

СИМПОЗИУМ «РАЗГОВОРЫ «ПРО ЭТО»: ПРОБЛЕМА СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОЛОГИИ» (часть I)

Проводит: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького.
Рекомендован: кардиологам, терапевтам, семейным врачам.

РАДЧЕНКО А.Д.

ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины

РАЗГОВОРЫ «ПРО ЭТО»: ПРОБЛЕМА СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОЛОГИИ (часть I)

Так сложилось, что в Советском Союзе на разговоры о сексуальной активности длительное время существовало табу. Складывалось впечатление, что «секса не было», а были лишь разговоры «про это». Студентам медицинских вузов мало что преподавалось по данному вопросу. С другой стороны, спрашивать врача о своей проблеме пациент также не торопился: было стыдно, особенно если врач — женщина. После развала СССР в страну хлынул поток информации. О сексе стали говорить везде — по телевизору, по радио, в печати, в Интернете. С появлением свободного доступа к информации оказалось, что секс-то все-таки есть, и проблемы, связанные с ним, есть, и распространенность этих проблем очень большая, и связаны они, как оказалось, не только с тем, есть сексуальные отношения или их нет, а и с продолжительностью жизни, с частотой развития ряда осложнений, в том числе и кардиоваскулярных. Оказалось, что ряд медикаментов, которые стали активно назначаться, могут быть причиной сексуальной дисфункции, что, в свою очередь, снижает приверженность к лечению и, соответственно, его эффективность. Оказалось, что пациенты активно изучают инструкции к препарату и не стесняются спрашивать врачей о проблемах, связанных с половой активностью, а врачи не всегда могут правильно объяснить (так как их этому не учили), почему эти проблемы возникают и как с ними бороться. Выяснилось, что эта проблема выходит за рамки специалистов сексопатологов и психологов. Сексуальная дисфункция часто сопровождается кардиоваскулярными заболеваниями, и генез ее в большинстве случаев также сосудистый. Некоторые руководства стали так и указывать, что любой «...мужчина с эректильной дисфункцией и

отсутствием кардиальных симптомов должен рассматриваться как «сердечный» пациент до тех пор, пока не будет доказано другое» [82]. Но это руководства по сексуальной дисфункции. А большинство современных руководств по лечению сердечно-сосудистых заболеваний либо игнорируют данную проблему, либо освещают ее поверхностно и часто только в связи с приемом препаратов.

В 2009 году была создана рабочая группа Европейского общества гипертензии, в которую вошла и автор этой лекции. Целью, которая ставилась перед группой, было повышение информированности специалистов, занимающихся лечением артериальной гипертензии (АГ), о распространенности, методах диагностики и лечения сексуальной дисфункции [49,79]. В январе 2012 года вышло научное положение (scientific statement) Американской ассоциации сердца «Сексуальная активность и кардиоваскулярные заболевания», где однозначно утверждается, что сексуальная дисфункция — это проблема не только сексопатологов и психоневрологов, ей должны уделять внимание любые специалисты, занимающиеся лечением кардиоваскулярных заболеваний, в том числе и АГ [44]. Целью настоящей лекции явилось ознакомление широкого круга терапевтов, кардиологов и эндокринологов с данной литературы о распространенности, патогенезе, связи с сопутствующими заболеваниями, методах диагностики и лечения сексуальной дисфункции у мужчин и женщин. Особое место уделено АГ и антигипертензивной терапии.

Что это за проблема?

В 400 году до нашей эры Гиппократ впервые описал патофизиологию эректильной дисфункции

(ЭД). Он считал, что эрекция вызывается воздухом и жизненным духом, которые притекают в половой член. В дальнейшем Леонардо да Винчи описал эректильный рефлекс у повешенных мужчин и высказал предположение, что это связано с ущемлением пениса. И только в конце 19-го века, после того как С. Eckhard обнаружил, что при стимуляции тазового нерва у собак возникает эрекция, стали говорить о нейроваскулярном механизме эрекции.

В настоящее время под эректильной дисфункцией понимают хроническую неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию для совершения полового акта. Очень важно подчеркнуть, что это именно хроническая проблема, а не случайная (вдруг и одноразово возникшая) несостоятельность мужчины. Хорошая эректильная функция означает: всегда известно, что ожидается; всегда возникает, когда необходимо; возникает такого качества, как нужно; длится, сколько нужно; прекращается, когда не нужно; повторяется в нужный момент. Считается, что приблизительно 20–30 млн американских мужчин и 150 млн по всему миру страдают ЭД в той или иной степени [23].

Сексуальная дисфункция у женщин — это достаточно сложная и до конца не изученная проблема [5]. Ей будет посвящен отдельный раздел этой лекции (см. следующий номер). В основном же мы будем говорить именно об ЭД у мужчин.

Каков размер этой проблемы?

По данным исследования The Massachusetts Male Aging Study (MMAS), которое было проведено в 1994 году, ЭД встречалась у достаточно большого количества мужчин — у 52 % из 1290 опрошенных в возрасте от 40 до 70 лет [38]. По данным других авторов, распространенность ЭД колеблется от 15 % в Бразилии до 74 % в Финляндии [47]. В исследовании Men's Attitude to Life Events and Sexuality (MALES), включавшем 22 839 мужчин из 8 стран, ЭД наблюдалась в среднем у 16 % — от 10 % в Испании до 22 % в США. В Японии среди мужчин, посещавших врачей общей практики, 81 % имели ЭД. А в Канаде 49,4 % мужчин, обратившихся к семейным врачам, имели ЭД [33]. Такие большие колебания в распространенности объяснялись различным контингентом обследованных, различным размером выборки, различными методами определения ЭД, культурными различиями в желании обсуждать данную проблему. Существование некоторых расовых различий было продемонстрировано в одном американском исследовании: оказалось, что вопреки общепринятому мнению о повышенных сексуальных возможностях латиноамериканцев у них ЭД встречалась в 1,89 раза чаще, чем у белых (рис. 1) [64].

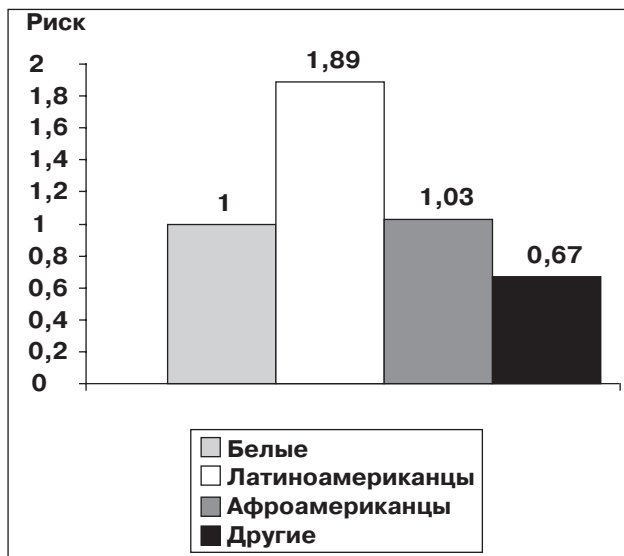


Рисунок 1. Риск выявления ЭД в зависимости от расы

АГ является общепризнанным фактором риска возникновения или усугубления ЭД. В подавляющем большинстве наблюдений относительный риск ЭД при наличии АГ увеличивается в 1,3–6,9 раза (табл. 1). Существуют различия в распространенности ЭД в зависимости от того, является АГ леченой или нелеченой (табл. 2).

Однако связь АГ с ЭД не всегда обнаруживалась исследователями. Так, в наблюдении R. Virag с соавторами АГ не была независимым предиктором васкулогенной ЭД [80]. Эти данные подтвердили и некоторые другие авторы [36, 67]. В нескольких эпидемиологических исследованиях была обнаружена лишь незначительная связь АГ с ЭД [27, 57]. Как видно из табл. 2, не наблюдалось достоверной разницы в некоторых наблюдениях между гипертензивными нелечеными и нормотензивными мужчинами.

Такая разница в оценке вклада АГ в развитие ЭД во многом объясняется различием методологических подходов. В большинстве исследований диагноз АГ выставлялся на основании утверждений самих пациентов, а не на записи врачей. Первым исследованием, в котором сделана попытка определить распространенность ЭД среди пациентов с АГ, диагноз которой устанавливался на основании измерений артериального давления (АД) врачом, было исследование TOMHS (The Treatment of Mild Hypertension Study). Оно показало, что распространенность ЭД среди мужчин с мягкой АГ составляет всего 14,4 %, что значительно ниже, чем сообщали другие авторы [32]. Этому есть некоторое объяснение: включались только пациенты с первой степенью повышения АД, опросник по ЭД базировался только на одном вопросе (современные опросники состоят как минимум из 5 вопросов), возраст пациентов был 45–69 лет (а в ряде подобных исследова-

Таблица 1. Распространенность и риск ЭД у пациентов с артериальной гипертензией

Исследование	Страна	n	Возраст, лет	Распростра- ненность, %	Риск, стандар- тизированный по возрасту
Johannes et al., 2000 [38]	США	847	40–69	52	1,13 (нелеченые) 1,52 (леченые)
Braun et al., 2000 [11]	Германия	4489	30–80	19,2	1,58
Martin-Morales et al., 2001 [50]	Испания	2476	25–70	18,9	1,72
Marumo et al., 2002 [51]	Япония	1014	40–79	27	2,79
Mak et al., 2002 [47]	Бельгия	799	40–70	61	1,67
Akkus et al., 2002 [1]	Турция	1982	± 40	69,2	2,81
Bacon et al., 2003 [4]	США	31 742	53–90	33	1,3
Nicolosi et al., 2003 [58]	Япония Малайзия Италия Бразилия	600 600 600 600	40–70	34 22 17 15	1,45
Mirone et al., 2004 [53]	Италия	12 558	17–98	19,9	1,3
Shiri et al., 2004 [68]	Финляндия	1846	55–75	74*	6,9
Ponholzer et al., 2005 [61]	Австрия	2869	20–80	32,2	2,05

Примечание: * – предыдущее исследование, 5 лет назад.

ний возраст доходил до 98 лет), возможно, что в то время, когда проводилось данное исследование (а оно опубликовано в 1997 году), пациенты стеснялись выносить на публику информацию о своих сексуальных возможностях.

В более позднем исследовании P. Aranda с соавторами опубликовали результаты испанского исследования, которое включало 2130 мужчин с эссенциальной АГ: распространенность ЭД составила 45,8 %, что было выше, чем в общей испанской

популяции — 18,9 % [2]. В наблюдении M. Doumas с соавторами при сопоставлении распространенности ЭД среди лиц с АГ (n = 358) и без нее (n = 276), но с одинаковыми другими исходными характеристиками, отмечено, что сексуальная дисфункция наблюдалась у 35,2 % гипертензивных мужчин и 14,1 % нормотензивных [22]. Но сами авторы этого исследования говорят о том, что объем их наблюдений не позволяет определить реальную распространенность ЭД среди гипертензивных мужчин.

Таблица 2. Распространенность ЭД в зависимости от наличия АГ (леченой или нелеченой)

Исследование	Леченая АГ	Нелеченая АГ	Нормотензивные	Особенности
Riley et al., 1987 [62]	55	26	–	% импотенции
Bulpitt et al., 1976 [12]	25	17	7	% импотенции
Bauer et al., 1981 [6]	19	20	10	% импотенции; 99, 78, 477 пациентов
Croog et al., 1988 [18]	58	44	–	% ЭД, 626 пациентов
Johannes et al., 2000 [38]	42,5	26,5	23	Кол-во случаев на 1000 в год
Dusing, 2003 [25]	79	65	–	Избранная популяция
Rosen et al., 2004 [63]	26	–	13	Задавался только один вопрос
Doumas et al., 2006 [22]	40,4	19,8	14,1	267, 91, 276 пациентов



Рисунок 2. Нормальный механизм эрекции

Какова причина проблемы?

Физиология нормальной эрекции. Успешная эрекция и удовлетворение от сексуальных отношений — это сложный процесс, в который вовлечены нейросенсорные и нейромоторные механизмы, гормональные и сосудистые изменения, межперсональные и психосоциальные взаимоотношения, культурные и личностные убеждения. Половой член находится в «вялом» состоянии в отсутствие стимуляции под воздействием несколько повышенного базового симпатического тонуса, что вызывает сокращение гладкой мускулатуры кавернозных тел, артериальную вазоконстрикцию (через стимуляцию α_1 -адренорецепторов) и уменьшение притока крови. Нормальный механизм возбуждения представлен на рис. 2. В основе лежит высвобождение оксида азота (NO), которое осуществляется под воздействием в основном нейрогенной стимуляции. Нейрогенная стимуляция может опосредоваться возбуждением центров в головном мозге (на определенном гормональном фоне) под воздействием центральных и локальных (тактильных через *p.pudendum*) стимулов.

Тестостерон

Снижение концентрации тестостерона в крови уменьшает активность центров возбуждения. Центры возбуждения обеспечивают парасимпатическую стимуляцию и подавление базального

симпатического тонуса. Активность NO синтетазы повышается, и оксид азота высвобождается из неадренергических, холинергических нейронов и эндотелиальных клеток. NO воздействует на гуанилатциклазу, что приводит к повышению внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, который снижает уровень внутриклеточного кальция, что и является причиной дилатации сосудов полового члена, расслабления гладкой мускулатуры кавернозных тел, повышения притока крови по артериям и, за счет пассивного сдавливания вен губчатого тела, снижения венозного оттока (рис. 3). После эякуляции или преждевременного прекращения сексуальных стимулов происходит массивная симпатическая стимуляция с последующей вазоконстрикцией и уменьшением объема.

Способность достигать эрекции и поддерживать ее зависит от достаточного артериального притока и достаточного уменьшения венозного оттока. Ряд клинических состояний может негативно влиять на функционирование сосудов, что ухудшает эректильную функцию. Эссенциальная АГ и атеросклеротические заболевания могут быть такими клиническими состояниями.

Причины и патофизиология нарушения эрекции. Хорошо известно, что эректильная функция ухудшается с возрастом. Так, в исследовании MMAS распространенность ЭД составила 52 % у мужчин в

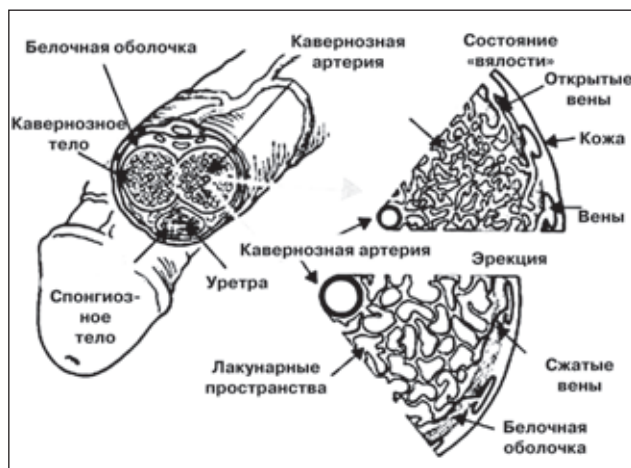


Рисунок 3. Морфологические изменения в половом члене во время эрекции

возрасте 40–70 лет и более чем 95 % у мужчин старше 70 лет, страдающих сахарным диабетом. В австралийском наблюдении распространенность ЭД увеличивалась с возрастом. При этом она реже всего встречалась у мужчин в возрасте 30–39 лет (а не 20–29). Степень нарушения эректильной функции также увеличивалась с возрастом — тяжелая ЭД практически не встречалась у мужчин в возрасте до 49 лет, в то время как в возрасте 70–79 лет она наблюдалась в 80 % случаев (рис. 4). Влияние возраста, с одной стороны, объясняется старением сосудов и нарушением их функции. С другой стороны, с возрастом увеличивается вероятность возникновения целого ряда заболеваний, в том числе и АГ, сахарного диабета, которые значительно ускоряют старение сосудов и приводят к их дополнительному поражению.

Существуют данные о негативном влиянии курения на сексуальную активность. Так, в исследовании С. Millett и соавт., в которое вошло 8367 мужчин в возрасте 16–59 лет, 27,2 % с ЭД были курильщиками [52]. При этом риск возникновения ЭД при курении до 20 сигарет в сутки составил 1,24 и 1,39 — при курении более 20 сигарет в сутки. В этом же исследовании было показано, что умеренное потребление алкоголя (1–4 дозы в сутки) ассоциировалось с уменьшением вероятности возникновения ЭД. Положительное влияние алкоголя продемонстрировало и другое наблюдение, в котором умеренное потребление алкоголя уменьшало риск ЭД на 64 % [23].

В вышеупомянутом исследовании MMAS пассивное курение удваивало вероятность ЭД [27]. Однако ряд других наблюдений не подтверждают достоверную связь курения и ЭД [29, 67]. Так, в исследовании N. Gades с соавторами, которое включало 2115 белых мужчин из Миннесоты в возрасте 40–79 лет, стандартизированная по возрасту и сопутствующим заболеваниям вероятность ЭД в группах 1–12,5, 12,6–29,0 и более 29,0 пачек в год составила 0,96, 1,44 и 1,6 соответственно (разница не была достоверной) [29]. Во Вьетнамском исследовании ни количество сигарет, ни длительность курения не коррелировали с ЭД [48].

Ожирение также ассоциируется с ЭД. Многочисленные исследования показывают, что метаболический синдром чаще встречается у пациентов с ЭД. Так, в исследовании M. Schipilliti с соавторами 48,9 % мужчин с сосудистыми изменениями в кавернозных телах, которые определялись с помощью

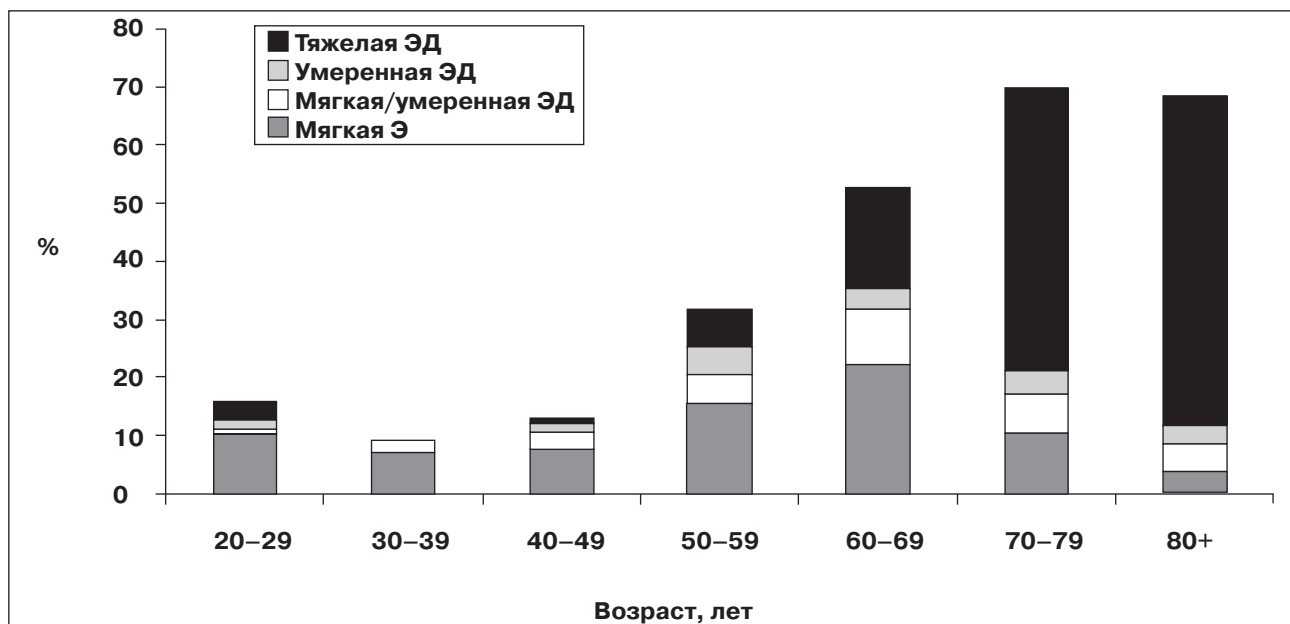


Рисунок 4. Распространенность ЭД и степень ее выраженности в зависимости от возраста, по данным австралийского исследования [15]

ультразвукового исследования, имели клинические признаки метаболического синдрома [66]. Известно, что ожирение — это провоспалительное состояние, которое приводит к повышению высвобождения и образования провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот и эстрогена из жировой ткани. Эти факторы способствуют возникновению дефицита андрогенных гормонов [74, 75]. Висцеральный жир — это активная секреторная ткань, которая продуцирует воспалительные факторы, включая интерлейкин-6 и 1b, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, туморнекротический фактор α , ангиотензиноген, фактор роста эндотелия, сывороточный амилоид А. Эти факторы принимают участие в системном воспалении и дисфункции эндотелия и гладкомышечных клеток, что и лежит в основе ЭД. Кроме того, ароматаза, фермент, который конвертирует тестостерон в эстрадиол, в основном находится в жировой ткани. Ожирение ассоциируется с повышением уровня эстрогена у мужчин, которое вызывает подавление выработки гипоталамо-питуитарных гормонов и развитие гипоталамического гонадотропного гипогонадизма [45]. Уровень же тестостерона снижается, что может прямо усугублять инсулинорезистентность [85] и, кроме того, прямо способствовать снижению либидо и появлению ЭД. Так, в Европейском исследовании EMAS (the European Male Aging Study), включавшем 3369 мужчин в возрасте 40–79 лет, три сексуальных симптома (плохая утренняя эрекция, слабое сексуальное желание, ЭД) ассоциировались со снижением уровня тестостерона, которое чаще встречалось у мужчин с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом [84]. Эти данные были также подтверждены в целом ряде других исследований [17, 39, 40]. Еще в экспериментах на животных было обнаружено, что тестостерон влияет на структуру и функцию нервов, на активность NO синтазы, на рост и дифференциацию гладкомышечных клеток, которые принимают участие в эрекции [83]. При сахарном диабете, наряду с нарушением углеводного и жирового обмена, в патогенезе ЭД играют роль и периферические нейросенсорные нарушения.

Физическая активность, наряду с диетой, является фактором, который положительно влияет на эректильную функцию посредством уменьшения метаболических нарушений (маркеры воспаления, инсулинорезистентность), висцерального жира и улучшения функции эндотелия [34]. Существуют многочисленные исследования, демонстрирующие улучшение эректильной функции на фоне повышения физической активности [78]. Так, при сопоставлении двух групп (активного занятия физическими упражнениями и контроля) мужчин по 55 человек

в каждой оказалось, что через два года в активной группе наблюдалось достоверное снижение массы тела, С-реактивного протеина и улучшение эректильной функции [26]. При этом, как показало другое исследование, риск ЭД на фоне физической активности снижался лишь у мужчин, страдающих ожирением [14]. Положительное влияние физической нагрузки проявляется лишь при ее достаточной интенсивности — не менее 150 мин в неделю [37]. В исследовании G. Maio при сравнении групп, которым назначали или только блокаторы фосфодиэстеразы-5, или в сочетании с физической активностью, многофакторный анализ показал, что физическая активность достоверно ассоциировалась с нормальной эрекцией и более высоким уровнем сексуального удовлетворения [46].

Как уже указывалось выше, при АГ ЭД встречается чаще. Этому есть несколько объяснений, которые будут рассмотрены в следующем разделе.

Помимо указанных выше, существует еще ряд состояний, которые ассоциируются с ЭД, большинство из них тесно взаимосвязаны друг с другом (рис. 5). Эта связь осуществляется через влияние на психику и нейросенсорные центры, гормональный фон, структуру артерий и функцию эндотелия, т.е. через указанные выше факторы.

Считается, что как минимум в 70 % случаев ЭД обусловлена органическими причинами: сосудистыми (атеросклеротические), нейрогенными (сахарный диабет), эндокринными (дисфункция щитовидной железы), анатомическими (болезнь Пиерони). Остальные причины — это психогенные, смешанные (синдром апноэ) и связанные с приемом препаратов (бета-блокаторы, диуретики, клонидин, резерпин, метилдопа, спиринолактон, антидепрессанты) или злоупотреблением алкоголем, никотином, наркотиками.

Место АГ в этой проблеме

Распространенность ЭД среди пациентов с АГ значительно выше, чем среди нормотензивных [36]. Существуют наблюдения, показывающие, что чем дольше существует АГ и чем больше степень повышения АД [22, 30], тем чаще и в большей степени обнаруживается ЭД. Кроме того, оказывается, что даже у лиц с предгипертензией ЭД встречается чаще, чем у нормотензивных [22].

Повышение давления способствует более быстрому развитию атеросклероза артерий, гипертрофии гладкомышечных клеток кавернозных тел, повышению содержания коллагена типа III b в экстрацеллюлярном матриксе (гиалинизация, точно так же, как в стенках артериол) и уменьшению притока крови к половому члену [72, 73]. В дополнение

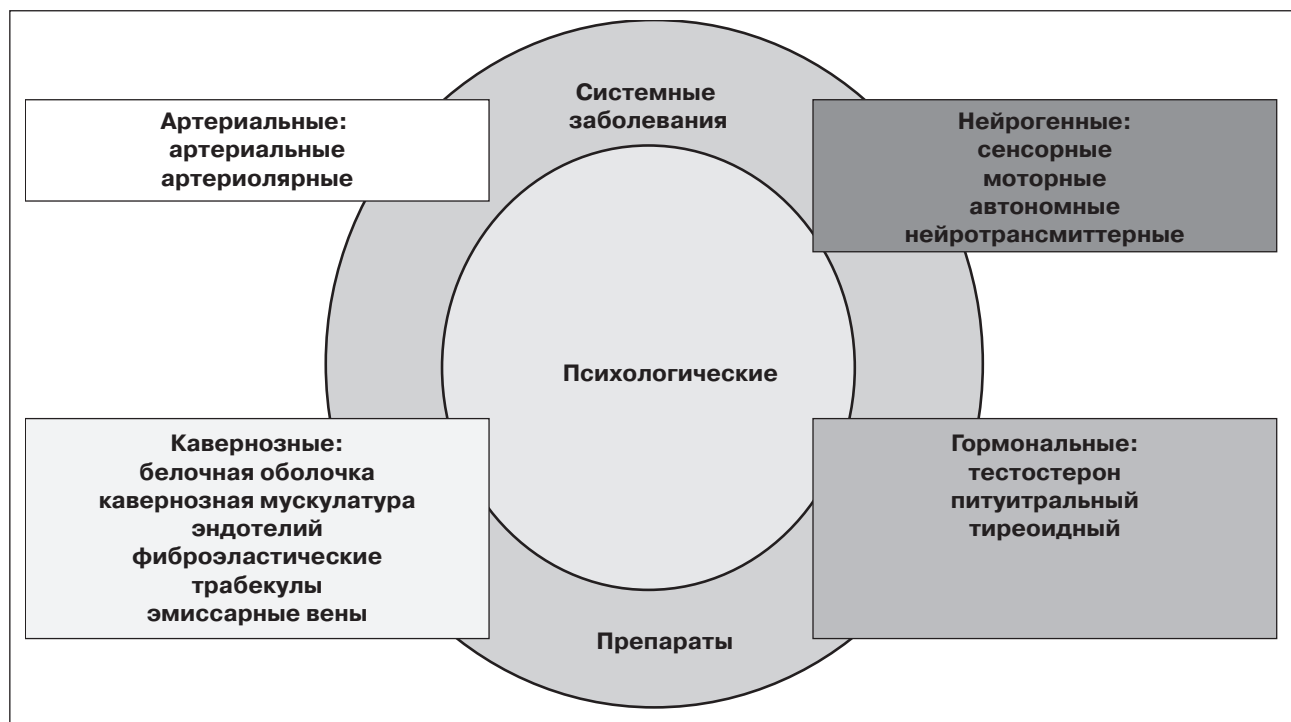


Рисунок 5. Причины эректильной дисфункции

к этому системное повышение АД отрицательно влияет на нейрогенное и гладкомышечное индуцированное расслабление в ответ на NO, что играет существенную роль в возникновении и поддержании эрекции [77]. Кроме того, ангиотензин через стимуляцию АТ1-рецепторов способствует сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел, принимая участие в прекращении эрекции. Интракавернозное введение ангиотензина II прекращает спонтанные эрекции у собак, а введение блокаторов рецепторов ангиотензина II, наоборот, увеличивает интракавернозное давление [42, 73]. АГ часто сопровождается увеличением активности химаз, снижением содержания тестостерона и уровня брадикинина, повышением уровня эндотелина-1, которые играют роль в патогенезе ЭД.

Помимо структурных изменений артерий, метаболизма и гормонального фона при АГ, существуют и другие причины, объясняющие большую распространенность ЭД у данной категории пациентов. Так, АГ чаще диагностируется в более позднем возрасте, то есть в том возрасте, когда чаще встречаются и ЭД, и сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), способствующие возникновению ЭД. Назначение терапии может ухудшать эректильную функцию. Считается, что бета-адреноблокаторы и диуретики чаще всего вызывают такое побочное явление, как ЭД. Однако ряд плацебо-контролируемых исследований этого не подтверждает, в частности исследование TOMHS [32]. В этом исследовании контроль АД (уровень систоли-

ческого АД (САД) < 140 мм рт.ст.) ассоциировался с в 2,17 раза меньшей вероятностью выявления ЭД в начале наблюдения. В другом исследовании, посвященном бета-адреноблокаторам, было показано, что информированность пациента о препарате играла более важную роль в возникновении ЭД, чем само побочное действие бета-адреноблокатора [69]. Так, пациентов разделили на три группы: одна группа не знала, что принимает терапию, другая группа знала, но не была проинформирована о таком побочном действии, как ЭД, третья группа знала, что принимала, и знала о возможном влиянии на сексуальную функцию. Оказалось (рис. 6А), что на фоне лечения ЭД чаще возникала у тех, кто знал, что лечится, и особенно у тех, кто знал о побочных явлениях. Когда же пациентам дали капсулу и сказали, что это препарат, улучшающий потенцию, то во всех группах наблюдали значительное улучшение эректильной функции (рис. 6Б), несмотря на то, что только половина из обследованных принимала действительно силденафил, остальным давали плацебо. Это лишний раз показывает ключевую роль психогенного фактора в развитии ЭД и значительно меньшую роль самой антигипертензивной терапии (АГТ).

Следует учитывать также то, что большинство людей начинают антигипертензивную терапию в возрасте 50 лет и старше, то есть тогда, когда сексуальная функция начинает ухудшаться и без АГТ. Кроме того, снижение системного АД на фоне любого класса антигипертензивных препаратов может

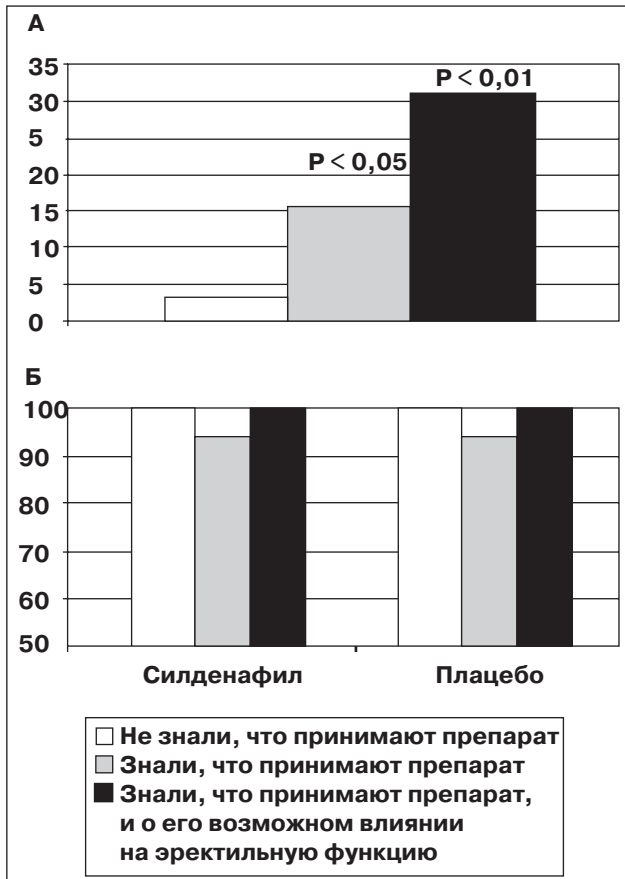


Рисунок 6. Частота выявления ЭД в зависимости от информированности пациента о действии препарата (А). Улучшение эректильной функции на фоне приема блокатора фосфодиэстеразы-5 (силденафила) или плацебо в зависимости от информированности пациента о действии бета-адреноблокатора (Б)

приводить к снижению притока крови к половому члену, особенно у мужчин 60 лет и старше, и таким образом способствовать развитию ЭД. Препараты, обладающие периферическим вазодилатирующим действием, в меньшей степени влияют на эректильную функцию. Считается, что среди антигипертензивных препаратов антагонисты кальция и ингибиторы АПФ не влияют на сексуальную активность, а альфа-блокаторы и антагонисты рецепторов ангиотензина II даже улучшают ее.

Учитывая противоречивые данные о влиянии АГТ на эректильную функцию, нужно обязательно обсуждать с пациентом данную проблему, так как ЭД может стать причиной отказа пациента принимать назначенную терапию вообще. И тогда добиться контроля АД будет просто невозможно.

Связана ли эта проблема только лишь с сексуальной функцией?

Если суммировать все, что сказано выше, о факторах, влияющих на эректильную функцию, и сопоставить с факторами, влияющими на функцию

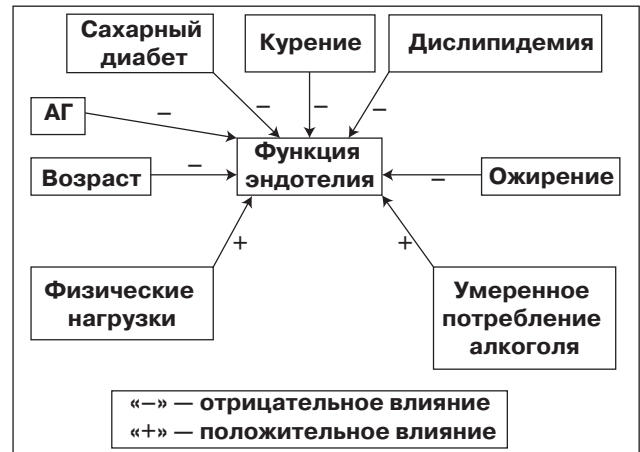


Рисунок 7. Факторы, влияющие на функцию эндотелия

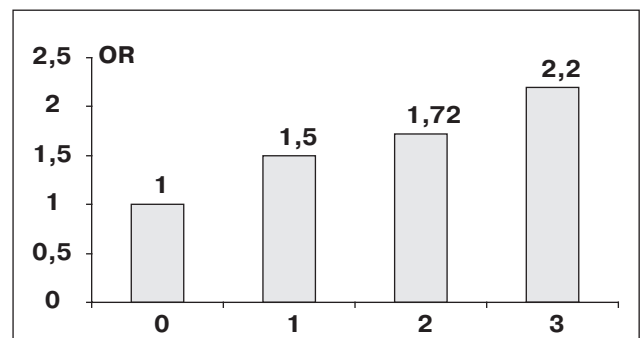


Рисунок 8. Риск выявления ЭД в зависимости от количества сердечно-сосудистых факторов риска

эндотелия (рис. 7), то можно увидеть значительное сходство.

Фактически это одни и те же факторы, и они же являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь подтверждается данными 25-летнего исследования Rancho Bernardo Study (рис. 8), в котором риск ЭД увеличивался по мере роста количества общих сердечно-сосудистых факторов риска [28].

В японском исследовании, в котором сообщалось о 81 % мужчин, страдающих ЭД, оказалось, что 49,3 % из них имели сахарный диабет, 23,5 % — ожирение, 35,4 % — АГ, 52,3 % — поражение сердца, 15 % — курили, что увеличивало риск нарушения эректильной функции соответственно в 2,69, 1,6, 1,4, 1,56 и 1,74 раза [65].

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция тесно связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений и часто (в отсутствие психогенных факторов и органических изменений и хронических заболеваний половой сферы) имеет общее происхождение с ЭД, можно предполагать, что ЭД также будет ассоциироваться с возникновением сердечно-сосудистых событий. Это подтверждается рядом исследований. Так I. Thompson с соавторами обнаружили, что при наличии ЭД риск возникновения инфаркта миокарда

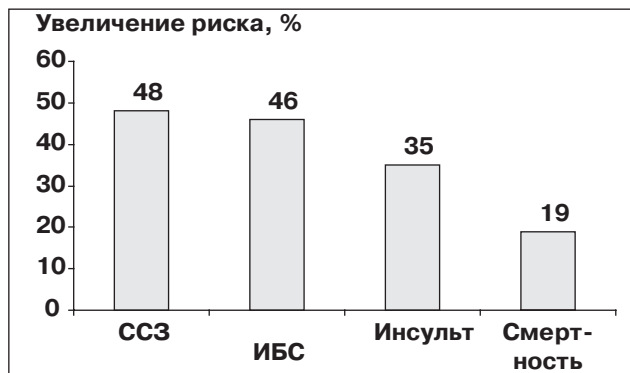


Рисунок 9. Риск увеличения сердечно-сосудистых осложнений и смерти при наличии ЭД

да увеличивается в 1,72 раза, инсульта — в 1,79 раза, сердечно-сосудистых событий — в 1,45 раза [71]. В недавнем китайском метаанализе (рис. 9), который включал более 36 тысяч участников, было показано, что риск сердечно-сосудистых заболеваний, коронарных событий, инсульта и смерти от всех причин достоверно увеличивался соответственно на 48, 46, 35 и 19 % по сравнению с мужчинами, у которых не было ЭД [21]. При этом риск оставался повышенным и после стандартизации по другим факторам сердечно-сосудистого риска. Было высказано предположение, что ЭД можно расценивать как дополнительный фактор риска.

Связь частоты сексуальных отношений у мужчин с общей смертностью была продемонстрирована в исследовании Smith с соавторами [70]. Оказалось,

что при умеренной (хотя бы 1 раз в месяц) и низкой (реже 1 раза в месяц) частоте сексуальных отношений риск смерти увеличивался в 1,6 и 1,9 раза соответственно по сравнению с частотой 2 и более раза в неделю. В исследовании ONTARGET частота развития практически всех сердечно-сосудистых событий, кроме инсульта и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, достоверно увеличивалась при наличии ЭД у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (рис. 10) [10]. Более того, чем больше была степень нарушения эректильной функции, тем выше частота этих осложнений.

Несколько исследований указывало на то, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ЭД имеют общие факторы риска. У пациентов с сахарным диабетом и асимптомным поражением коронарных артерий, подтвержденным ангиографически, наличие ЭД ассоциировалось с 2-кратным увеличением риска возникновения осложнений. В вышеупомянутом исследовании MMAS ЭД встречалась у 31 % мужчин с кардиоваскулярными факторами риска и только у 19,6 % без таковых, а ИБС впервые была верифицирована у 40 % мужчин с ЭД. В исследовании A. Greenstein с соавторами ЭД коррелировала с количеством закрытых коронарных артерий [31]. В другом наблюдении процент кальцификации коронарных артерий вне зависимости от возраста был выше у мужчин с нарушенной эректильной фун-

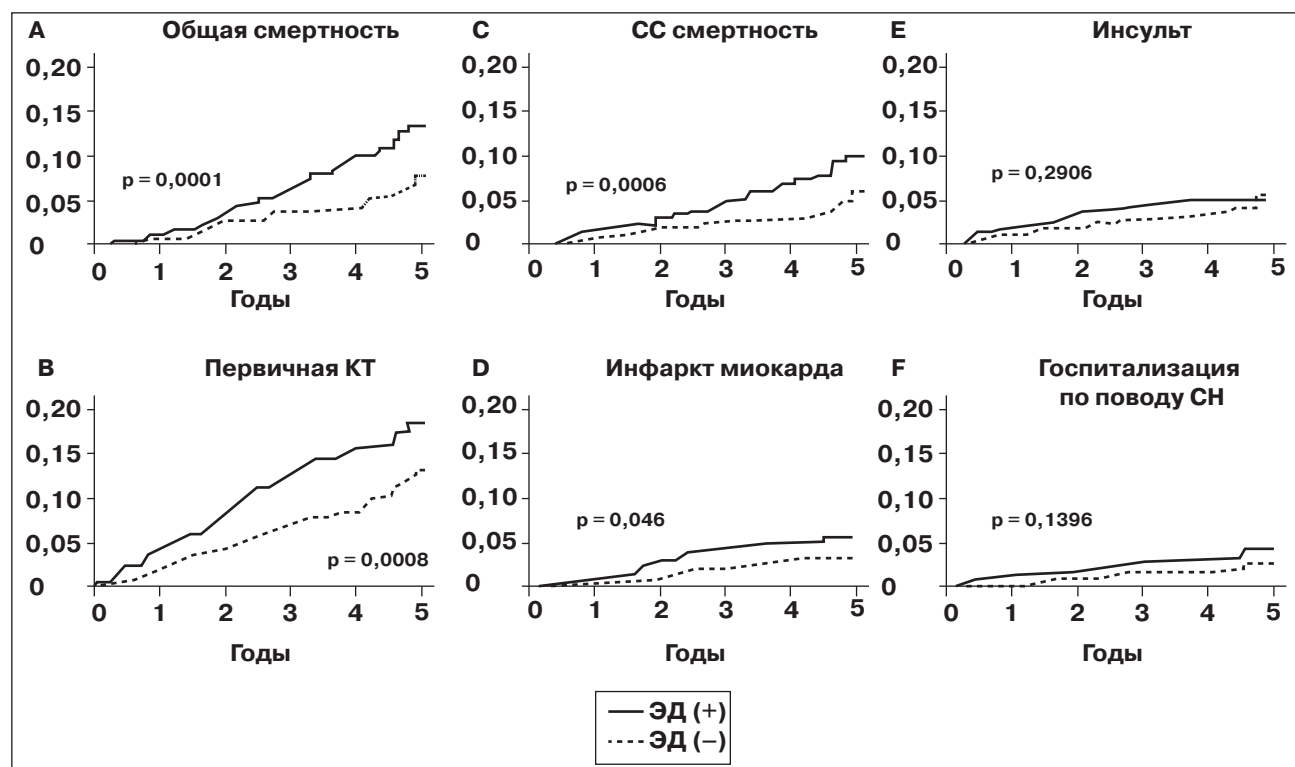


Рисунок 10. Частота развития событий в исследовании ONTARGET в зависимости от наличия ЭД (Michael Bohm, Circulation, 2010)

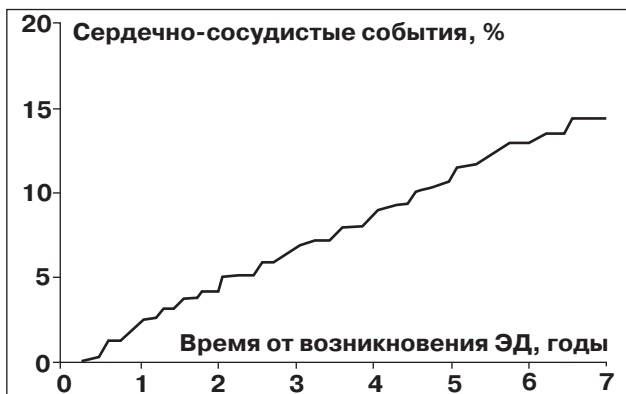


Рисунок 11. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений растет при увеличении времени от возникновения ЭД

кцией [16]. Поэтому некоторые руководства для врачей, занимающихся лечением ЭД, рекомендуют обследовать таких пациентов для исключения наличия у них ИБС, даже если клинических проявлений ИБС нет. Скорость распространения пульсовой волны по аорте и толщина комплекса интима-медиа (показатели, характеризующие поражение артерий) были выше у пациентов с ЭД, что говорит о связи ЭД с поражением артерий [81].

Таким образом, с одной стороны, сердечно-сосудистые факторы риска и заболевания могут способствовать возникновению ЭД, так как ее происхождение часто (в 70 % случаев) имеет сосудистый генез. С другой стороны, это могут быть звенья одного патологического процесса — атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. Была высказана даже гипотеза «размера артерии». Согласно этой гипотезе, сосудистое поражение — это универсальный (системный) процесс, но клинические проявления начинаются с артерий малого диаметра, так как даже при небольших изменениях в сосудистой стенке значимо нарушается кровоток (диаметр а. penis всего 1–2 мм). При дальнейшем прогрессировании процесса появляются клинические признаки поражения уже артерий большего диаметра — коронарных артерий диаметром 3–4 мм, внутренней сонной — 5–7 мм, бедренной — 6–8 мм [55]. Тогда появление ЭД можно расценивать как предвестник, ранний маркер сосудистого поражения и развития осложнений в дальнейшем. При этом чем больше времени прошло от возникновения ЭД, тем выше вероятность развития сердечно-сосудистых событий (рис. 11) [71].

Это подтверждается и данными другого исследования, в котором ЭД была маркером сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с АГ [13]. Более того, экспериментальные исследования на животных говорят о том, что ЭД может быть ранним маркером возникновения АГ [7].

Следует также отметить, что ЭД не во всех исследованиях была маркером сердечно-сосудистых осложнений. Так, в наблюдении А. Araujo с соавторами нарушение сексуальной функции было дополнительным предиктором событий только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3]. Отчасти это можно объяснить тем, что у ряда пациентов ЭД может быть обусловлена не только сосудистыми изменениями. Очень важным остается психогенный фактор. При наличии же факторов риска вероятность сосудистых причин ЭД увеличивается.

Как выявлять проблему?

Основным способом выявления ЭД является опрос пациента — его жалобы и ответы на стандартизованную анкету. Существуют разные опросники по определению так называемого Международного индекса ЭД (International Index of Erectile Dysfunction — ИИЭД), которые включают от 5 до 15 вопросов. Если брать полный опросник ИИЭД-15, то в нем 6 вопросов позволяют оценить степень ЭД, и по два вопроса — степень получения оргазма, сексуального желания, удовлетворения от полового акта, общего удовлетворения. Степень ЭД оценивается на основании полученных баллов: при величине 0–6 — тяжелая степень, 7–12 — умеренная дисфункция, 13–18 — между мягкой и умеренной, 19–24 — мягкая, 25–30 — ЭД нет. Эта система оценки наиболее часто применяется в клинических исследованиях.

Другие обследования позволяют выявить причину ЭД. Они могут быть общеклиническими (сбор анамнеза для выявления факторов риска и уточнения медикаментов, которые принимает пациент, измерение АД), лабораторными (общий анализ мочи, измерение уровня глюкозы крови, креатинина и электролитов, половых гормонов (тестостерона), тиреоидного гормона и пролактина) и специфическими для оценки эректильной функции. Среди последних используют ночной тумесцентный тест (рис. 12), когда на половой член на ночь надевают бумажную полоску. При наличии спонтанных утренних или ночных эрекции (у мужчин без органических нарушений они всегда есть) эта полоска рвется. Полоска может заменяться датчиком, позволяющим регистрировать наличие и амплитуду спонтанных эрекции — тумесцентография. Кроме того, для оценки нарушений используют интракавернозное введение вазоактивных субстанций, в частности алпростадил, и оценку кровотока с помощью ультразвукового доплеровского исследования (позволяет оценить и дифференцировать нарушения артериального притока или чрезмерный венозный отток). Также возможно проведение ангиографии кавернозных тел. Обязательным является осмотр уролога и неврологическое обследование.

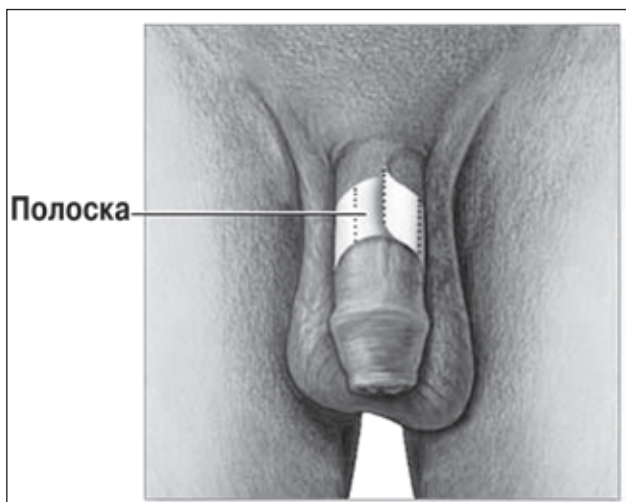


Рисунок 12. Ночной флуоресцентный тест для выявления ЭД

Психогенная ЭД часто проявляется снижением желаяния, возникает в возрасте до 40 лет, обычно внезапно, может быть связана с определенным партнером, утренние спонтанные эрекции, как правило, сохранены и мастурбация обычно позволяет достигать хорошей эрекции. При органических изменениях, как правило, желание не нарушено, есть сопутствующие состояния и факторы риска, количество спонтанных эрекций уменьшено, как правило, эрекция не возникает даже при мастурбации, ухудшается постепенно.

Существует ли риск кардиоваскулярных осложнений во время сексуальной активности?

Во время полового акта АД (и систолическое, и диастолическое) повышается постепенно и достигает максимума на протяжении 10–15 секунд оргазма и быстро возвращается к исходному уровню после. У мужчин и у женщин наблюдаются сходные изменения АД и ЧСС во время сексуальной активности. Исследования, проведенные с участием молодых мужчин, показали, что во время половых отношений с обычным (постоянным) партнером физическая активность сравнима с 3–4 метаболическими эквивалентами (МЕТ), что соответствует по нагрузке подъему на 2-й этаж, которая к тому же длится короткое время [35]. ЧСС может достигать 130 ударов в минуту, а систолическое АД редко превышает 170 мм рт.ст. у нормотензивных индивидуумов [8]. У пожилых лиц, страдающих кардиоваскулярными заболеваниями, физическая активность может колебаться от 3 до 5 МЕТ, так как некоторые мужчины в попытке достигнуть оргазма могут напрягаться в большей степени, что приводит к повышенной нагрузке на сердечно-сосудистую систему.

До недавнего времени существовали чрезмерные опасения по поводу повышения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений во время половых отношений [9], что не совсем правильно. Согласно исследованию R.F. DeBusk, стенокардия во время половых отношений (*angina d'amour*) и несколько часов спустя встречается редко — менее 5 % среди всех пациентов со стенокардией [20]. Чаще она наблюдается у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий, у которых приступы стенокардии возникают при малейшей физической нагрузке. Если пациент выполняет нагрузку 3 МЕТ и более без ишемических изменений на ЭКГ, то, как правило, риск развития ишемии во время сексуальной активности очень низкий [24].

В недавнем метаанализе I.J. Dahabreh и J.K. Paulus, включавшем 4 исследования, было показано, что у мужчин, в основном в возрасте 50–60 лет, сексуальная активность ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда в 2,7 раза [19]. При этом у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, этот риск составляет 3,0, а у лиц физически активных — 1,2 [56]. В шведском исследовании SHEEP риск повторного инфаркта миокарда составлял 0,7 у людей, ведущих активный образ жизни, и 4,4 — у малоподвижных [54].

Хотя относительный риск кардиоваскулярных осложнений во время сексуальных отношений и выше, но абсолютный риск — минимален в силу того, что длительность сексуальной активности минимальная и составляет очень незначительную долю от общего времени для возникновения ишемии или инфаркта миокарда. В целом сексуальная активность является причиной инфаркта миокарда в менее чем 1 % от всех случаев [56]. Абсолютный риск инфаркта миокарда при 1 часе сексуальной активности в неделю составляет 2–3 на 10 000 лиц в год. У людей с низким уровнем толерантности к физической нагрузке этот риск выше — 20–30 случаев на 1 млн на 1 час занятий сексом.

По данным вскрытий людей ($n = 5559$), умерших внезапно, только у 0,6 % это было связано с половой активностью [76]. Эти данные были подтверждены и другими наблюдениями [43, 60]. При этом из тех, кто умер внезапно во время сексуальной активности, большинство (82–93 %) были мужчинами, имевшими половые контакты вне брака (75 %), чаще с молодыми партнершами, после чрезмерного употребления алкоголя и пищи. Абсолютный риск внезапной смерти на 1 час сексуальной активности составляет менее 1 на 10 000.

Ряд исследований показал, что во время половых отношений риск возникновения желудочковых аритмий у пациентов с ИБС не увеличивается по

сравнению с другой физической активностью [59], а может даже быть и ниже [41]. В небольшом наблюдении за 43 пациентами (8 женщин) с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором было показано, что относительный риск тахикардий во время секса был сравним с физическим и ментальным напряжением.

Поэтому при хорошей переносимости нагрузки и низком/умеренном риске развития сердечно-сосудистых осложнений нет оснований ограничивать пациента в сексуальной активности. При высоком риске нужно обращать внимание на переносимость нагрузки: если пациент может выполнять нагрузку в 3 МЕТ и более, то ограничения не устанавливаются. Не рекомендована сексуальная активность лишь в таких случаях:

- в первые 6–8 нед. после ИМ (особенно в первые 2 недели);
- при нестабильной стенокардии;
- при неконтролируемой или злокачественной АГ;
- при III–IV ФК сердечной недостаточности;
- при злокачественных, неконтролируемых желудочковых аритмиях;
- при пороках сердца в стадии декомпенсации, (аортальный стеноз с градиентом ± 40 мм рт.ст.).

После стабилизации состояния сексуальная активность не противопоказана. Обязательна физическая реабилитация — регулярные физические тренировки снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и во время сексуальной активности.

Таким образом, сексуальная дисфункция у мужчин — это распространенная проблема, которая в основном имеет те же причины возникновения, что и дисфункция эндотелия, и поэтому она ассоциируется с частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Частота выявления и степень тяжести ЭД увеличиваются при наличии, большей степени и длительности существования АГ. Относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений во время сексуальной активности выше, однако в силу ее малой продолжительности абсолютный риск увеличивается незначительно и сравним с риском при обычной физической или психоэмоциональной нагрузке. Ограничения в сексуальной активности зависят от стратификации риска пациента. В следующем номере будут рассмотрены вопросы влияния сердечно-сосудистых препаратов на ЭД, методы лечения и особенности сексуальной дисфункции у женщин.

Продолжение в следующем номере

Список литературы

1. Akkus E., Kadioglu A., Esen A. et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study // *Eur. Urol.* — 2002. — Vol. 41. — P. 298-304.
2. Aranda P., Ruilope L.M., Calvo C. et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 139-145.
3. Araujo A.B., Hall S.A., Ganz P., Chiu G.R., Rosen R.C., Kupelian V. et al. Does erectile dysfunction contribute to cardiovascular disease risk prediction beyond the Framingham risk score? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 350-355.
4. Bacon C.G., Mittleman M.A., Kawachi I. et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139. — P. 161-168.
5. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definition // *JAMC.* — 2005. — Vol. 10. — P. 1327-1333.
6. Bauer G.E., Baker J., Hunyor S.N. et al. Side-effects of antihypertensive treatment: a placebo-controlled study // *Clin. Sci. Mol. Med. Suppl.* — 1978. — Vol. 4. — P. 341-344.
7. Behr-Roussel D., Gorny D., Mevel K. et al. Erectile dysfunction: an early marker for hypertension? A longitudinal study in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 276-283.
8. Bohlen J.G., Held J.P., Sanderson M.O., Patterson R.P. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities // *Arch Intern. Med.* — 1984. — Vol. 144. — P. 1745-1748.
9. Cheitlin M.D. Sexual activity and cardiac risk // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 24-28
10. Bohm M., Baumhake M., Teo K. et al. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events in High-Risk Patients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 1439-1446.
11. Braun M., Wassmer G., Klotz T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the «Cologne Male Survey» // *Int. J. Impot. Res.* — 2000. — Vol. 12. — P. 305-311.
12. Bulpitt C.J., Dollery C.T., Carne S. et al. Changes in symptoms in hypertensive patients after referral to hospital clinic // *Br. Heart. J.* — 1976. — Vol. 38. — P. 121-128.
13. Burchardt M., Burchardt T., Anastasiadis A.G. et al. Erectile dysfunction is a marker for cardiovascular complications and psychological functioning in men with hypertension // *Int. J. Impot. Res.* — 2001. — Vol. 13. — P. 276-281.
14. Cheng J.Y., Ng E.M. Body mass index, physical activity and erectile dysfunction: an U-shaped relationship from population-based study // *Int. J. Obes.* — 2007. — Vol. 31. — P. 1571-1578.
15. Chew K., Stuckey B., Bremner A. et al. ORIGINAL RESEARCH-EPIDEMIOLOGY: male Erectile Dysfunction: Its Prevalence in Western Australia and Associated Sociodemographic Factors // *The Journal of Sexual Medicine.* — 2008. — Vol. 5. — P. 60-69.
16. Chiurlia E., D'Amico R., Ratti C. et al. Erectile Dysfunction and Coronary atherosclerosis // *JACC.* — 2005. — Vol. 46. — P. 1503-1506.
17. Corona G., Mannucci E., Petrone L. et al. Association of hypogonadism and type II diabetes in men attending an outpatient erectile dysfunction clinic // *Int. J. Impot. Res.* — 2006. — Vol. 18. — P. 190-197.

18. Croog S.H., Levine S., Sudilovsky A. et al. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications // *Arch. Intern. Med.* — 1988. — Vol. 148. — P. 788-794.
19. Dahabreh I.J., Paulus J.K. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis // *JAMA.* — 2011. — Vol. 305. — P. 1225-1233.
20. DeBusk R.F. Sexual activity in patients with angina // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 3129-3132.
21. Dong Jia-Yi, Zhang Yong-Hong, Qin Li-Qiang. Erectile Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease. Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 1378-1385.
22. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared to normotensive individuals // *J. Androl.* — 2006. — Vol. 27. — P. 469-477.
23. Doumas M., Douma S. Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: Myth or Reality // *J. Clin. Hypertens.* — 2006. — Vol. 8. — P. 269-274.
24. Drory Y. Sexual activity and cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 4, Suppl H. — PH13-H18.
25. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // *Blood Press. Suppl.* — 2003. — Vol. 12. — P. 29-34.
26. Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 2978-2984.
27. Feldman H.A., Johannes C.B., Derby C.A. et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study // *Prev. Med.* — 2000. — Vol. 30. — P. 328-338.
28. Fung M., Bettencourt R., Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 43. — P. 1405-1411.
29. Gades N., Nehra A., Jacobson D. et al. Association between smoking and erectile dysfunction: a population-based study // *Am. J. Epidemiology.* — 2005. — Vol. 161. — P. 346-51.
30. Giuliano F.A., Leriche A., Jaudinot E. et al. Prevalence of erectile dysfunction among 7689 patients with diabetes, hypertension, or both // *Urology.* — 2004. — Vol. 64. — P. 1196-1201.
31. Greenstein A., Chen J., Matzkin H. et al. Does severity of ischaemic coronary disease correlate with erectile function? // *Int. J. Impot. Res.* — 1997. — Vol. 9. — P. 123-126.
32. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29. — P. 8-14.
33. Grover S., Lowensteyn I., Kaouache M. et al. The Prevalence of Erectile Dysfunction in the Primary Care Setting // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 213-219.
34. Hannan J.L., Maio M.T., Komolova M., Adams M.A. Beneficial impact of exercise and obesity interventions on erectile function and its risk factors // *J. Sex. Med.* — 2009. — Vol. 3. — P. 254-261.
35. Hellerstein H.K., Friedman E.H. Sexual activity and the postcoronary patient // *Arch. Intern. Med.* — 1970. — Vol. 125. — P. 987-999.
36. Jaffe A., Chen Y., Kisch E.S. et al. Erectile dysfunction in hypertensive subjects: assessment of potential determinants // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 28. — P. 859-862.
37. Janiszewski P.M., Janssen I., Ross R. Abdominal obesity and physical inactivity are associated with erectile dysfunction independent of body mass index // *J. Sex. Med.* — 2009. — Vol. 6. — P. 1990-1998.
38. Johannes C., Araujo A., Feldman H. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163. — P. 460-463.
39. Kapoor D., Aldred H., Clark S. et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 911-917.
40. Kapoor D., Clarke S., Channer K.S. et al. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes // *Int. J. Androl.* — 2007. — Vol. 30. — P. 500-507.
41. Kavanagh T., Shephard R.J. Sexual activity after myocardial infarction // *Can. Med. Assoc. J.* — 1977. — Vol. 116. — P. 1250-1253.
42. Kifer I., Williams G.H., Vickers M.A. et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1920-1925.
43. Krauland W., Underwarter T. Herzinfarkt und Sexualität aus der Sicht des Rechtsmediziners [in German] // *Sexualmedizin.* — 1976. — 10. — 20-23.
44. Levine G., Steinke E., Bakaeen F. et al. Sexual Activity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.* — 2012. — 125.
45. Loves S., Ruinemens-Koerts J., de Boer H. Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypogonadism // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — 158. — 741-747.
46. Maio G., Saraeb S., Marchiori A. Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study // *J. Sex. Med.* — 2010. — Vol. 7. — P. 2201-2208.
47. Mak R., de Backer G., Kornitzer M. et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in a population-based study in Belgium // *Eur. Urol.* — 2002. — Vol. 41. — P. 132-138.
48. Mannino D., Klevens R., Flanders W. Cigarette smoking: an independent risk factor for impotence? // *Am. J. Epidemiology.* — 1994. — Vol. 140. — P. 1003-1008.
49. Manolis A., Doumas M., Viigimaa M. et al. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management Hypertension And Sexual Dysfunction. — 2007. — 8. — 32.
50. Martin-Morales A., Sanchez-Cruz J.J., Saenz de Tejada I. et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion // *Erectil Masculina Study.* — *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166. — P. 569-575.
51. Marumo K., Nakashima J., Murai M. Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: assessment by the International Index of Erectile Function // *Int. J. Urol.* — 2001. — Vol. 8. — P. 53-59.
52. Millett C., Wen L., C Rissel C. et al. Smoking and erectile dysfunction: findings from a representative sample of Australian men // *Tobacco Control.* — 2006. — Vol. 15. — P. 136-139.
53. Mirone V., Ricci E., Gentile V. et al. Determinants of erectile dysfunction risk in a large series of Italian men attending andrology clinics // *Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 45. — P. 87-91.

54. Moller J., Ahlbom A., Hulting J., Diderichsen F., de Faire U., Reuterwall C., Hallqvist J. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction: a case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP) // *Heart*. — 2001. — Vol. 86. — P. 387-390.
55. Montorsi P., Ravagnani P.M., Galli S., Rotatori F., Briganti A., Salonia A. et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 19M-23M.
56. Muller J.E., Mittleman M.A., Maclure M., Sherwood J.B., Tofigler G.H. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion // *JAMA*. — 1996. — Vol. 275. — P. 1405-1409.
57. Newman H.F., Marcus H. Erectile dysfunction in diabetes and hypertension // *Urology*. — 1985. — Vol. 26. — P. 135-137.
58. Nicolosi A., Moreira E.D. Jr., Shirai M. et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction // *Urology*. — 2003. — Vol. 61. — P. 201-206.
59. Paolillo V., Marra S., Chiappa E., Boncompagni F., Oddenino G., Spadaccini F., Angelino P.F. Influence of sleep, wakefulness and some daily activities on ventricular ectopic activity in recent myocardial infarction (author's translation) [in Italian] // *G. Ital. Cardiol.* — 1981. — Vol. 11. — P. 12-22.
60. Parzeller M., Raschka C., Bratzke H. Sudden cardiovascular death during sexual intercourse: results of a legal medicine autopsy study [in German] // *Z. Kardiol.* — 1999. — Vol. 88. — P. 44-48.
61. Ponzolzer A., Temml C., Mock K. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire // *Eur. Urol.* — 2005. — Vol. 47. — P. 80-86.
62. Riley A.J., Steiner J.A., Cooper R. et al. The prevalence of sexual dysfunction in male and female hypertensive patients // *J. Sex. Marital. Ther.* — 1967. — Vol. 2. — P. 131-138.
63. Rosen R.C., Fischer W.A., Eardley I. et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — Vol. 20. — P. 607-617.
64. Saigal C., Wessells H., Pace J. et al. for the Urologic Diseases in America Project. Predictors and Prevalence of Erectile Dysfunction in a Racially Diverse Population // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 207-212.
65. Sasayama S., Ishii N., Ishikura F. et al. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease // *Circ. J.* — 2003. — Vol. 67. — P. 656-659.
66. Schipilliti M., Caretta N., Palego P. et al. Metabolic Syndrome and Erectile Dysfunction // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 1875-1877.
67. Shabsigh R., Fishman I.J., Schum C. et al. Cigarette smoking and other vascular risk factors in vasculogenic impotence // *Urology*. — 1991. — Vol. 38. — P. 227-231.
68. Shiri R., Koskimaki J., Hakkinen J. et al. Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS) // *Eur. Urol.* — 2004. — Vol. 45. — P. 628-633.
69. Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E., Marazziti G., Patrizi R., Fini M., Rosano G.M. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24, № 21. — P. 1928-1932.
70. Smith D.G., Frankel S., Yamell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caterphilly Cohort Study // *BMJ*. — 1997. — Vol. 315. — P. 1641-1644.
71. Thompson I., Tangen C., Goodman P. et al. Erectile Dysfunction and Subsequent Cardiovascular Disease // *JAMA*. — 2005. — Vol. 294. — P. 2006-3002.
72. Toblli J.E., Stella I., Inserra F., Ferder L., Zeller F., Mazza O.N. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13. — P. 686-692.
73. Toblli J.E., Stella I., Mazza O.N. et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 516-522.
74. Traish A.M., Feeley R.J., Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction // *FEBS J.* — 2009. — Vol. 276. — P. 5755-5767.
75. Traish A.M., Goldstein I., Kim N.N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction // *Eur. Urol.* — 2007. — Vol. 52. — P. 54-70.
76. Ueno M. The so-called coition death [in Japanese] // *Nihon Hoigaku Zasshi*. — 1963. — Vol. 17. — P. 330-340.
77. Ushiyama M., Morita T., Kuramochi T., Yagi S., Katayama S. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide // *Hypertens. Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 253-261.
78. Vignera S., Condorelli R., Vicari E. et al. Physical Activity and Erectile Dysfunction in Middle-Aged Men // *J. Androl.* — 2012. — Vol. 33. — P. 154-161.
79. Viigima M., Doumas M., Vlachopoulos C. et al. Hypertension and sexual dysfunction: time to act // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29. — P. 403-407.
80. Virag R., Bouilly P., Frydman D. Is impotence an arterial disorder? A study of arterial risk factors in 440 impotent men // *Lancet*. — 1985. — Vol. 1. — P. 181-184.
81. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Loakeimidis N. et al. Arterial function and intima-media thickness in arterial hypertensive patients with erectile dysfunction // *Journal of Hypertension*. — 2008. — Vol. 26. — P. 1829-1836.
82. Vrentos G., Paraskevas K., Mikhailidis D. Erectile Dysfunction: A Marker of Early Coronary Heart Disease // *Hellenic. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 48. — P. 185-191.
83. Wang C., Jackson G., Jones T. et al. Low Testosterone Associated With Obesity and the Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men With Type 2 Diabetes // *Diabetes. Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 1669-1675.
84. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 123-135.
85. Yialamas M.A., Dwyer A.A., Hanley E. et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4254-4259.