно-съдова болест

Атеросклеротичният процес започва през детството, преминава през дълга асимптоматична фаза и се изяснява клинично в средна възраст. Ендотелната дисфункция е първата стъпка от атеросклеротичния процес. Тя се характеризира с понижена бионаличност на вазодилататори, особено NO, и с преобладаване на вазоконстриктори (фиг. 2). Този дисбаланс води до нарушение на ендотел-зависимата вазодилатация – ключов признак на ендотелната дисфункция. В тази ранна фаза съдовите образни изследвания често показват нормална анатомия на съдовата стена, което потвърждава, че ендотелната дисфункция предшества макроскопските съдови увреждания. Следва предклинична фаза, по време на която се образува плака. Поради компенсаторно разширение на съда, известно като фе-



Фиг. 2. Азотен оксид (NO) и групи произлизаци от ендотела фактори и тяхната роля в съдовата хомеостаза.

TGF: трансформиращ растежен фактор; AT: ангиотензин; ATG: ангиотензиноген; ET: ендотелин; ACE: ангиотензин-конвертиращ ензим; TX: тромбосан; PG: простагландин; NADPH: никотинамидадениндинуклеотидфосфат; eNOS: ендотелна NO-синтаза; L-Arg: L-аргинин; ACh: ацетилхолин; ADP: аденозин-дифосфат; cGMP: цикличен гуанозин-монофосфат; EDHF: ендотелин произлизащ хиперполяризиращ фактор; 5-HT: серотонин; BK: брадикинин.

номен на Глагов¹⁹, ранната плака не проминава в лумена на артерията. Нарастващата плака не причинява ограничение на кръвотока и обструкция, но може да бъде причина за остър сърдечно-съдов инцидент при пациенти с предиспозиция²⁰.

Позитивното ремоделиране продължава до достигане на обструкция на лумена около 40%. От този момент нататък нарастването на плаката стеснява лумена на артерията и това е началото на късната фаза на атеросклерозата. Тази етап се характеризира с обструктивни съдови промени, които водят до симптоматична съдова болест. Ендотелната дисфункция все още е важен фактор на болестта, който допринася за генезата на миокардна исхемия и остри коронарни синдроми чрез промени в състава на плаката, които могат да повлияят на нейната стабилност²¹.

Степента и скоростта на развитието на атеросклеротичния процес е резултат от комплексното взаимодействие на множество генетични, биохимични, механични фактори и фактори на околната среда. Рисковият профил на пациента е от ключово значение за патогенезата на ендотелната дисфункция. Поранни проучвания показаха, че степента на ендотелната дисфункция е свързана с броя на традиционните рискови фактори, независимо от метода, използван за изследване на ендотелния статус и съдовата мрежа (коронарна или периферна циркулация)^{22, 23}. Нарушението на ендотел-зависимата дилатация е предиктор на дългосрочния риск за настъпване на коронарни инциденти^{24, 25} при пациенти с/без обструктивна коронарна болест на сърцето. Терапията на рисковите фактори и съдовите нарушения, асоциирани с ендотелна дисфункция (хипертония, хиперхолестеролемия, затлъстяване), подобрява дългосрочната прогноза. Това вероятно се дължи на стабилизация на необструктивните атеросклеротични плаки и подобряване на ендотел-вазомоторния отговор^{21, 26-29}. Тези наблюдения потвърждават тезата за „обратимостта“ на атеросклеротичните функционални промени чрез специфични интервенции, повлияващи ендотелната дисфункция. Дали този потенциално оздравителен ефект на ендотела е ограничен до или е по-изразен през ранната фаза на атеросклерозата, е въпрос, който не е получил своя отговор. Следователно ключов фактор за превенцията на сърдечно-съдовите инциденти е ранната диагностика на ендотелната дисфункция с помощта на неинвазивни тестове при лица с повишен риск и терапията на рисковите фактори в комбинация с промени в начина на живот.

Ендотелна дисфункция и еректилна дисфункция

Ендотелната дисфункция е ключова находка при пациентите с ЕД, особено в ранната фаза на заболя-

ването. В късната фаза се установяват и много други фактори, като нарушение на артериалния кръвоток на *a. hypogastrica* и *a. pudenda int.*, кавернозна фиброза и хипоксия, които допринасят за генезата и поддържането на сексуалната дисфункция¹³. Няколко публикации посочват данни за връзката между ендотелната дисфункция (оценена чрез циркулаторните маркери и/или кръвоток-медираната дилатация) и ЕД (табл. 1). В три от тях се открива добро описание на концепцията за ендотелната дисфункция като ранен системен маркер на атеросклерозата. Vocchio et al.³⁰ сравняват циркулаторните маркери за ендотелната клетъчна активация (съдово-клетъчна адхезионна молекула 1 [VCAM-1], разтворима интрацелуларна адхезионна молекула 2 [sICAM-1], ендотелин-1 [ET-1], Р-селектин) при 45 пациенти с ЕД без сърдечно-съдови рискови фактори (група 1), при 45 пациенти с ЕД и сърдечно-съдови рискови фактори (група 2) и в контролна група от 25 здрави лица. Пациентите с ЕД и рискови фактори са диференцирани допълнително в две подгрупи – ЕД с диабет (група 3) и ЕД с хипертония (група 4). Доплеровото изследване на пениса е негативно в група 1 и позитивно в групи 2 и 3. Ендотелната клетъчна активация е сигнификантно по-висока в група 1 в сравнение с контролната група ($p < 0.01$). Не са установени разлики между групите с ЕД. ET-1 е най-добрият независим предиктор на ЕД, което показва, че биохимичното изследване на ендотелната функция е показателно в ранните етапи на заболяването, независимо от обичайните рискови фактори и структурното заболяване на сърцето. Kaiser et al.³¹ изследват ендотел-зависимата и ендотел-независимата вазодилатация при 30 относително млади лица (възраст 46 ± 2 години) с вазогенна еректилна дисфункция (пикова систолна скорост при Доплеров тест на пенилните артерии < 35 cm/s), но без рискови фактори или сърдечна болест (при измерване на дебелината интима-медия на каротидните артерии, коронарната калцификация и скоростта на аортната пулсова вълна) в сравнение с 27 лица без ЕД. Изходните характеристики на лицата от двете групи са сходни. Кръвоток-медираната дилатация на брахиалната артерия (1.3% vs 2.4%; $p = 0.0014$) и вазодилатацията, индуцирана от нитроглицерин (13% vs 17%; $p < 0.05$), е сигнификантно по-ниска в групата на ЕД в сравнение с групата без ЕД, което говори за генерализирана периферна съдова болест. Elesber et al.³² изследват коронарната ендотелна функция при 56 мъже със suspectна коронарна болест на сърцето и нормална коронарна ангиограма. Пациентите са разпределени в две групи според нормалния ($n = 24$) или абнормния дилататорен отговор ($n = 32$) към интракоронарна инфузия на ацетилхолин в макро- и микроциркулацията. Пациентите с ендотелна дисфунк-

ция имат сигнификантно нарушение на сексуалната функция по въпросника International Index of Erectile Function 5 (IIEF-5) (средна стойност 17, обхват 9.5–22.5 vs средна стойност 22.5, обхват 19–24; $p=0.008$) и по-високо плазмено ниво на ADMA (0.45 ± 0.07 vs 0.50 ± 0.06 ; $p=0.017$) в сравнение с мъжете с нормална ендотелна функция. Ендотелната функция е в корелация с оценката на еректилната функция по въпросника след ажустиране за множество променливи. Това проучване показва за първи път асоциацията между коронарната ендотелна дисфункция и повишеното разпространение на ЕД при мъже без ангиографски сигнификантна коронарна артериална болест. Повишеното плазмено ниво на ADMA вероятно е потенциален механизъм на ендотелната дисфункция при тези пациенти.

Тези резултати потвърждават ролята на ендотелната дисфункция като ранно съдово нарушение при еректилна дисфункция. Съдовото нарушение е установимо както в периферната, така и в коронарната циркулация, и може да засегне и ендотел-независимия път, което говори за генерализирано съдово гладкомускулно нарушение. Рисковият профил на пациента не е единственият определящ фактор за ендотелната дисфункция.

Нискостепенното субклинично възпаление е допълнителен рисков фактор, повлияващ ендотелната функция във всички етапи на атеросклеротичния процес. Vlachopoulos et al. активно проучват зависимостта между възпалението, метаболитния синдром, ЕД и коронарната болест на сърцето³³. Те изследват широк спектър от възпалителни маркери (hsCRP, интерлевкин 6 [IL-6], интерлевкин 1 β [IL-1 β] и тумор-некротичен фактор α [TNF- α]) и протромботични маркери (фактор на фон Вилебранд [vWF], инхибитор тип 1 на плазминогеновия активатор [PAI-1], тъканен плазминогенен активатор [tPA] и фибриноген) при пациентите с ЕД и коронарна болест на сърцето³⁴. Изследователите установяват, че тези маркери и медиатори са сигнификантно повишени при пациенти с ЕД, независимо от наличието на коронарна болест, което показва, че ЕД допълнително активира възпалението и протромботичните процеси. Не са открити разлики по отношение на активацията на тези медиатори между мъжете, които имат само ЕД или само коронарна болест, което говори за наличие на „възпалителна еквивалентност“ между ЕД и коронарната болест. Ако тези резултати бъдат потвърдени, те ще подкрепят допълнително концепцията за ЕД като „еквивалент на коронарната болест“³⁵. С други думи, асимптоматичен мъж на средна възраст с ЕД и без сърдечно-съдова болест трябва да се разглежда като имащ 10-годишен сърдечно-съдов риск >20% по Фрамингамската система. В този случай трябва да се планира разширена диагностична и агресивна тера-

Маркери	Действие
ADMA	Ендогенен компетитивен антагонист на NO-синтаза
sVCAM-1, sICAM-1, P-селектин, vWF, tPA, PAI-1	Маркери на степента на ендотелна клетъчна активация (ендотелно увреждане)
Ендотелин-1	Ендогенен вазоконстриктор
Циркулаторни ендотелни прогениторни клетки	Поддържане и регенерация на ендотела
hsCRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α	Маркери на възпалението, медиатори на образуването на лезии

Табл. 1. Циркулиращи маркери на ендотелната дисфункция при пациенти с еректилна дисфункция
ADMA – асиметричен диметил-L-аргинин; sVCAM – разтворима съдово-клетъчна адхезионна молекула; sICAM – разтворима вътреклетъчна адхезионна молекула; hsCRP – високочувствителен C-реактивен протеин; IL-6 – интерлевкин 6; IL-1 β – интерлевкин 1 β ; TNF- α – тумор-некротичен фактор α ; vWF – фактор на von Willebrand; tPA – тъканен плазминогенов активатор; PAI-1 – инхибитор 1 на плазминогеновия активатор

певтична интервенция. Алгоритъмът показва целта, която трябва да бъде изследвана (напр. обструктивна или необструктивна коронарна болест), с какъв тест (напр. директно измерване на коронарния резерв или сурогатен тест)^{36, 37}.

Обратимо заболяване ли е ЕД?

Терапията на рисковите фактори, обичайно асоциирани с ЕД, може да доведе до подобрене или обратно развитие на сексуалната дисфункция, вероятно чрез благоприятните ефекти върху вазомоториката на ендотела. Esposito et al. съобщават, че промените в начина на живот, включително промяната на хранителния режим и физическата активност, подобряват или водят до обратно развитие на ендотелната дисфункция при мъже със затлъстяване при двугодишно проследяване³⁸. Спирането на тютюнопушенето³⁹ и оптималният гликемичен контрол⁴⁰ са асоциирани с подобрене на сексуалната функция. Малко проучване изследва ефектите на холестерол-понижаващата терапия с аторвастатин при млади мъже с ниво на LDL-холестерола >3.1 mmol/L като единствен рисков фактор. Понижението на нивото на LDL-холестерола подобрява или нормализира сексуалната функция при осем от девет мъже и потвърждава, че колкото по-рано бъде започната терапията на рисковите фактори, толкова по-голям е отговорът на пациентите към терапията. При тези пациенти благоприятният ефект на статините може да се дължи и на противовъзпалителните и антипротромботичните им качества, а не само на холестерол-понижаващия им ефект – плейотропните ефекти на статините може да допринасят значително за възстановяването на ендотелната функция⁴¹. Медикаменти, които оказват ефект върху сексуалната функция, като бета-блокери, диуретици и антидепресанти, трябва да бъдат за-

местени с други и сексуалната функция на пациентите да бъде проследявана на няколко седмици.

Ендотелната дисфункция, ЕД и сърдечно-съдовата болест

Проучването MMAS (Massachusetts male aging study), изследващо голяма рандомизирана популация, потвърди, че ЕД е в сигнификантна корелация със сърдечно-съдовите заболявания и диабета². 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 изследване⁴³. 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 доказаха, че атеросклерозата е асоциирана с ЕД в 40% при мъжете на 50 и повече години⁴³. Анализ на Bortolotti et al. на данните от четири проучвания, включващи 1476 мъже със сърдечно заболяване, миокарден инфаркт или след съдова хирургична интервенция¹², установи честота на ЕД 39–64% във всяка група пациенти. Смята се, че и ЕД, и съдовата болест са свързани с нарушения в ендотелната активност. Ендотелната дисфункция води до неспособност на гладката мускулатура на артериолите да релаксира, възпрепятствайки по този начин вазодилатацията. При мъже с ЕД и диабет инфузията на L-аргинин, редуцирания 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 ЕД⁴⁴, 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 тримесечен период, след което са изследвани биопсични проби от кавернозната тъкан. Ултраморфологичното изследване установи нормална структура на гладкомускулните 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 настъп-

ването на дегенеративни промени в гладкомускулните клетки на кавернозната тъкан и играе важна роля в развитието на еректилната дисфункция⁴⁵. Тези промени водят не само до увреждане на ендотела (ставайки причина за ЕД), но стоят в основата и на атеросклерозата и коронарната болест на сърцето. Наличието на съдово-обусловена ЕД се смята за рисков фактор за наличието на окултно сърдечно-съдово заболяване⁴⁶. Pritzker⁴⁷ 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 ствола на лявата коронарна артерия или тежка триклонова болест при 6, умерена двуклонова болест при 7 и сигнификантна едноклонова болест при 7. Друго 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 сърцето²⁶. Фармакологичните мероприятия за контрол на тези съдови рискови фактори също са асоциирани с началото на ЕД. ЕД е основен страничен ефект на много антихипертензивни медикаменти (особено бета-блокери и тиазидните диуретици), което намалява съпричастността на пациента към терапията⁴⁸. Терапията с някои статини, рутинно препоръчвана за контрол на сърдечно-съдовата болест, е свързана с влошаване на еректилната функция⁴⁹. 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-инхибитор⁵⁰. 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 общопрактикуващия 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 заболявания⁵¹.

Еректилна дисфункция – алармиращ симптом за сърдечно-съдова болест

Смята се, че ЕД представлява „върхът на айсберга“ на системно съдово заболяване, евентуално прогресиращо до тежък сърдечно-съдов инцидент⁵². Следователно ЕД може да се приеме като алармиращ признак за сърдечно-съдова болест – коронарна болест на сърцето или инсулт, водещи причини за заболяемост и смъртност в индустриализираните страни. Основното предимство на ЕД като алармиращ признак е, че, за разлика от другите рискови фактори, е лесно установима, засяга качеството на живот и поне част от мъжете, които страдат от това заболяване, търсят лекарска помощ, което позволява модифициране на рисковите им фактори.

Рисковите фактори, патологичните механизми и прогресията на болестта се припокриват в значителна степен за ЕД и сърдечно-съдовата болест. Обичаен подлежащ механизъм е ендотелната дисфункция, която се измерва като степен на нарушение на вазодилатацията и има прогностична стойност по отношение на риска за развитие на сърдечно-съдов инцидент.

Причината, поради която ЕД може да се изяви клинично преди други признаци на сърдечно-съдовата болест, е, че диаметърът на артериите на пениса е по-малък (1–2 mm) от диаметъра на коронарните (3–4 mm) или каротидните артерии (5–7 mm) и че относителният процентен състав на ендотелната и гладкомускулната тъкан е по-висок в артериите на пениса, което означава, че симптомите на атеросклерозата ще се проявят по-рано в пениса⁵². Плака, която предизвиква стеноза само 30–40% от диаметъра на артерия на пениса, е достатъчна, за да предизвика ЕД, блокирайки кръвотока в артерията.

Няколко проучвания показваха, че оценката на сърдечно-съдовата функция при мъже с ЕД позволява ранна диагностика на сърдечно-съдовата болест. Montorsi показа, че ЕД се представя преди симптомите на коронарната болест на сърцето при 67% от мъжете, средно с три години. Друго проучване показва, че 45% от мъжете с ЕД имат недиагностицирана хиперлипидемия, 5% имат недиагностициран диабет и 7% – недиагностицирана хипертония⁴².

Това оправдава изследването на пациентите с ЕД за други сърдечно-съдови рискови фактори, симптоми на „окултна“ сърдечно-съдова болест и може да предотврати значително сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. Следователно крайната цел е не лечение на еректилните проблеми, а диагностициране и агресивна терапия на всеки открит сърдечно-съдов рисков фактор. Това не води до коригиране на еректилната функция в краткосрочен план, но има протективен ефект в дългосрочен план. Важно е

провеждането на бъдещи проучвания, които да оценят чувствителността, специфичността и отношението цена/ефективност на стратегията, използваща ЕД като маркер за сърдечно-съдовата болест.

Трябва да се подчертае, че пенисът не винаги е най-чувствителният орган към възпалителни и атеросклеротични промени. Въпреки че ЕД често предшества изявата на сърдечно-съдовата болест, голяма част от пациентите със сърдечно-съдова болест не страдат от ЕД³³. Поради това, ако се установи метаболитен синдром, той трябва да бъде лекуван не само с цел избягване на ЕД, но и за предотвратяване на прогресията на артериалната болест.

Мъжете с ЕД често изпитват дискомфорт да търсят лекарска помощ, така че е необходимо ясно подчертаване на силната зависимост между ЕД и сърдечно-съдовата болест.

Baumgartner⁵³ в проспективно проучване, изследващо знанията на пациентите за рисковите фактори за ЕД, посочва, че информираността на хората е ниска, че най-информирани пациенти са получили информацията си от интернет и имат най-висок образователен статус. Тези данни са обезпокоителни, предвид важността на ЕД като ранен маркер на сърдечно-съдовата болест. Предложени са няколко решения на този проблем, като повишение на информираността за сексуалното здраве, по-пълноценна комуникация с лекарите и наличие на въпросници в кабинетите на общопрактикуващите лекари с цел подпомагане на пациентите да получат информация за здравословното си състояние.

Еректилна дисфункция = ендотелна дисфункция

ЕД се определя от Consensus Development Panel on Impotence (1993) като неспособност за постигане и поддържане на ерекция, достатъчна за осъществяване на задоволителен полов акт. Съдовата еректилна дисфункция се дължи на нарушение на ендотел-зависимата и ендотел-независимата гладкомускулна релаксация, оклузия на кавернозните артерии от атеросклеротичен процес или комбинация от трите механизма.

Тъй като ендотелът играе важна роля в механизма на дилатация на артериите на пениса (ендотел-зависима вазодилатация), неговата функция е ключов фактор за ерекцията. Увреждането на ендотела и последващата ендотелна дисфункция при засягане на съдовете на пениса може да доведе до развитие на еректилна дисфункция. Това доведе до становището, че „*еректилната дисфункция е аналог на ендотелната дисфункция*“⁵⁴. Съществуват много фактори, които водят до ендотелно увреждане, като хипертония, диабет, дислипидемия, тютюнопушене, метаболитен синдром⁵⁵. Подлежащият механизъм на ендотелната дисфункция, индуцирана от рисковите фактори, е: 1) дефицит на

NO, който се дължи на понижена продукция от ендотела⁴⁰ или усилено разграждане от реактивни кислородни радикали, които взаимодействат с пътя на NO и са токсични за ендотела⁵⁶, или 2) уплътняване на ендотела, наблюдавано при атеросклероза и симптоматична съдова болест, дължащо се на съдова стеноза⁵⁷⁻⁶⁰. В обзор върху ендотелната дисфункция Muller⁶¹ подчертава, че тя е централен етиологичен фактор в развитието на атеросклерозата и системната съдова болест, включително на ЕД.

Малкият диаметър на кавернозните артерии и високият относителен процент на ендотела и гладката мускулатура (в сравнение с други органи) правят пениса, като съдов орган, много чувствителен на промените в оксидативния стрес и системното ниво на NO. Функционалната съдова ЕД, резултат от увреждането на ендотел-зависимата или ендотел-независимата релаксация на гладкия мускул, настъпва преди развитието на структурна оклузивна болест на артериите на пениса. Съдовите увреждания, провокирани от споменатите рискови фактори, водят до ендотелна дисфункция, която е първата стъпка в развитието на атеросклеротичните лезии и нарушението на съдовата регулация^{62, 63}.

Атеросклеротичните промени могат да доведат до обструкция на лумена и ЕД, тъй като за постигането на ерекция е необходим известен приток на кръв в кавернозните тела.

Tamler R и Bar-Charma N⁶⁴ представят няколко метода за оценка на ендотелната функция: 1) серумни маркери, като ендотелин-1, интерлевкин-6 – и двата не са широко достъпни, и С-реактивен протеин, който може да бъде фалшиво-позитивен при възпаление и инфекция; 2) клетъчни маркери, като циркулиращи ендотелни прогениторни клетки, активни при ендотелно увреждане; 3) дебелина интима-медия на каротидната артерия, измерена ехографски, която е в силна корелация с еректилната дисфункция⁶⁵, но зависи от преценката на изследващия, и 4) физиологични маркери, като кръвоток-медирана дилатация на брахиалната артерия – златен стандарт, но също зависим в голяма степен от оператора. При този метод се извършва артериална оклузия с маншет за пет минути, като отпускането на маншета след това води до реактивна хиперемия и локална активация на ендотела. Повишеният напречен стрес води до ендотел-зависима дилатация на брахиалната артерия, която може да бъде измерена и оценена количествено чрез ехография. Резултатите се сравняват с резултатите от ендотел-независимата вазодилатация, провокирана чрез приложение на нитроглицерин. Chiurlia et al.⁶⁶ показаха влошаване на кръвоток-медираната вазодилатация при мъже с еректилна дисфункция без сърдечно-съдова болест в сравнение с мъже без ЕД. Подобни резултати представиха и Kaiser et al.³¹

Нискостепенното субклинично възпаление също засяга ендотелната функция, тъй като участва във всички етапи на атеросклеротичния процес от началната фаза на повишен ендотелен пермеабилитет до формирането на атеросклеротична плака и руптура на плаката. Противовъзпалителните свойства на ендотела се увреждат при условия на възпаление и оксидативен стрес. Повишената продукция на реактивни кислородни радикали при лица със сърдечно-съдови рискови фактори понижава бионаличността на NO и може да доведе до ЕД. Няколко проучвания⁶⁷⁻⁶⁹ показаха, че наличието и тежестта на ЕД са асоциирани с маркерите и медиаторите на ендотелната дисфункция и субклиничното възпаление, като С-реактивния протеин. Измерването на възпалителните маркери е от важно значение, предвид ролята на възпалението за руптурата на нестабилните плаки. Bank et al.⁷⁰ смятат, че е възможно С-реактивният протеин да е един от механизмите на съдовата дисфункция при пациентите с ЕД или, обратно, ЕД да е пръв симптом на системната съдова болест и нивото на С-реактивния протеин да се повишава в отговор на това.

Еректилна дисфункция и сърдечно-съдови инциденти

Натрупват се все повече данни в полза на концепцията за ЕД като независим предиктор на бъдещите сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти в сравнение с лицата без ЕД. Blumentals et al.⁷¹ изследват голяма кохорта от пациенти с ЕД (n=12 825), сравнени със сходен брой контроли без ЕД. Групата с еректилна дисфункция има двукратно повишение на риска за остър миокарден инфаркт (OR 1.99; 95% CI 1.17–3.38) в сравнение с лицата без ЕД след ажустиране за възрастта и еректилната дисфункция, тютюнопушене, затлъстяване и използване на медикаменти, като АСЕ-инхибитори, бета-блокери и статини. Ограниченията на проучването са свързани основно с използваната база данни, която включва само пациенти с диагностицирана ЕД и остър миокарден инфаркт (вероятно най-тежките случаи); липсва информация за съпътстващи заболявания и диабет.

Първото проспективно, плацебо-контролирано проучване, изследващо ролята на „инцидентната еректилна дисфункция“ като предиктор за сърдечно-съдов инцидент, е проучването Prostate Cancer Prevention⁷². В това проучване са включени 9457 пациенти на възраст над 55 години, 4247 от които нямат ЕД в началото на проучването; пациентите са проследени за петгодишен период. Пациентите са проследени за „инцидентна еректилна дисфункция“ и сърдечно-съдовите инциденти (напр. остър миокарден инфаркт, ангина, инсулт, конгестивна сърдечна недостатъчност, преходна исхемична атака, аритмия). 57% от лицата са развили ерек-

тилна дисфункция за периода на проследяването. След ажустиране за някои фактори мъжете с ЕД имат сигнификантно повишен риск за остър миокарден инфаркт или ангина (HR 1.37; 95% CI 1.06–1.76; $p=0.02$) и общо за сърдечно-съдови инциденти (HR 1.25; 95% CI 1.02–1.53; $p=0.04$) в сравнение с мъжете без ЕД (HR 1.37; CI 1.06–1.76; $p=0.02$). Тенденцията за инсулт е подобна (HR 1.70; 95% CI 0.98–2.96; $p=0.06$). ЕД има еквивалентен или по-изразен ефект върху последващото развитие на сърдечно-съдови инциденти, както и фамилната анамнеза за преждевременна коронарна болест, тютюнопушене и хиперхолестеролемиа. Две нови проучвания потвърдиха връзката между еректилната дисфункция и сърдечно-съдовите инциденти при пациенти с диабет тип 2. Gazzaruso et al.⁷³ проследяват 291 пациенти с диабет и ангиографски диагностицирана тиха коронарна артериална болест.

По време на 47-месечното проследяване повече пациенти с ЕД са имали сърдечно-съдов инцидент в сравнение с мъжете без ЕД (61.2 % vs 36.4%, $p=0.001$). Наличието на ЕД повишава вече високия риск за сърдечно-съдови инциденти. Ma et al.⁷⁴ изследват 2306 пациенти с диабет без клинично изявена коронарна болест на сърцето. По време на четиригодишното проследяване честотата на коронарната артериална болест е по-висока при мъже с ЕД в сравнение с мъже без ЕД (197 от 1000 мъже годишно vs 95 от 1000 мъже годишно). Еректилната дисфункция остава независим предиктор за коронарна болест на сърцето (HR 1.58; 95% CI 1.08–2.30; $p=0.018$) след ажустиране за възраст, давност на болестта, антихипертензивна терапия и албуминурия. Изследвана е ролята на въпроса за тежестта на ЕД като рисков индикатор за развитие на бъдещ сърдечно-съдов инцидент в популяционна кохорта от 1248 мъже без сърдечно-съдова болест⁷⁴.

По време на шестгодишното проследяване мъжете с умерена и тежка ЕД показват честотно отношение 1.6 (95% CI 1.2–2.3) и 2.6 (95% CI 1.3–5.2) за развитие на бъдещи сърдечно-съдови инциденти (остър миокарден инфаркт, внезапна смърт, инсулт) след ажустиране за класически рискови фактори. Следователно въпросът за наличие на ЕД може да бъде включен във всяка система за оценка на сърдечно-съдовия риск с цел подобрене на стратификацията на риска.

Сексуална функция и риск от сърдечен инцидент

Въпреки че повечето пациенти могат да бъдат лекувани по повод на ЕД, важен е въпросът дали възстановяването на сексуалната активност е сигурно за пациента със сърдечно заболяване⁷⁵. Сексуалната активност е свързана с повишение на сърдечната честота, артериалното налягане и миокардната кислородна консумация, което води до повишение на хемодинамичния стрес и миокардна исхемия⁷⁶. Хемодинамичният стрес може да провокира руптура на атеросклеротична плака, което да доведе до ангина, миокарден инфаркт или внезапна сърдечна смърт⁷⁷. Промяната на симпатиковата активност може да стане причина за развитие на аритмии⁷⁸.

Заклучение

Въз основа на данните от наличната литература всеки пациент с ЕД трябва да се смята за пациент с висок сърдечно-съдов риск до доказване на обратното⁴⁴. Ендотелната дисфункция е ключова характеристика на ранната фаза на ЕД, тъй като е един от множеството фактори, допринасящи за развитието на сексуалната дисфункция. Наличните данни потвърждават ролята на еректилната дисфункция като независим предиктор на бъдещ сърдечно-съдов инцидент при пациенти без клинично изявена сърдечна болест. Подобрене или обратно развитие на еректилната дисфункция може да бъде постигнато чрез терапията на рисковите фактори, особено ако ЕД е диагностицирана рано след началото на симптомите. Следователно лекарите трябва активно да питат пациентите си на средна възраст за ЕД, а мъжете трябва да бъдат по-отворени към обсъждане на този проблем с личния си лекар. Дали еректилната дисфункция трябва да бъде разглеждана като „коронарен еквивалент“ (подобно на диабета, клинично изявената коронарна болест, екстракардиалната атеросклероза) все още е въпрос на дебати. Необходими са допълнителни проучвания за запълване на тази празнина, но междувременно на всеки пациент с еректилна дисфункция трябва да бъдат предложени тестове за оценка на сърдечно-съдовата функция и агресивна терапия на рисковите фактори.

Литература

1. Impotence. – *NIH Consensus Statement*, 1992, № 10 (4), 1–31.
2. Feldman, H. A., I. Goldstein, D. C. Hatzichristou et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. – *J Urol*, 1994, № 151, 54–61.

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