

Физическая реабилитация и эндотелиальная дисфункция при ишемической болезни сердца

В.А. Маргазин, А.С. Носкова¹

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, ¹Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

Physical rehabilitation and endothelial dysfunction in coronary heart disease

V.A. Margazin, A.S. Noskova¹

K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, ¹Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia.

В обзоре представлены данные о взаимосвязи физической активности и тренированности организма с основными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС). Раскрываются механизмы позитивных эффектов регулярных тренировок при сердечной недостаточности. Отдельно анализируются возможности физической реабилитации в плане улучшения функции сосудистого эндотелия и эректильной дисфункции при (ИБС).

Ключевые слова: физическая реабилитация, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность.

The review contains the data on interaction between physical activity and fitness, from one hand, and principal clinical manifestations of coronary heart disease (CHD), from another hand. Mechanisms of regular training positive effects in heart failure patients are discussed. Physical rehabilitation potential for endothelial function improvement and erectile dysfunction management in CHD are analyzed.

Key words: Physical rehabilitation, coronary heart disease, endothelial dysfunction, heart failure.

За последние двадцать лет клиническое применение лечебной физкультуры в качестве терапевтической стратегии эволюционировало от метода собственно физической реабилитации к эффективному средству предупреждения и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Общеизвестным является практически двукратное увеличение ССЗ при низкой физической активности (НФА) [1], а повышение ФА больных ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет достичь снижения смертности на 27-31% [2].

По итогам 6-летнего наблюдения за 6 тыс. лиц с ИБС и без нее была проанализирована связь смертности с физической тренированностью организма, определяемой методом велоэргометрии (ВЭМ) по работометаболическому эквиваленту. Единица метаболического эквивалента (МЭТ) соответствует 3,5

мл потребления кислорода на 1 кг массы тела (МТ) в минуту в положении сидя. Максимальный показатель МЭТ при ВЭМ пробе зависит от уровня физической подготовленности организма. У больных ИБС с наивысшим уровнем физической тренированности (МЭТ > 10,5) смертность была в 4 раза меньше, чем у пациентов с низкой физической работоспособностью организма (МЭТ < 5) [3]. Эти данные подчеркивают, что ФА и физическая тренированность организма имеют важнейшее значение во вторичной профилактике ИБС. Однако общая смертность от ИБС в популяции характеризуется U-образной кривой, т.е. она выше как у лиц с минимальным, так и с наиболее высоким уровнем ФА [4].

Четыре механизма рассматриваются в качестве посредников снижения частоты кардиальных событий при регулярных физических нагрузках

(ФН): улучшение функции эндотелия, замедление прогрессирования коронарного повреждения, снижение тромбогенного риска и рост коллатерального кровообращения в микрососудах [5].

Легкая ФН — 3 раза в неделю, 60% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), хотя и не влияет на морфологию коронарных сосудов и частоту рестенозов после коронарной ангиопластики или имплантации стента, но улучшает работоспособность и качество жизни (КЖ), а также приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и числа повторных госпитализаций [6].

У 101 больного со стабильной ИБС и стенозом коронарных артерий (КА) > 50% проводили испытания ежедневных физических тренировок (ФТ) на ВЭМ по 20 мин. при 70% от максимальной ЧСС. После 12 месяцев наблюдения в группе больных, проводивших физические тренировки, отмечалось значительно меньшее число сосудистых катастроф (70%) по сравнению с группой больных, у которых использовались инвазивные методы лечения — коронарная ангиопластика и имплантация стента (88%) [7]. Очевидно, что умеренная ФА приводит к уменьшению прогрессирования ИБС и снижению смертности.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из самых «ранних» маркеров атеросклероза и прогностическим фактором риска (ФР) инфаркта миокарда (ИМ) [8]. Одна из основных задач эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном ФН кровоснабжении.

Ведущим эндотелиальным модулятором является оксид азота (NO), хотя его влияние не ограничивается лишь дилатацией локального участка сосудистого русла. К повышению уровня NO могут приводить длительные физические упражнения [9,10].

Несмотря на многообразие механизмов развития, ключевая роль в патогенезе ДЭ, по мнению большинства исследователей, принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [11]. В настоящее время функцию эндотелия исследуют с помощью функциональных методов, таких как оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью прямой плетизмографии или ультразвука высокого разрешения, а также путем определения содержания в крови маркеров ДЭ — нитратов, NO-синтазы, фактора Виллебранда, гомоцистеина [12].

В эксперименте установлено, что у молодых здоровых мышей физическая бездеятельность вызывала ДЭ, которая являлась полностью обратимой уже при коротком периоде умеренных физических упражнений. Можно предположить, что физическая бездеятельность, так называемый сидячий образ жизни, увеличивает сердечно-сосудистый риск у молодых здоровых индивидуумов через механизм ДЭ [13]. На дисфункцию сосудистого эндотелия при

ИБС положительное влияние оказывает повышение ФА [14]. На фоне ФН было выявлено существование обратной связи: увеличение эндотелиального NO стимулировало экспрессию супероксиддисмутазы, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [15].

Ежедневная ФТ больных ИБС на ВЭМ продолжительностью 10 мин. в течение 4 недель при ЧСС 80% от максимальной приводит к восстановлению функции эндотелия, чего не наблюдается в контрольной группе [16]. Основную роль при этом играют возникающее при ФН усиление кровотока и повышение напряжения стенки сосуда, что индуцирует синтез NO эндотелием. Из этого следует, что повышенная концентрация NO в эндотелии тормозит атерогенез вследствие снижения эндотелиальной адгезии и субэндотелиальной миграции макрофагов, окисления липопротеинов, образования пенных клеток и пролиферации гладкомышечных клеток.

При ДЭ, обусловленной пожилым возрастом, сердечной недостаточностью и ИБС, положительное влияние ФТ несомненно [17,18], особенно, если количество и интенсивность упражнений удовлетворяют условиям, рекомендованным при ССЗ [19,20]. У женщин в постменопаузе ДЭ улучшается после ФН; последние могут выступать альтернативой эстрогенной заместительной терапии [21].

Возможно, что регулярные ФТ при ССЗ являются нефармакологическим методом борьбы с ДЭ за счет повышения биодоступности NO [22], улучшения транспорта L-аргинина [23], активации фибринолиза, снижения вязкости крови, уменьшения спонтанной агрегации тромбоцитов [20], увеличения плазменных концентрации супероксиддисмутазы и уменьшения перекисного напряжения [24,25]. Именно ферментная антиокислительная адаптация может объяснить улучшение эндотелиальной функции при ФТ [26].

Не ясно, может ли дозированная ФА, предположительно улучшающая функцию эндотелия, 6 раз в неделю по 10 мин., 80% от максимальной ЧСС, приводить к уменьшению прогрессирования ИБС. Пока это доказано только для ежедневных ФТ продолжительностью 30 мин., проводимых с аналогичной интенсивностью [27].

Изучается влияние ФА на структуру и стабильность атеросклеротических бляшек. В течение 1 часа после интенсивной ФН риск возникновения ИМ у практически здоровых лиц намного выше, чем в последующие часы [28]. В этом случае ФН рассматривается как значительная, если она > 5,5 МЭТ, что соответствует 5-кратному превышению основного обмена веществ и проходит с потоотделением и частично анаэробным метаболизмом. Риск развития ИМ после интенсивной ФН имеют только те лица, у которых нагрузка аналогичной мощности в повседневной жизни не встречается. Если же подобные тренировки проводятся хотя бы 1 раз в неделю, то ве-

роятность возникновения ИМ значительно снижается. Наименьший риск развития ИМ отмечен у лиц, занимающихся ФТ > 4 раз в неделю [29].

Однократная высокая ФА может вызвать острую дестабилизацию атеросклеротической бляшки, возможно за счет индукции атерогенной гиперлипидемии [30]. Однако достаточно одной 20-минутной дозированной ФН в неделю интенсивностью > 5,5 МЭТ для профилактики этого осложнения [27].

Обнаружено 20% снижение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в первые месяцы после ИМ только с помощью ФН и изменения характера питания [31].

Риск возникновения ССЗ при повышении уровня воспалительных маркеров: С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и др., возрастает, что указывает на ключевую роль воспаления в патофизиологии атеросклероза. Значимость СРБ сопоставляется с классическим сердечно-сосудистым ФР – ХС ЛНП [32]. Установлено, что при увеличении ФА наблюдается позитивная динамика показателей воспаления. Концентрации фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6, клеточных молекул адгезии снижаются при многофакторном годичном воздействии: прогулки по 60 мин 3 раза в неделю, диеты – 1300 ккал у лиц с повышенной МТ без ИБС [33]. Исследовано содержание про- и противовоспалительных цитокинов у 28 больных ИБС в процессе 12-недельной программы аэробных упражнений на уровне 70-80% индивидуальной максимальной ЧСС. Зарегистрировано существенное снижение содержания СРБ с $7,5 \pm 4,2$ до $3,9 \pm 3,5$ mg/l ($p < 0,001$) и всех провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 с $0,83 \pm 0,23$ до $0,51 \pm 0,12$ pg/ml ($p = 0,014$), интерлейкин-6 с $2,50 \pm 1,50$ до $1,44 \pm 0,57$ pg/ml ($p = 0,002$), интерферона- γ с $18,63 \pm 3,31$ до $16,77 \pm 2,49$ pg/ml ($p < 0,001$), с увеличением количества противовоспалительного цитокина интерлейкина-10 с $1,61 \pm 1,40$ до $2,29 \pm 2,01$ pg/ml ($p = 0,008$). До начала испытания 72% пациентов находились в высокой категории риска (СРБ > 3 mg/l) и 28% в промежуточной (СРБ = 1-3 mg/l). После курса ФТ 11% были в низком риске (СРБ < 1 mg/l), 50% в промежуточном звене и только 39% в высокой категории риска [34].

Таким образом, оптимальная интенсивность ФН при ИБС представляется задачей с мультивариантными решениями. Во всяком случае, наименьший уровень физического воздействия достаточен для оказания положительного влияния на воспалительный компонент заболевания и КЖ больных. Умеренная ФА позволяет регулировать ДЭ и дислипидемию (ДЛП), а также замедлить прогрессирование ИБС. Высокий уровень ФА не препятствует прогрессированию ИБС, а однократная чрезмерная ФН у нетренированных лиц может привести к дестабилизации атеросклеротической бляшки и атеротромбозу. Регулярные аэробные упражнения не должны подменяться периодически-

ми – 1-2 раза в неделю, но значительными ФН. При имеющейся, даже в начальных стадиях, сосудистой или органной патологии такие пиковые ФН чреваты тяжелыми последствиями [1].

Дискутируется вопрос о приемлемости статических ФН при ИБС. С одной стороны, выполнение статических ФН может быть сопряжено с быстроразвивающимся повышением артериального давления (АД), особенно диастолического АД, значительным ростом постнагрузки при практически неизменном периферическом сопротивлении, снижением ударного объема сердца с последующим значительным увеличением потребности миокарда в кислороде. Вследствие негативного воздействия на инотропную функцию сердца у больных ИБС развивается диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и снижается фракция выброса (ФВ) [35]. Подобный гемодинамический ответ на статическое усиление может провоцировать ишемию миокарда и аритмии, способствовать формированию гипертрофии миокарда ЛЖ и последующую его дилатацию.

С другой стороны, доказано, что статико-динамическая лечебная гимнастика оказывает положительное влияние на психофизиологическое состояние больных острым ИМ с одновременным улучшением показателей центральной гемодинамики, в т.ч. сократительной способности миокарда [36]. В целом, подход к ФТ, основанный на сочетании аэробной части и силовых ФТ, чаще используется для занятий под наблюдением реабилитологов [37].

Отдельно обсуждаются проблемы повышения ФА при основном хроническом осложнении ИБС – сердечной недостаточности (СН), т.к. в снижении толерантности к нагрузке (ТФН) и прогрессировании симптоматики в последние 20 лет основная роль стала отводиться периферическим нарушениям, включая легочное сосудистое сопротивление [38-40]. Периферические изменения – потеря и снижение силы периферических мышц, вентиляционные нарушения и ДЭ, при СН обычно неадекватно трактуются и лечатся в рутинной клинической практике, т.к. стандарты фармакологической терапии ориентированы на сократительную функцию миокарда и нейрогуморальные аспекты [41]. Средства физической реабилитации могут положительно влиять на ТФН, легочную функцию и скелетную мускулатуру, а также на функцию сосудистого эндотелия у больных с СН.

Учитывая недостаточную изученность, была предпринята попытка выяснения роли центральных и периферических механизмов в клиническом улучшении после 5-месячной программы физической реабилитации у 21 пожилого больного (средний возраст 68 лет) со II или III функциональным классом (ФК) СН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). По сравнению с контрольной группой (22 человека) по окончании тренировочного периода отмечен значительный рост дистанции

6-минутной ходьбы — +37,1 м vs +5,3 м ($p=0,01$), работоспособности в ВЭМ пробе — +6,1 W vs +2,1 W ($p=0,03$), силы четырехглавых мышц бедра — +2,8 кг vs +0,2 кг ($p=0,003$). Одновременно зарегистрировано улучшение КЖ больных. Различий в эхокардиографических параметрах, легочной функции, содержании натрий-уретических пептидов в сравниваемых группах не выявлено. Авторы делают выводы, что улучшение функционального состояния больных с СН при ФТ в большей мере обусловлены периферическими механизмами [37].

Шестимесячные ФТ (комбинация аэробных и силовых упражнений) 4 раза в неделю у 29 больных в возрасте 60 ± 8 лет (ФВЛЖ $26,3 \pm 7,2\%$) сопровождались возрастанием физической работоспособности при неизменных плазменных уровнях маркеров ДЭ. К окончанию тренировочного периода лишь в отношении фактора Виллебранда стала положительной проба с максимальной ФН [42].

Термин «эректильная дисфункция» существует всего лишь чуть более десяти лет, сегодня определяется, как «неспособность достигать и (или) поддерживать эрекцию, достаточную для проведения полового акта» в том случае, если это расстройство сохраняется, по крайней мере, в течение 3 месяцев. Эректильная дисфункция представляет собой проявление ДЭ, является маркером поражения КА [43]. Выявлена корреляция между половой активностью и количеством пораженных КА, а на основании обнаруженной васкулогенной эректильной дисфункции атеросклеротическое поражение КА может быть заподозрено у больных без клинических признаков

ИБС. Таким образом, эректильная дисфункция нередко оказывается первым проявлением ДЭ; по современным представлениям — первого патогенетического звена атерогенеза [44].

Кажется вполне логичным, что воздействие на независимые ФР ССЗ: увеличение ФА, снижение МТ, отказ от курения и др., теоретически должно препятствовать и развитию эректильной дисфункции [45,46]. Действительно, увеличение ФА (от 48 до 195 мин./нед.) и снижение индекса МТ с 36,9 до 31,2 позволили достоверно увеличить индекс эректильной функции с 13,9 до 17,0 у 55 мужчин в ходе двухлетнего наблюдения [47]. Однако работ, анализирующих возможные изменения эректильной дисфункции при физической реабилитации в режиме, рекомендованном при ССЗ, практически не проводилось.

Физические занятия улучшают ЭЗВД не только как локальный феномен в активных мышечных группах, но также как системный ответ на регулярную работу относительно больших мышечных масс [48]. Важно, что благоприятные эффекты от физической реабилитации более выражены у лиц с изначально нарушенной функцией сосудистого эндотелия, т.е. там, где этот процесс является патогенетически значимым.

Дальнейшее рассмотрение вопросов о роли физической реабилитации в области вторичной профилактики ССЗ является темой исследований ближайших лет, особенно при ожирении, артериальной гипертензии, сахарном диабете, остеопорозе, депрессии и ДЛП в комбинации с повышенными показателями воспаления.

Литература

- Бритов А.Н., Апарина Т.В., Орлов А.А. Коррекция сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией. Роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Кардиоваск тер профил 2004; 3: 24-31.
- Jotliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; Issue 1.
- Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346: 793-801.
- Shaper AG, Wannamethee G. Physical activity and ischemic heart disease in middle-aged British men. Br Heart J 1991; 66: 384-94.
- Hambrecht R. Sports as therapy. Herz 2004; 29(4): 381-90.
- Belardinetti R, Paolini I, Cianci G, et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. JACC 2001; 37: 1891-900.
- Mobius-Winkler S, Walther C, Conradi K, et al. A randomized comparison of coronary stent placement and exercise training in the treatment of stable coronary artery disease. Circulation 2002; 106(11): 354-7.
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. Circulation 2005; 111: 310-4.
- Sessa WS, Pritchard K, Seyedi N, et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular NO production and endothelial NOS-gene expression. J Clin Invest 1992; 90: 278-81.
- Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS. NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. Am J Physiol Heart Circulat Physiol 2003; 285(2): H535-40.
- Britten M, Schuchinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis. Herz 1998; 23(3): 97-105.
- Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. Кардиология 2005; 45(2): 59-62.
- Suvorova T, Lauer N, Kojda G. Physical inactivity causes endothelial dysfunction in healthy young mice. JACC 2004; 44: 1320-7.
- Gielen S, Adams V, Niebauer J, et al. Aging and heart failure - similar syndromes of exercise intolerance? Implications for exercise-based interventions. Heart Fail Monit 2005; 4(4): 130-6.
- Tohru Fukai, Siegfried MR, Masuko Ushio-Fukai, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. J Clin Invest 2000; 105(11): 1631-9.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise in coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454-60.
- Mitu F, Mitu M. Physical exercise and vascular endothelium. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2003; 107: 487-93.

18. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 2004; 180: 113-23.
19. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004; 561(Pt 1): 1-25.
20. Apor P, Radi A. Vascular effects of physical activity. *Orv Hetil* 2005; 146(2): 63-7.
21. Harvey PJ, Picton PE, Su WS, et al. Exercise as an alternative to oral estrogen for amelioration of endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am Heart J* 2005; 149(2): 291-7.
22. Walthers C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32: 129-34.
23. Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Augmentation of endothelial function following exercise training is associated with increased L-arginine transport in human heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(4): 375-82.
24. Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 617-20.
25. Niebauer J, Clark AL, Webb-Peploe KM, et al. Home-based exercise training modulates pro-oxidant substrates in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 183-8.
26. Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: 378-87.
27. Шютт А, Болотова ЕВ, Хале М. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2005; 7: 83-6.
28. Girt S, Thompson PD, Kieman FJ, et al. Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *J Am Med Ass* 1999; 282: 1731-6.
29. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. *N Engl J Med* 1993; 329: 1677-83.
30. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В., Бондаренко И.З. Разнонаправленное влияние физических нагрузок разного вида и интенсивности на показатели липидтранспортной системы крови у здоровых и больных коронарной болезнью сердца. *Тер архив* 2005; 9: 43-9.
31. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1-11.
32. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
33. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-9.
34. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100(1): 93-9.
35. Vitcenta MS, Hanson P, Folts JD. Impairment of left ventricular function during maximal isometric dead lifting. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2062-6.
36. Некрокина О.А., Шкребка А.Н. Лечебная гимнастика в статико-динамическом режиме у больных с острой коронарной патологией на стационарном этапе реабилитации. *Кардиология* 2005; 5: 48-9.
37. Jonsdottir S, Andersen KK, Sigurethsson AF, Sigurethsson SB. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1033-8.
38. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. *Кардиология* 2005; 10: 31-8.
39. Clarc AL, Poole-Wilson PA, Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *JACC* 1996; 28: 1092-102.
40. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *JACC* 1999; 34: 1802-6.
41. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001; 103: E1-6.
42. Sabelis LW, Senden PJ, Fijnheer R, et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(9): 583-9.
43. Chiurlia E, D'Amico R, Ratti C, et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *JACC* 2005; 46(8): 1503-6.
44. Francavilla S, Bocchio M, Pelliccione F, et al. Vascular aetiology of erectile dysfunction. *Int J Androl* 2005; Suppl 2: 35-9.
45. Archer SL, Gragasin FS, Webster L, et al. Aetiology and management of male erectile dysfunction and female sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease. *Drugs Aging* 2005; 22(10): 823-42.
46. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, et al. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res* 2003; 15(4): 253-7.
47. 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; 291(24): 2978-84.
48. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33(14): 1013-35.

Поступила 03/10-2005