

Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция

Т.А. Алексеева^{✉1}, А.Ю. Литвин^{1,2}, Е.М. Елфимова¹, О.О. Михайлова¹, В.Н. Ларина², Е.В. Шпотъ³, В.И. Подзолков³, И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Сексуальное здоровье является неотъемлемой частью здоровья в целом, и активная и здоровая сексуальная жизнь – важный аспект хорошего качества жизни. Сердечно-сосудистые заболевания и нарушения сексуального здоровья имеют общие факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение и курение) и общие патогенетические механизмы развития (эндотелиальная дисфункция, воспаление и атеросклероз). Все это привело к размышлениям о патофизиологии и возможностях лечения сексуальных нарушений. Применение препаратов из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа произвело революцию в лечении эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин. Эта статья будет посвящена ЭД и ее связи с артериальной гипертензией. Данный документ создан экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии при участии члена рабочей группы по сексуальной дисфункции и артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии. Группа экспертов была очень активна в последние годы в ознакомлении специалистов по гипертензии и смежным специальностям с проблемой ЭД посредством многочисленных лекций на национальных и международных конгрессах. Было отмечено, что ЭД предшествует развитию ишемической болезни сердца. Гипотеза диаметра артерий была предложена как возможное объяснение данного наблюдения. Клинические проявления атеросклеротического поражения и/или эндотелиальной дисфункции артерий полового члена могут предшествовать соответствующим проявлениям в более крупных артериях. Больные гипертензией, получающие гипотензивную терапию, чаще страдают нарушениями сексуального характера по сравнению с нелечеными пациентами. Возникновение ЭД, по-видимому, связано с нежелательными эффектами гипотензивных препаратов на ткани полового члена. Имеется информация, указывающая на различные эффекты гипотензивных препаратов на эректильную функцию.

Ключевые слова: приверженность гипотензивной терапии, артериальная гипертензия, эректильная дисфункция, лечение эректильной дисфункции, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Алексеева Т.А., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М., Михайлова О.О., Ларина В.Н., Шпотъ Е.В., Подзолков В.И., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия и эректильная дисфункция. Системные гипертензии. 2021; 18 (2): 69–79.

DOI: 10.26442/2075082X.2021.2.200836

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Алексеева Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: t-a86@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5499-0482

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. сна, гл. науч. сотр. отд. гипертензии, проф. каф. поликлинической терапии ФГБУ «НМИЦ кардиологии», ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5918-9969

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. сна отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3140-5030

Михайлова Оксана Олеговна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. сна отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3609-2504

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-7825-5597

Шпотъ Евгений Валерьевич – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим урологическим отд-нием ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1121-9430

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0758-5609

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

[✉]Tatiana A. Alekseeva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: t-a86@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5499-0482

Alexander Yu. Litvin – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5918-9969

Eugenia M. Elfimova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3140-5030

Oxana O. Mikhailova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3609-2504

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-7825-5597

Eugeny V. Shpot – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1121-9430

Valery I. Podzolkov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0758-5609

Irina E. Chazova – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-9822-4357

Consensus of experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Arterial hypertension and erectile dysfunction

Tatiana A. Alekseeva^{✉1}, Alexander Yu. Litvin^{1,2},
Eugenia M. Elfimova¹, Oxana O. Mikhailova¹, Vera N. Larina²,
Eugeny V. Shpot³, Valery I. Podzolkov³, Irina E. Chazova¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

For citation: Alekseeva TA, Litvin AYU, Elfimova EM, Mikhailova OO, Larina VN, Shpot EV, Podzolkov VI, Chazova IE. Consensus of experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Arterial hypertension and erectile dysfunction. Systemic Hypertension. 2021; 18 (2): 69–79. DOI: 10.26442/2075082X.2021.2.200836

Abstract

Sexual health is an essential part of overall health, and an active and healthy sex life is an important aspect of a good quality of life. Cardiovascular diseases and sexual health disorders have common risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity and smoking) and common pathogenesis (endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis). All this led to speculations about the pathophysiology and treatment options for sexual dysfunctions. The use of phosphodiesterase type 5 inhibitors has revolutionized the treatment of erectile dysfunction (ED) in men. This article focuses on ED and its relationship with hypertension. This document was created by experts from the Russian Medical Society of Arterial Hypertension with the participation of a member of the European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction and Arterial Hypertension. In recent years, the expert group was very active in educating hypertension specialists and related specialties physicians about ED via numerous lectures at national and international congresses. It has been noted that ED precedes the development of coronary heart disease. The artery diameter hypothesis has been proposed as a possible explanation for this observation. Clinical manifestations of atherosclerotic lesions and/or endothelial dysfunction of the penile arteries may precede those in larger arteries. Patients with hypertension who receive antihypertensive drugs are more likely to suffer from sexual dysfunctions compared to untreated patients. The occurrence of ED appears to be related to the undesirable effects of antihypertensive drugs on the penile tissues. There is information about various effects of antihypertensive drugs on erectile function.

Keywords: adherence to antihypertensive therapy, arterial hypertension, erectile dysfunction, treatment of erectile dysfunction, cardiovascular diseases

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой широко распространенную патологию, которая затрагивает более 1 млрд человек взрослого населения земного шара [1]. Повышение уровня артериального давления (АД) и повреждение эндотелия сосудов повышают риск сердечно-сосудистых (ССЗ), цереброваскулярных, а также почечных заболеваний [2]. Однако по мере развития фармакотерапии и появления антигипертензивной терапии (АГТ) возможность снижения уровня АД позволила значительно снизить риск осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек [3].

За прошедшее десятилетие накоплен неоценимый опыт изучения эректильной дисфункции (ЭД), и к настоящему моменту данная патология не только рассматривается в качестве аспекта, в значительной мере снижающего качество жизни как самого пациента, так и его партнера, но и является одним из первых важных предикторов сердечно-сосудистых (ССО) и других осложнений [4].

Учитывая, что ЭД в большинстве случаев носит васкулогенный характер, следует отметить, что АГ и ЭД имеют схожие патофизиологические механизмы развития ССО.

Цель данного консенсуса – обновление представлений о проблеме мужского здоровья у больных АГ, учитывая опыт, накопленный за прошедшее десятилетие, а также расширение диагностического и лечебного потенциала, исходя из наших знаний и понимания данной проблематики.

Распространенность АГ

АГ остается основной причиной ССЗ и преждевременной смерти во всем мире. Благодаря широкому использованию гипотензивных препаратов среднее АД в целом

в популяции несколько снизилось за последние четыре десятилетия. Напротив, распространенность гипертонии увеличилась, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. По оценкам, 31,1% взрослых (1,39 млрд) во всем мире страдали гипертонией в 2010 г. Вариации уровней факторов риска (ФР) гипертонии, таких как высокое потребление натрия, низкое потребление калия, ожирение, употребление алкоголя, отсутствие физической активности и нездоровое питание, могут объяснить некоторые региональные различия в распространенности гипертонии. Несмотря на растущую распространенность, доля осведомленности о гипертонии, ее лечении и контроле АД является низкой [5].

Согласно данным за 2015 г., ожидаемая распространенность АГ к 2020 г. – примерно 1,5 млрд человек [6]. У взрослых распространенность заболевания составляет примерно 35–40% и, как ожидается, увеличится примерно на 15% к 2025 г. Распространенность гипертонии значительно увеличивается с возрастом, достигая 60% у пациентов старше 60 лет. Было установлено, что гипертония является причиной смерти у 10 млн человек ежегодно [7].

Повышенный уровень АД является независимым ФР ССО, таких как геморрагический и ишемический инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий. Кроме того, взаимосвязь между АГ с общей заболеваемостью и смертностью была показана среди всех возрастных групп и всех рас [8].

Распространенность ЭД

ЭД влияет на сексуальное и психологическое здоровье мужчин во всем мире и может затруднить ведение половой жизни. Понимание значения и вариантов развития ЭД может стать первым шагом к поиску возможных вариантов диагностики и лечения данной патологии.

Результаты исследований, проведенных в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что ЭД очень распространена среди населения в целом. По данным различных источников, ее распространенность варьирует, но в среднем достигает 74% [9, 10]. Данные крупных эпидемиологических исследований по всему миру – межнационального исследования MALES и исследования MATeS – показали, что средняя распространенность ЭД в целом среди населения составляет около 15–20% [11, 12]. Ожидается, что к 2025 г. распространенность ЭД во всем мире увеличится до 322 млн [13]. Статистика ЭД по возрасту: ЭД поражает около 10% мужчин за десятилетие жизни. Например, 50% мужчин в возрасте старше 50 лет страдают ЭД [14].

Распространенность ЭД еще выше среди больных АГ. Связь между АГ и ЭД оценивалась в нескольких исследованиях. TOMHS было первым крупным исследованием, в котором сообщалось о распространенности ЭД у больных АГ. В нем было показано, что 14,4% мужчин имели симптомы сексуальной дисфункции. Однако следует отметить, что пациенты с сахарным диабетом (СД), рефрактерной АГ и больные в возрасте старше 70 лет были исключены из исследования, в то время как оценка сексуальной функции проводилась только посредством опросников, но не подтверждалась объективными методами [15]. В дальнейшем результаты нескольких исследований показали, что наличие гипертонии повышает риск развития ЭД в 7 раз. В целом ЭД почти в 2 раза чаще встречается у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД [16]. Следует отметить, что ЭД тяжелой степени чаще встречается у больных АГ, а ее распространенность увеличивается при наличии других сердечно-сосудистых ФР [17]. ССЗ и иные заболевания являются наиболее частой причиной развития ЭД: у 64% пациентов проблемы с эрекцией были ассоциированы с наличием хронической ишемической болезни сердца (ИБС), и у 57% больных, перенесших операцию коронарного шунтирования, выявляется ЭД. От 35 до 75% мужчин, страдающих СД, также имеют разную степень тяжести ЭД. Ожирение и диабет являются причиной 8 млн случаев ЭД. Большинство (79%) мужчин с ЭД имеют избыточный вес (индекс массы тела – ИМТ 25 кг/м² или выше). До 40% мужчин с почечной недостаточностью в той или иной степени имеют ЭД; 30% мужчин с хронической обструктивной болезнью легких страдают импотенцией. Курение сигарет и употребление запрещенных наркотиков чаще встречались у молодых пациентов с ЭД [18, 19].

Во многих исследованиях была показана тесная взаимосвязь развития ЭД с приемом лекарственных препаратов. Так, примерно у 25% пациентов появляются признаки сексуальной дисфункции. Прием гипотензивных препаратов является наиболее частой причиной ЭД, что было показано в таких крупных исследованиях, как ONTARGET, TRANSCEND и SPRINT [20, 21].

Диагностика ЭД

Сбор анамнеза заболевания и жизни имеет важное значение в диагностике ЭД. У всех пациентов с предполагаемым диагнозом ЭД следует тщательно изучить анамнез. Это должно включать и оценку симптомов ССЗ, других ФР, и наличие сопутствующей патологии (диабет, гипертония, ожирение, наличие дислипидемии и др.), наличие отягощенного семейного анамнеза ранних ССЗ, ранней смерти, оценку об-

раза жизни и принимаемых лекарственных средств. Важная информация может обратить на себя внимание уже на этапе сбора сексуального анамнеза пациента. Наличие острого начала заболевания, прерывистого течения, нормальной эрекции в утренние часы и анамнез психосексуальных проблем могут указывать на психогенную ЭД. И, напротив, органическая ЭД характеризуется постепенным началом, постоянными симптомами и непостоянством профиля утренних тумесценций. Кроме того, лица с ССЗ и/или наличием ФР, в пожилом возрасте или при метаболических нарушениях чаще страдают преимущественно от органической ЭД [22].

Специально разработанные анкеты являются важной частью оценки полового анамнеза. Международный индекс эректильной функции (МИЭФ) – это универсальный опросник, состоящий из 15 пунктов, который широко используется для оценки эректильной (ЭФ), оргазмической функции, степени сексуального желания, удовлетворения и общего сексуального удовлетворения. Модифицированный вариант, пятипозиционный опросник МИЭФ-5, доступен для более быстрой оценки сексуальной активности. Шесть из пятнадцати вопросов опросника МИЭФ-15 используются для оценки ЭФ – минимум 1 и максимум 5 баллов за каждый вопрос. Суммарный балл менее 25 указывает на наличие ЭД. В сокращенной версии анкеты из пяти пунктов оценка 21 или менее указывает на наличие ЭД [23, 24]. Следует отметить, что МИЭФ-15 и особенно МИЭФ-5 могут использоваться не только андрологами и урологами, но также многими другими специалистами, в том числе кардиологами, терапевтами, нефрологами, эндокринологами, врачами общей практики и др.

Тщательное клиническое обследование сердца и периферических сосудов также является обязательным. Оценка лабораторных показателей, таких как уровень глюкозы в плазме натощак, белка в моче и расчет скорости клубочковой фильтрации, позволит более точно оценить степень сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов. Учитывая наличие взаимосвязи между уровнем тестостерона и риском ССО, оценка уровня тестостерона рекомендуется всем пациентам с предполагаемым диагнозом органической ЭД, особенно в тех случаях, когда терапия ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) оказалась неэффективной. ЭД тесно связана с уровнем тестостерона в крови в силу его влияния на либидо и качеством спонтанных и адекватных эрекций [25]. Следует отметить, что относительный андрогенный дефицит возникает у всех мужчин. По данным Massachusetts Male Aging Study (MMAS), уровень общего тестостерона снижается с 30–35-летнего возраста на 0,8%, уровень свободного тестостерона и связанного с альбумином – на 2% в год, а уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), повышается на 1,6% в год [26]. Как полагают многие исследователи, ожирение и связанный с ним гиперинсулинизм подавляют синтез ГСПС и уровень циркулирующего тестостерона, что способствует не только ЭД, но также и усугублению ожирения, запуская порочный круг. В ряде экспериментальных работ показано, что тестостерон стимулирует липолиз в жировых клетках, угнетает поступление в них липидных молекул из крови, а также подавляет дифференцировку стволовых клеток в адипоциты [27, 28]. Все эти данные указывают на то, что уровень тестостерона в крови влияет на жировую ткань и опосредованно – на выраженность ЭД [29].

В случае отсутствия у пациента симптомов ССЗ определение некоторых биомаркеров может предоставить важную информацию для оценки риска ССО. Толщина комплекса интима-медиа, жесткость аорты, лодыжечно-плечевой индекс, наличие альбуминурии и оценка уровня коронарного кальциевого индекса – это основные маркеры, которые показали высокую степень взаимосвязи ССР у больных с ЭД. Некоторые из них (жесткость аорты, альбуминурия) имеют высокое прогностическое значение в оценке риска развития сердечно-сосудистых событий при наличии ЭД [30].

В настоящее время достоверным методом диагностики ЭД является неинвазивная интракавернозная фармакодоплерография. Для начала необходимо дать определение основным понятиям, определяющим ЭФ. Тумесценция (от лат. tumesco – распухать, вздуться) – это увеличение объема кавернозных тел полового члена. Эрекция (от лат. erectus – стоящий вертикально) – увеличение объема полового члена и его отвердение. Это происходит из-за кровенаполнения пениса. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов от 2016 г. ЭД называется персистирующее состояние, характеризующееся невозможностью достижения и/или удержания эрекции, достаточной для совершения полового акта [31]. Положительным считается ответ на фармакологическую нагрузку, если в течение 5–10 мин развивается полноценная эрекция, продолжающаяся 30–60 мин. Запоздалое развитие эрекции (20–25 мин) может свидетельствовать об артериальной недостаточности полового члена. Быстрая детумесценция свидетельствует о повышенном венозном оттоке. Полное отсутствие эрекции или развитие неполной тумесценции после интракавернозного введения препарата может свидетельствовать о склерозировании кавернозных тел или декомпенсированной сосудистой недостаточности. Выраженность эрекции оценивается по 6-балльной шкале, где Er0 означает отсутствие ответа на введение препарата; Er1 – незначительная тумесценция (увеличение длины полового члена); Er2 – неполная тумесценция (увеличение диаметра полового члена); Er3 – полная тумесценция (максимальное увеличение диаметра при максимально возможной длине полового члена); Er4 – полуригидное состояние полового члена и Er5 – полноценная эрекция. После фармакологической нагрузки проводится ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов полового члена, которая является «золотым стандартом» в диагностике васкулогенной ЭД. УЗДГ сосудов полового члена более информативна, если она выполняется в состоянии покоя и после фармакологически индуцированной эрекции [32]. При проведении визуализирующего метода исследования посредством УЗДГ должна выполняться оценка скоростных параметров пенильного кровотока, таких как пиковая систолическая скорость кровотока (ПССК), отражающая артериальный кровоток, конечная диастолическая скорость кровотока (КДСК), отражающая венозный отток, и расчет индекса резистентности (ИР) по формуле. Снижение ПССК (в норме >35 см/с) наблюдается при артериогенной ЭД, повышение КДСК (в норме <5 см/с) – при веноокклюзионной ЭД, снижение ИР (в норме >0,85) может наблюдаться в обоих случаях, а также при смешанном генезе ЭД. Изолированное же снижение ИР зачастую является признаком компенсированной органической ЭД. ИР рассчитывался по формуле: $(ПССК-КДСК)/ПССК$ [33].

Лечение АГ у больных с ЭД

Распрос больного о его сексуальной жизни и его удовлетворенности, а также удовлетворенности партнера является первостепенной задачей врача, так как, если врач не спросит, не уделит этому вопросу должного внимания, сам пациент, возможно, и не скажет об этом врачу. Данный вопрос весьма деликатен и требует расположения, определенной обстановки и доверительных отношений с лечащим врачом.

«Сексуальное консультирование» и изменение образа жизни представляют собой краеугольный камень в лечении васкулогенной ЭД. Однако долгосрочное изменение образа жизни достигается у малого процента пациентов. Таким образом, большинству пациентов требуется фармакологическая терапия для ведения васкулогенной ЭД [34, 35]. Решение вопроса о назначении специфической медикаментозной терапии (в том числе ИФДЭ-5), должно приниматься после подбора адекватной АГТ и гиполипидемической терапии.

Модификация образа жизни

Было выявлено, что изменение образа жизни значительно снижает риск развития ЭД и должно сопровождать любое фармакологическое или психологическое лечение таких пациентов [36]. Курение табака является одним из наиболее распространенных ФР у больных АГ с ЭД, поэтому следует оценивать его наличие у всех пациентов с симптомами ЭД и рекомендовать прекращение курения. Воздействие курения значительно связано с контролем АД и выраженностью половой дисфункции у мужчин [37]. Показано, что улучшение состояния в сексуальной сфере и контроле АД отмечалось уже в течение 24–36 ч после прекращения курения у заядлых курильщиков [38].

Ожирение также является распространенным и весьма грозным ФР АГ и ЭД. Влияние абдоминального ожирения на контроль АД и развитие АГ было оценено в исследовании R. Silva и соавт., включающем около 1700 пациентов. Исходно у 47% пациентов ИМТ превышал 25 кг/м², а через 3 года наблюдения избыточная масса тела была зарегистрирована в 55% случаев. Было выявлено, что при ожирении риск развития АГ в течение ≥ 3 лет >5 раз по сравнению с участниками с нормальным ИМТ. Кроме того, при увеличении ИМТ более чем на 1 кг/м² в год АГ развивалась в 46,5% случаев. Среди пациентов, у которых ИМТ уменьшался, АГ развивалась на 25,9% реже [39]. Эндотелиальная дисфункция является патогенетическим элементом формирования АГ, а также фактором, способствующим развитию осложнений АГ. В настоящее время доказано, что эндотелиальная дисфункция и АГ способствуют ремоделированию сосудистой стенки, снижению эластичности и уменьшению просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, что, в свою очередь, приводит к развитию васкулогенной ЭД [40]. Многие авторы в своих исследованиях показали, что ожирение является независимым ФР, определяющим повышенную распространенность ЭД в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела [41]. В то же время было отмечено, что пациенты с кахексией также имели более высокий риск развития ЭД по сравнению с индивидуумами с нормальной массы тела. Связь ЭД с ожирением многофакторна. Пациенты, страдающие ожирением, как правило, также имеют метаболический синдром или СД 2-го типа и/или АГ, а это те условия, которые тесно связаны

с эндотелиальной дисфункцией и, следовательно, с ЭД [42]. Важное значение имеет динамика качества половой функции, которая наблюдается при похудении [43]. Было показано, что мужчины с морбидным ожирением, которые перенесли операцию на желудке и в последующем потеряли массу тела, отмечали значительное улучшение состояния сексуальной функции [44, 45]. Следовательно, снижение массы тела рекомендуется всем пациентам с ЭД и ожирением. Кардиопротективный эффект средиземноморской диеты оказывает благотворное влияние, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях и метаанализах [46]. Некоторые витамины и пищевые добавки, такие как фолиевая кислота, кальций, витамины С и Е, жирные кислоты омега-3, а также специфические продукты (шоколад, зеленый чай, черника, гранат), также показали свою пользу в разных исследованиях [47].

Говоря о ФР, стоит упомянуть, что АГ и ЭД значительно чаще встречаются среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Данные исследования проблем мужского старения в Массачусетсе показали, что чрезмерное употребление алкоголя увеличивает риск развития импотенции с 17 до 29% [48]. Также оно может привести к ЭД. В то время как бокал вина может помочь поднять настроение, чрезмерное употребление алкоголя действительно снижает сексуальную активность. Алкоголь угнетает нервную систему, что может вызвать проблемы с эрекцией. Если это происходит только тогда, когда пациент выпивает, а эффект носит временный характер, то следует ограничить употребление алкоголя и избегать лечения проблемы с помощью лекарственных препаратов [49].

Несколько исследований показали, что физические упражнения и физическая активность в значительной мере снижают риск развития ЭД. У физически активных людей ЭФ, половое влечение, удовлетворенность половым актом и общая удовлетворенность были выше по сравнению с людьми, ведущими сидячий образ жизни [50]. У больных с имеющимися факторами ССР или ССЗ физическая активность была связана со значительным снижением риска ЭД до 50% [51–54]. В 2-летнем рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 110 мужчин с ожирением в возрасте 35–55 лет, было показано, что потеря массы тела на 10% и программы физических упражнений позволили снизить выраженность ЭД у 30% больных с ожирением по сравнению с группой контроля. В основной группе балл по опроснику МИЭФ-5 повысился в среднем с 13,6 до 17, в то время как в группе контроля данный показатель остался стабильным – 13,5 и 13,6 соответственно ($p=0,001$). Таким образом, изменения в образе жизни могут не только достоверно снизить ССР, но и улучшать ЭФ [44]. Интервенционные исследования также показали, что выполнение упражнений и физическая активность у пациентов с уже имеющимися ФР ССЗ без явных проявлений ССЗ приводили к снижению риска развития ЭД до 70% [55, 56]. Кроме того, сочетание упражнений с приемом препаратов из группы ИФДЭ-5 было ассоциировано с большей эффективностью лечения ЭД по сравнению с проведением только медикаментозного лечения [57, 58].

Врачи разных специальностей в последние десятилетия борются за повышение приверженности АГТ и контролю уровня АД. Низкая приверженность лечению, несомненно, многофакторна и сложна. Одним из важных факторов, приводящих к низкой приверженности терапии или вовсе

к ее прекращению, является развитие побочных эффектов (реальных или предполагаемых), за которыми следует неадекватный контроль уровня АД [59]. Забывчивость пациента и субъективное ощущение хорошего самочувствия также занимают лидирующие позиции среди причин низкой приверженности АГТ [60]. Кроме того, контроль над вредными привычками, такими как курение и употребление алкоголя, может оказаться ключевым фактором в повышении приверженности лечению. Было показано, что отказ от вредных привычек у пациентов с ЭД и АГ значительно повышает приверженность терапии и готовность больных придерживаться постоянного лечения [61]. Действительно, как сообщают многие пациенты, возникновение проблем с потенцией на фоне приема гипотензивных препаратов и является причиной низкой приверженности терапии [62]. С другой стороны, прием препаратов из группы ИФДЭ-5, по-видимому, способствует приверженности гипотензивной терапии, повышению уровня контроля АД и, таким образом, дает возможность снизить ССР у пациентов с АГ и ЭД [63].

Систематизируя все сказанное, необходимо выделить основные моменты по модификации образа жизни: снижение и контроль массы тела, отказ от курения и алкоголя, регулярные физические нагрузки, улучшение приверженности медикаментозной терапии (антигипертензивной, гиполипидемической и др.).

Подходы к выбору гипотензивной терапии

Больные АГ, получающие специфическое лечение, чаще страдают ЭД, что свидетельствует о неблагоприятном влиянии отдельных групп гипотензивных препаратов на ЭФ [64]. Возникновение ЭД, по-видимому, связано с нежелательными эффектами антигипертензивных препаратов на ткани полового члена. Осталось выяснить, ухудшает ли более низкий уровень АД кровоснабжение сосудистой сети полового члена, что в результате приводит к ЭД. Следует подчеркнуть, что пациенты, имеющие более тяжелое течение АГ, а также имеющие поражение органов-мишеней, получают многокомпонентную терапию, вследствие чего именно эта категория больных имеет более высокую распространенность и более тяжелые формы ЭД [65]. Однако вопрос заключается в том, все ли антигипертензивные препараты оказывают вредное воздействие на ЭФ или различия существуют между разными группами препаратов. За последние годы накоплено достаточное количество данных, чтобы утверждать, что разные группы способны значительно отличаться друг от друга по риску возникновения ЭД, сохраняя между тем эффекты антигипертензивных средств. Помимо межгрупповых отличий существуют также и внутригрупповые. Доступные в настоящее время данные получены из экспериментальных, наблюдательных и клинических исследований. В совокупности доступная информация свидетельствует о наличии дивергентных эффектов гипотензивных препаратов на ЭФ с наихудшими данными у таких классов, как диуретики и β -адреноблокаторы (β -АБ), обладающие наихудшим профилем и в то же время наилучшими показателями, или практически отсутствием влияния на потенцию у блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и V_1 -селективных β -АБ.

Рассмотрим влияние отдельных групп гипотензивных средств и их отдельных представителей более подробно (табл. 1).

Таблица 1. Эффекты разных классов гипотензивных препаратов на ЭФ**Table 1. Effects of different classes of antihypertensive drugs on EF**

Класс препаратов	Эффект на ЭФ
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	-/↑
БРА	-/↑
α-АБ	-/↑
β-АБ	
Неселективные	↓↓
β ₁ -Селективные	↑/-
β ₁ -Селективные III поколения	↑
Антагонисты кальция	-
Центрального действия	↓↓
Диуретики	
Петлевые	↓/-
Калийсберегающие	
Антагонисты альдостерона	↓
Неантагонисты альдостерона	-
Тиазидные и тиазидоподобные (кроме индапамида)	↓
Индапамид	-/↑

Примечание: -/↑ – нейтральное действие, ↑ – положительное действие, ↓ – негативное действие, ↓ ↓ – резко негативное действие.

БРА показали себя в качестве обладателей нейтральных свойств в отношении сексуальной функции, в то время как некоторые исследователи предполагают, что они даже способны улучшать сексуальную активность. Влияние БРА на ЭФ оценивалось в нескольких клинических исследованиях. Исследование, сравнивающее валсартан с карведилолом, показало, что лечение валсартаном улучшает сексуальную функцию по сравнению с исходным уровнем. Карведилол же, напротив, был связан с ухудшением потенции [66]. Подобные результаты были отмечены в исследовании, сравнивающем эффекты валсартана с ателололом. Было показано, что β-АБ способен заметно влиять на половую активность и снижать уровень тестостерона, валсартан же привел к значительному повышению сексуальной активности [67]. В дальнейшем по результатам сравнительного исследования, где сравнивали лозартан и небиволол, единственный β-АБ, который, кажется, не оказывает отрицательного влияния на половую функцию, лозартан продемонстрировал нейтральное влияние на сексуальную активность, тогда как никаких различий в условиях сексуальной активности не было отмечено между двумя активно лечеными группами [68]. Кроме того, совместный прием лозартана с тадалафилом значительно улучшил ЭФ у пациентов с СД и ЭД по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов. Стоит обратить внимание, что пациенты с ЭД легкой и умеренной степени лучше переносили лечение лозартаном по сравнению с пациентами с тяжелой ЭД [69].

При оценке лечения фелодипином и лозартаном было выявлено, что данная комбинация улучшает показатели сексуального влечения у нелеченных мужчин с АГ по сравнению с лечением таковых комбинацией фелоди-

пина с метопрололом [70]. У пациентов с АГ и ЭД лозартан был связан со значительным повышением сексуального удовлетворения, частотой сексуальной активности и улучшением ЭФ. Напротив, у пациентов без ЭД лозартан не оказывал влияния на сексуальную активность. Кроме того, показано улучшение качества жизни у большинства (73,7%) пролеченных пациентов с ЭД [71]. Наконец, лечение ирбесартаном отдельно или в комбинации с гидрохлоротиазидом также было связано со значительным сокращением распространенности ЭД и увеличением сексуальной активности и удовлетворенности пациентов с АГ и метаболическим синдромом [72].

Важные данные получены из субанализа исследования ONTARGET/TRANSCEND. У пациентов из группы высокого риска лечение телмисартаном и/или рамиприлом не было связано с положительным влиянием на ЭФ или профилактику возникновения ЭД. Однако следует отметить, что оба препарата были добавлены к ранее принимаемой больными АГТ, которая потенциально могла повлиять на сексуальную активность. В частности, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β-АБ применялись у 39,2, 23,7 и 57,7% пациентов соответственно. Следовательно, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, по-видимому, оказывают нейтральное влияние на ЭФ у пациентов из группы высокого риска, получающих несколько гипотензивных препаратов [20].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов опубликованы данные об отсутствии негативного влияния β₁-селективных β-АБ на ЭФ [73]. Недавнее исследование, проведенное среди 2337 мужчин с наблюдением в течение 5 лет, показало, что о наличии симптомов ЭД сообщали мужчины, принимающие препараты из группы антагонистов кальция, БРА, неселективных β-АБ и диуретиков. В то же время ЭД не была связана с приемом селективных β-АБ, нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов. Анализ распространенности ЭД в 6 двойных слепых проспективных исследованиях (n=1251) с оценкой эффектов гипотензивных препаратов в течение 6–14 нед показал, что частота сексуальной дисфункции составляет 2,1% при приеме плацебо, 3,0% – бисопролола и гидрохлоротиазида, 1,8% – одного бисопролола, 2,9% – эналаприла, 3,9% – амлодипина и 1,5% – одного гидрохлоротиазида, что незначительно отличается от плацебо [74].

Селективные β-АБ III поколения обладают сосудорасширяющим действием, вторичным по отношению к повышению биодоступности оксида азота [75]. Экспериментальные данные показали, что данная группа препаратов приводит к повышению активности эндотелиального оксида азота и ускорению фосфорилирования синтазы, а также к эндотелийзависимому снижению тонуса кавернозных тел. Напротив, такие эффекты не были продемонстрированы при применении других β-АБ (метопролол, атенолол) и блокаторов кальциевых каналов (амлодипин). Похожие результаты, как при исследовании с селективными β-АБ III поколения, были отмечены с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (беназеприл и лозартан) [76, 77]. Несколько исследований подтверждают превосходство позитивного влияния β-АБ III поколения над другими β-АБ на ЭФ. В наблюдательном исследовании, включавшем около 1 тыс. больных среднего и старшего возраста с АГ и высоким риском, отмечено, что прием атенолола ассоциирован с наличием ЭД, в то вре-

мя как небиволол был связан с самой низкой распространенностью ЭД (отношение шансов 0,53). Следует отметить, что пациенты, принимавшие небиволол, имели более высокие баллы по опроснику МИЭФ по сравнению с пациентами, принимавшими любой другой β -АБ. Подчеркнуто, что карведилол и метопролол были связаны с самым высоким процентом наличия умеренной или тяжелой ЭД [78]. В другом перекрестном исследовании, проведенном той же командой, было показано, что среди 124 пациентов с ЭД и АГ высокого риска ЭД была независимо и обратно пропорционально связана с лечением β -АБ III поколения (отношение шансов 0,22) [79].

Положительное влияние β_1 -селективных β -АБ III поколения на ЭФ было продемонстрировано в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. В исследовании MR NOED у пациентов с АГ легкой степени метопролол был связан с негативным воздействием на ЭФ. Кроме того, другие аспекты, такие как качество эякуляции, сексуальное влечение, удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение, оставались неизменными при применении метопролола [80]. В другом исследовании у мужчин среднего возраста с гипертонией оценивались эффекты ателолола с хлорталидоном и без него. Было показано, что количество половых контактов в месяц значительно сократилось при применении ателолола, что усугублялось при добавлении диуретика после 3 мес лечения [81]. Недавнее исследование, в котором оценивался эффект метопролола на ЭФ у больных, перенесших коронарное шунтирование, показало, что метопролол был ассоциирован со значительным снижением баллов по опроснику МИЭФ [82]. В целом приведенные данные указывают на то, что β -АБ последнего поколения не оказывают негативного влияния на ЭФ в отличие от других β -АБ, в связи с чем может быть рекомендован у больных молодого и среднего возраста. Согласно последним рекомендациям Европейского общества гипертонии по лечению АГ, «прием β_1 -селективных β -АБ III поколения не связан с повышением риска заболеваемости СД и не оказывает отрицательного влияния на половую функцию по сравнению с классическими β -АБ» [83].

В реальной жизни ЭД у больных АГ обычно лечится добавлением препаратов из группы ИФДЭ-5. Однако устранение побочных эффектов, связанных с приемом препаратов, посредством добавления другого препарата вместо попытки просто отменить «лекарство-виновник» (когда это возможно), представляется по крайней мере нерациональным. Данные крупных исследований подтвердили положительную роль отмены предшествующей терапии на БРА при развитии ЭД. В исследовании более 2 тыс. пациентов с АГ было показано, что количество половых контактов в неделю увеличилось в группе назначения валсартана ($n=1899$) и комбинации валсартан/гидрохлортиазид ($n=276$), тогда как в контрольной группе их количество снизилось ($n=27$). Было выявлено, что терапия валсартаном улучшает сексуальную активность [84]. В другом исследовании около 3,5 тыс. человек, не получавших лечения или при лечении другими гипотензивными препаратами при назначении монотерапии валсартаном, было показано, что значительно снижалась распространенность ЭД, а также отмечены улучшение качества эякуляции, повышение сексуального желания и удовлетворения при сравнении с исходным уровнем [85].

Синдром обструктивного апноэ сна и его роль в лечении АГ и ЭД

Распространенность ЭД среди пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) составляет более 50%. Кроме того, СОАС был признан независимым ФР возникновения ЭД [86]. Однако достоверно не установлено, безусловно ли данная взаимосвязь при всех степенях тяжести СОАС или только при средней и тяжелой степени [87]. Следует отметить, что о взаимосвязи СОАС и ЭД свидетельствует тот факт, что обычные методы лечения ЭД не всегда эффективны [88] и, наоборот, нормализация дыхания сопровождается улучшением ЭФ [89]. Однако некоторые исследователи сообщают, что взаимосвязь между СОАС и ЭД слабая, особенно у больных с легкой степенью СОАС. Предполагается, что прогностическими факторами для развития ЭД являются возраст, неосвежающий сон и выраженность гипоксии [90].

Учитывая влияние СОАС и ожирения на риск возникновения АГ, можно предположить, что данные состояния также являются и ФР развития ЭД [91]. Наличие нарушений дыхания во время сна приводит к уменьшению уровня циркулирующих андрогенов, что подтверждает биологическое значение сна в регуляции тестостерона, который имеет циркадный характер [92]. Снижение эффективности сна и отсутствие глубоких фаз сна, что наблюдается при тяжелой степени СОАС, отрицательно влияют на выработку тестостерона, что также способствует развитию ЭД [93]. По данным R. Grunstein и соавт., снижение уровня общего и свободного тестостерона, а также повышение уровня ГСПС находится в прямой зависимости от степени тяжести СОАС [94].

На данный момент проведено достаточное количество исследований, доказывающих наличие прямой связи между СОАС и АГ [95]. Значительное преобладание СОАС (56% против 19%) у больных с резистентной АГ по сравнению с больными с контролируемой АГ подтверждает представление о взаимосвязи СОАС и АГ [96]. В результате крупного исследования было показано, что первое место среди причин формирования рефрактерной АГ занимает СОАС (64%), опережая даже гипертоническую болезнь (34%) [97]. Схожие данные получены в другом исследовании, включавшем 422 больных с рефрактерной АГ, где было показано, что СОАС являлся независимым фактором развития рефрактерной гипертонии у больных со средним и тяжелым течением СОАС по сравнению с легкой степенью или без него [98]. В крупном метаанализе, включившем 17 исследований и свыше 12 тыс. больных, были получены данные, указывающие на независимую взаимосвязь между СОАС и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Было выявлено, что у больных со средней и тяжелой степенью СОАС отношение шансов развития ССЗ составляет 2 в сравнении с людьми без СОАС [99].

Лечение посредством создания положительного давления в дыхательных путях (от англ. PAP – positive airway pressure) является «золотым стандартом» патогенетического лечения СОАС. При наличии ЭД разные исследования подтверждают потенциальную пользу данного вида терапии. В одном из исследований около 100 больных с СОАС получали патогенетическое лечение, которое достоверно улучшило ЭФ у пациентов с умеренной и тяжелой ЭД по прошествии 6–12 мес лечения [100]. Положительные эффекты PAP-терапии на ЭФ становятся очевидными уже после нескольких дней лечения и достигают своего пика

при продолжительном и эффективном ее использовании [101–103]. Частота развития положительных эффектов после PАР-терапии варьирует от 6 до 75% при соблюдении приверженности данному виду лечения, приверженность лечению и возраст являются главными предикторами улучшения ЭФ при лечении посредством PАР-терапии. В нескольких исследованиях изучалось влияние PАР-терапии на ЭФ по сравнению с применением ИФДЭ-5. Оба вида терапии были ассоциированы с положительным эффектом в разных областях сексуальной функции, при этом ИФДЭ-5 превосходили PАР-терапию. Однако комбинация того и другого метода достоверно приводила к большим преимуществам по сравнению с каждым по отдельности [104–106].

Применение ИФДЭ-5 у больных АГ

Изофермент ФДЭ-5 определяется в организме в большом количестве в тканях, в том числе кавернозных телах полового члена. Ингибирование фермента приводит к увеличению внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата, в результате чего повышается биодоступность оксида азота, что приводит к снижению тонуса сосудов и гладкой мускулатуры, усилению кровотока в кавернозных телах и, соответственно, эрекции полового члена [107]. В настоящее время четыре препарата из группы ИФДЭ-5 одобрены во всем мире: силденафил, варденафил, тадалафил и аванафил – и два препарата одобрены в некоторых странах (уденафил, мироденафил). Внутриклассовые различия в фармакодинамике и фармакокинетике позволяют находить индивидуальный подход к лечению, исходя из потребностей и предпочтений пациента. Силденафил цитрат был первым представителем этого класса, который одобрен для лечения ЭД. Он начинает действовать примерно через 20 мин после приема внутрь, период полувыведения составляет 4 ч, а максимальная продолжительность действия достигает 12 ч [108, 109]. Варденафил имеет такое же начало и продолжительность действия, что и силденафил, в то время как тадалафил является членом класса с самым продолжительным действием (период полувыведения 17,5 ч и максимальная продолжительность действия 36 ч) [110]. Аванафил, напротив, представляет собой препарат с самым кратчайшим временем начала действия и остается активным более 6 ч, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности [111].

Эффективность ИФДЭ-5 у пациентов с АГ оценивалась в целом ряде клинических исследований. Силденафил показал высокую эффективность как в неконтролируемых, так и в контролируемых рандомизированных исследованиях у пациентов с АГ [112]. Варденафил показал преимущество, связанное с поддержанием эрекции до 83 с 67% случаев у пациентов с АГ и ЭД по сравнению с повышением до 58 с 35% в группе плацебо соответственно [113]. Кроме того, как показал анализ исследования, в котором участвовали 1200 пациентов, принимающих гипотензивные препараты и силденафил или плацебо, ингибирование ФДЭ-5 было связано со значительным улучшением ЭФ. Результаты были схожи с пациентами, не получающими гипотензивную терапию [114]. Наконец, ИФДЭ-5 показали свою эффективность даже при назначении диуретиков, отрицательное действие которых в отношении ЭФ доказано. Среди 2500 пациентов из 14 рандомизированных исследований с ЭД и АГ, 163 из которых получали как тадалафил, так

и тиазидные диуретики, было выявлено, что тадалафил улучшает качество эрекции даже на фоне приема диуретика [115].

Пациенты с гипертонией обычно имеют либо сопутствующее ССЗ, либо несколько ФР ССО [116]. У пациентов, имеющих несколько ФР (АГ, дислипидемия, СД, ожирение, метаболический синдром), ИФДЭ-5 продемонстрировали 60–70% эффективность. Эти данные свидетельствуют о том, что ФР существенно не снижают положительное влияние на половую активность [117, 118].

Кроме того, как было показано, силденафил улучшал ЭФ у пациентов со стабильной ИБС [119] и хронической сердечной недостаточностью [120]. Варденафил также был высокоэффективен у пациентов с ССЗ в анамнезе [121]. В упомянутых исследованиях было показано, что большинство побочных эффектов легкие (покраснение лица, головная боль, сердцебиение, ринит, головокружение, диспепсия, тошнота) и в целом препараты хорошо переносятся больными АГ. Кроме того, похоже, что развитие нежелательных явлений не связано ни с количеством сопутствующих гипотензивных препаратов, ни с режимом приема ИФДЭ-5.

С точки зрения безопасности в первоначальных исследованиях высказывались опасения в применении силденафила при инфаркте миокарда [122]. С тех пор несколько исследований не продемонстрировало никакой связи между применением силденафила и риском развития инфаркта миокарда у больных с ИБС [123]. В целом частота развития серьезных нежелательных явлений сопоставима среди пациентов, получавших силденафил и плацебо, как продемонстрировано анализом объединенных данных исследований препарата [124]. Накопленные данные подтверждают, что варденафил, тадалафил и аванафил имеют одинаковый профиль безопасности, сопоставимый с силденафилом с точки зрения серьезных побочных эффектов и сердечно-сосудистых событий [125].

В нескольких исследованиях изучалось взаимодействие ИФДЭ-5 с нитратами. Совместное применение ИФДЭ-5 с нитратами строго противопоказано из-за риска тяжелой симптоматической гипотонии; в острых ситуациях нитраты не следует вводить до 24 ч при приеме силденафила, варденафила и аванафила или 48 ч при приеме тадалафила [126–129].

Что касается α -адреноблокаторов (α -АБ), то они не считаются препаратами первого ряда в лечении больных АГ. Уроселективные α -АБ широко используются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Совместное назначение ИФДЭ-5 с α -АБ не противопоказано. Следует подчеркнуть, что необходимо отдавать предпочтение именно уроселективным α -АБ, при этом лечение должно продолжаться не менее 1 мес, а начальная дозировка должна быть вдвое меньше обычного с последующим титрованием [130, 131].

Заместительная гормональная терапия

Тестостерон является важным компонентом физиологического процесса и состояния ЭФ. Сексуальное желание, возбуждение и поведение запускаются эффектами тестостерона. Исследования у пациентов с ЭД показали, что у лиц со сниженным уровнем сексуального влечения постепенно снижается концентрация этого гормона [132, 133]. Несколько исследований показали тесную связь между низким уровнем тестостерона и ССЗ. Важные данные по

лучены из метаанализа, в котором изучены результаты 70 исследований с участием более чем 5 тыс. и более 7,1 тыс. пациентов с ССЗ и без них соответственно. Было показано, что пациенты с ССЗ имели значительно более низкий уровень тестостерона по сравнению с пациентами без таковых [134]. Подтверждение получено из другого метаанализа, состоящего из 12 исследований более 17 тыс. мужчин, в котором было показано, что в среднем через 7,9 года у мужчин с более низким уровнем тестостерона наблюдалось повышение сердечно-сосудистой и общей смертности. Кроме того, снижение уровня тестостерона было связано с увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 35 и 25% соответственно [135].

Упомянутые данные указывают на потенциальное улучшение сердечно-сосудистого прогноза посредством заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном у пациентов с низким уровнем гормонов. Данные одного из достаточно давно опубликованных метаанализов показали, что в целом ЗГТ представляется удовлетворительно переносимым методом лечения с точки зрения ССЗ [136–138]. Однако за прошедшее десятилетие некоторые исследователи сообщали о повышении частоты сердечно-сосудистых событий при применении ЗГТ, что в целом ставит под сомнение безопасность этого терапевтического подхода [139–141]. Следует отметить, что эти исследования подвергались резкой критике, поскольку основывались либо на данных небольших исследований и коротком периоде наблюдения, либо на данных исследований, где использовалась сомнительная статистическая методология [142, 143]. Напротив, опубликовано достаточно данных, доказывающих значительное преимущество применения ЗГТ и ее влияние на сердечно-сосудистые исходы [144–146].

В заключение недавние крупные проспективные исследования, изучающие влияние ЗГТ на ССЗ и смертность, а также уровень тестостерона до и после лечения, показали, что необходимо использовать разные дозировки препаратов для ЗГТ, чтобы подтвердить реальную взаимосвязь ЗГТ и сердечно-сосудистых исходов [147–149].

ЭД как ранний симптом сердечно-сосудистой патологии

Как было показано в различных крупных исследованиях, ЭД предшествовала возникновению ИБС на 3 года, а сердечно-сосудистые события – на 5 лет более, чем у 70% пациентов с ангиографически доказанным поражением коронарных артерий. Патолофизиологическую основу данного феномена объясняет «гипотеза диаметра артерий», предложенная в 2003 г. Учитывая относительно небольшой диаметр пенильных артерий (1–2 мм) по сравнению с коронарными (3–4 мм), сонными (5–6 мм) и бедренными (6–8 мм), атеросклеротическая бляшка, уменьшающая пенильный кровоток на ранней стадии атеросклеротического поражения, будет с гораздо меньшей вероятностью вызывать значительные препятствия для тока крови в коронарных, сонных или бедренных артериях из-за их большего размера. Однако дальнейшее прогрессирование атеросклероза приведет к стенозу более крупных коронарных артерий с появлением специфических симптомов [150]. Наибольшая прогностическая ценность ЭД как маркера сосудистой патологии проявляется у пациентов в возрасте 40–59 лет, а также при наличии АГ [151]. Кроме этого, по мнению ряда авторов, выявление ЭД может свидетель-

ствовать о наличии у пациента сосудистых заболеваний в бессимптомной стадии. В популяции около 40–50% всех больных с ИБС знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение, тогда как у 50–60% больных с нарушениями эрекции данное заболевание остается неустановленным [25, 152].

Прежде всего важно установить причину ЭД. Психогенную ЭД следует вовремя диагностировать и лечить ее соответствующим образом. Напротив, диагностика васкулогенной ЭД должна способствовать более интенсивному подходу с точки зрения своевременного выявления и лечения ССЗ у таких пациентов. Оценка ССР у пациентов с ЭД с помощью шкалы SCORE, а также оценка риска по шкале Фремингема представляется неотъемлемой частью диагностики. Пациентов, входящих в группу высокого и очень высокого риска, следует направить к кардиологу и пройти обследование, включающее проведение нагрузочных проб (трекмил-тест или стресс-эхокардиография) для выявления любых случаев наличия субклинической ИБС. У пациентов с низким или умеренным риском ССО необходимо проводить определение биомаркеров повышенного риска наличия или развития ИБС. Среди биомаркеров – те показатели, о которых говорилось в соответствующем разделе, прежде всего артериальная жесткость, уровень тестостерона, наличие микроальбуминурии, которые обладают максимальной прогностической ценностью у больных с ЭД. Альтернативные варианты, но с меньшей прогностической ценностью, включают оценку коронарного кальциевого индекса и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. У пациентов с наличием биомаркеров и/или гипогонадизма стресс-тест будет рациональным вариантом диагностики с последующей оценкой результатов кардиологом [22].

Пробелы в знаниях

ЭД остается недооцененной проблемой у больных АГ, и поэтому недооценка данного состояния у таких пациентов все еще остается весьма важной в настоящее время. Представляется крайне важным резюмировать наиболее существенные пробелы в знаниях, чтобы ускорить соответствующие клинические исследования и впоследствии улучшить тактику ведения пациентов с АГ. Несомненно, необходимо учитывать и некоторые другие аспекты, но обширный список может отклонить фокус от наиболее важных и клинически значимых тем.

Данные о точной распространенности ЭД у пациентов с гипертонией, потенциальным географическим, социальным и культурным распределением, связь ЭД с демографическими факторами, сопутствующими заболеваниями и разными формами поражения органов-мишеней у пациентов с АГ подлежат дальнейшему исследованию. Влияние ЭД на качество жизни, воздействие на психологические факторы (тревога, депрессия), на ассоциации между ЭД и АГ не прояснены должным образом в настоящее время. Соответствующая информация требует сотрудничества врачей и специалистов разных направлений, в том числе психиатров и психологов.

Заключение

Оценка сексуальной функции должна быть частью повседневной практики и неотъемлемой частью скрининга здоровья мужчины старше 40 лет. Сбор анамнеза, в том

числе и сексуального, должен осуществляться врачами, лечащими пациентов с АГ, не только в рамках целостного подхода, но и в стремлении добиться значительных и осязаемых результатов в лечении и улучшения качества жизни. Первый важный шаг для лечащего врача – начать обсуждение сексуальной функции и вести открытый диалог с пациентом и его сексуальным партнером. При этом пациент (пара) должен быть информирован о масштабах проблемы и обеспечении эффективного и безопасного лечения. Подводя итог, необходимо отметить, что эффек-

тивный алгоритм лечения ЭД и АГ требует полного доверительного сотрудничества врача и пациента (пары), что позволит получить обратную связь и, соответственно, разработать реалистичный план лечения и принять совместные решения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- High Blood Pressure is a Global Health Tragedy. World Health Organization by Ryan Kraudel. 2019.
- Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. 2017 [Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Natsional'noe obshchestvo profilakticheskoi kardiologii. 2017 (in Russian).]
- Barnes GD. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on CV Outcomes. 2020.
- Zhao B, Hong Z, Wei Y. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events as an Independent Risk Factor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2019;16:1005e1017.
- Mills K, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. DOI:10.1038/s41581-019-0244-2
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017;389:37-55.
- Catala-Lopez F, Feigin V, Fernandes J, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317:165-82.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
- 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;163:460-3.
- 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;45:628-33.
- Rosen R, Fischer W, 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;20:607-17.
- Holden C, McLachlan R, Pitts M, et al. Men in Australia, Telephone Survey (MATEs) I: a national survey of the reproductive health and concerns of middle aged and older Australian men. *Lancet.* 2005;366:218-24.
- Braun M, Wassmer G, Klotz T, et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". *Intern J Impot Res.* 2000;12:305-11.
- Goldstein I, Goren A, Li V, et al. Epidemiology Update of Erectile Dysfunction in Eight Countries with High Burden. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):48-58. DOI:10.1016/j.sxmr.2019.06.008
- Grimm R, Grandits G, Prineas R, 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;29(1 Pt. 1):8-14.
- Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens.* 2006;8:269-74.
- Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl.* 2006;27:469-77.
- Boston University School of Medicine. *Sexual Medicine.* 2002.
- Skrypnik D, Bogdanowski P, Musialik K, et al. Obesity – significant risk factor for erectile dysfunction in men. *Pol Merkuri Lekarski.* 2014;36(12):137-41.
- Bohm M, Baumhake M, Teo K, et al. ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assess me Nt Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation.* 2010;121:1439-46.
- Thomas H, Evans G, Berlowitz D, et al. SPRINT Study Group. Antihypertensive medications and sexual function in women: baseline data from the SBP intervention trial (SPRINT). *J Hypertens.* 2016;34:1224-31.
- Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Biomarkers, erectile dysfunction, and cardiovascular risk prediction: the latest of an evolving concept. *Asian J Androl.* 2015;17:17-20.
- Rosen R, Riley A, Wagner G, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1997;49:822-30.
- Cappelleri J, Rosen R. The Sexual Health Inventory for Men (SHIM): a 5-year review of research and clinical experience. *Int J Impot Res.* 2005;17:1307-19.
- Inman B, St. Sauver J, Jacobson D, et al. A population-based longitudinal study of erectile dysfunction and future coronary artery disease. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2):108-13.
- Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urology.* 1994;151:54-61.
- Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108:272-80.
- Singh R, Artaza JN, Taylor WE, et al. Androgens stimulate myogenic differentiation and inhibit adipogenesis in C3H 10T1/2 pluripotent cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Endocrinology.* 2003;144:5081-8.
- Гамидов С.И., Тажетдинов О.Х., Павловичев А.А., и др. Особенности патогенеза, диагностики и лечения эректильной дисфункции у больных с гипогонадизмом. *Проблемы эндокринологии.* 2010;5:33-42 [Gamidov SI, Tazhetdinov OKh, Pavlovichev AA, et al. Osobennosti patogeneza, diagnostiki i lechenia erektil'noi disfunktsii u bol'nykh s hipogonadizmom. *Problemy endokrinologii.* 2010;5:33-42 (in Russian).]
- Jackson G, Boon N, Eardley I, et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract.* 2010;64:848-57.
- Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, Penile Curvature and Priapism. European Association of Urology, 2016.
- Пушкарь Д.Ю. Эректильная дисфункция – современные методы диагностики и лечения. *Справочник поликлинического врача.* 2004;2 [Pushkar' DYu. Erekttil'naia disfunktsiia – sovremennyye metody diagnostiki i lechenia. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2004;2 (in Russian).]
- Altinbas N, Hamidi N. Penile Doppler ultrasonography and elastography evaluation in patients with erectile dysfunction. *Pol J Radiol.* 2018;83:e491-e499. DOI:10.5114/pjr.2018.80301
- Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J.* 2013;34:2034-46.
- Jackson G, Nehra A, Miner M, et al. The assessment of vascular risk in men with erectile dysfunction: the role of the cardiologist and general physician. *Int J Clin Pract.* 2013;67:1163-72.
- Viigimaa M. Lifestyle modification in erectile dysfunction and hypertension. In: Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, ed. *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease.* Cham, Switzerland: Springer, 2015; p. 167-74.
- Rew T, Heidelbaugh J. Erectile Dysfunction. *Am Fam Physician.* 2016;94(10):820-7.
- Sighinolfi M, Mofferdin A, De Stefani S, et al. Immediate improvement in penile hemodynamics after cessation of smoking: previous results. *Urology.* 2007;69:163-5.
- Silva R, Cipriano B, Silva DA, et al. Anthropometric measures change and incidence of high blood pressure levels among adults: a population-based prospective study in Southern Brazil. *J Hypertens.* 2017;35(1):39-46.
- Giugliano F, Esposito K, Di Palo C, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(7):665-9.
- Zabelina D, Erickson A, Kolotkin R, Crosby R. The effect of age on weight-related quality of life in overweight and obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:1410-3.
- Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol.* 2006;13:385-8.
- 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(23):2978-84.
- Dallal R, Chernoff A, O'Leary M, et al. Sexual dysfunction is common in the morbidly obese male and improves after gastric bypass surgery. *J Am Coll Surg.* 2008;207:859-64.
- Rosenblatt A, Faintuch J, Cecconello L. Sexual hormones and erectile function more than 6 years after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:636-40.
- Sofi F, Abbate R, Gensini G, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96.
- Meldrum D, Gambone J, Morris M, Ignarro L. Multifaceted approach to maximize erectile function and vascular health. *Fertil Steril.* 2010;94:2514-20.
- Nicolosi A, Glasser D, Moreira E, Villa M. Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. *Int J Impot Res.* 2003;15:253-7.
- Beckerman J. High Blood Pressure and Erectile Dysfunction. FACC. 2019; March 21.
- Wang W, Wang J, Wan F, Yang L. Physical exercise improves erectile function in young and middle-aged men. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014;20:1086-9.
- Ettala O, Syvanen K, Korhonen P, et al. High-intensity physical activity, stable relationship, and high education level associate with decreasing risk of erectile dysfunction in 1,000 apparently healthy cardiovascular risk subjects. *J Sex Med.* 2014;11:2277-84.
- Simon R, Howard L, Zapata D, et al. The association of exercise with both erectile and sexual function in black and white men. *J Sex Med.* 2015;12:1202-10.
- Compostella L, Compostella C, Truong L, et al. History of erectile dysfunction as a predictor of poor physical performance after an acute myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24:460-7.
- Ioakeimidis N, Samantas A, Vlachopoulos C, et al. Chronotropic incompetence and dynamic postexercise autonomic dysfunction are associated with the presence and severity of erectile dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21:256-62.
- Kalka D, Domagala Z, Rusiecki L, et al. Heart rate recovery, cardiac rehabilitation and erectile dysfunction in males with ischaemic heart disease. *Anatol J Cardiol.* 2016;16:256-63.
- Kalka D, Domagala Z, Kowalewski P, et al. Effect of endurance cardiovascular training intensity on erectile dysfunction severity in men with ischemic heart disease. *Am J Mens Health.* 2015;9:360-9.
- Condorelli R, Calogero A, Di Mauro M, et al. Effects of tadalafil treatment combined with physical activity in patients with low onset hypogonadism: results from a not-randomized single arm phase 2 study. *Ageing Male.* 2016;19:155-60.
- Kirilmaz U, Guzel O, Aslan Y, et al. The effect of lifestyle modification and glycemic control on the efficiency of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction due to type-2 diabetes mellitus. *Ageing Male.* 2015;18:244-8.
- Gregoire J, Moisan J, Guibert R, et al. Determinants of discontinuation of new courses of antihypertensive medications. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:728-35.
- Shah A, Singh V, Patil P. Factors Affecting Compliance to Antihypertensive Treatment among Adults in a Tertiary Care Hospital in Mumbai. *Indian J Community Med.* 2018;43(1):53-5. DOI:10.4103/ijcm.IJCM_40_17
- Harmon G, Lefante J, Krousel-Wood M. Overcoming barriers: the role of providers in improving patient adherence to antihypertensive medications. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:310-5.
- Fergus IV. Antihypertensive pharmacotherapy: adverse effects of medications promote nonadherence. *J Cardiometab Syndr.* 2009;4:E1-E3.
- McLaughlin T, Harnett J, Burhani S, Scott B. Evaluation of erectile dysfunction therapy in patients previously nonadherent to long-term medications: a retrospective analysis of prescription claims. *Am J Ther.* 2005;12:605-11.
- Korhonen P, Ettala O, Kautiainen H, Kantola I. Factors modifying the effect of blood pressure on erectile function. *J Hypertens.* 2015;33:975-80.
- Baumhake M, Schimmer N, Kratz M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function – a systematic analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65:289-98.
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens.* 2001;14:27-31.
- Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;58:177-80.
- Van Bortel L, Bulpitt C, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens.* 2005;18:1060-6.
- Chen Y, Cui S, Lin H, et al. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial. *Int J Impot Res.* 2012;24:217-20.
- Yang L, Yu J, Ma R, et al. The effect of combined antihypertensive treatment (felodipine with either irbesartan or metoprolol) on erectile function: a randomized controlled trial. *Cardiology.* 2013;125:235-41.
- Llisterri J, Lozano Vidal J, Aznar Vicente J, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci.* 2001;321:336-41.
- Baumhake M, Schimmer N, Bohm M. Effect of irbesartan on erectile function in patients with hypertension and metabolic syndrome. *Int J Impot Res.* 2008;20:493-500.
- Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices and reality. *Eur Heart J Suppl.* 2009.

74. Prisant L, Weir M, Frishman W, et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo, or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 1999;1:22-6.
75. Manolis A, Doumas M. Erectile function in cardiovascular disease and hypertension: the role of nebivolol. *J Hypertens Open Access*. 2016;5:2.
76. Angulo J, Wright H, Cuevas P, et al. Nebivolol dilates human penile arteries and reverses erectile dysfunction in diabetic rats through enhancement of nitric oxide signalling. *J Sex Med*. 2010;7:2681-97.
77. Baumhake M, Schlimmer N, Buyukafsar K, et al. Nebivolol, but not metoprolol, improves endothelial function of the corpus cavernosum in apolipoprotein E-knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;325:818-23.
78. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockers agents. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:15-22.
79. Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, et al. Erectile dysfunction may improve by blood pressure control in patients with high-risk hypertension. *Postgrad Med*. 2010;122:51-6.
80. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:327-31.
81. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest*. 2005;25:409-16.
82. Gur O, Gurkan S, Yumun G, Turker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23:91-5.
83. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.
84. Della Chiesa A, Pffiffer D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens*. 2003;17:515-21.
85. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl*. 2003;2:29-34.
86. Martin S, Atlantis E, Lange K, et al. Male Ageing Study. Predictors of sexual dysfunction incidence and remission in men. *J Sex Med*. 2014;11:1136-47.
87. Budweiser S, Enderlein S, Jorres R, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2009;6:3147-57.
88. Gianatti E, Dupuis P, Hoermann R, et al. Effect of testosterone treatment on constitutional and sexual symptoms in men with type 2 diabetes in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3821-28.
89. Szymanski F, Filipiak K, Hryniewicz-Szymanska A, et al. The high risk of obstructive sleep apnea – an independent risk factor of erectile dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *J Sex Med*. 2011;8(5):1434-8.
90. Margel D, Cohen M, Livne PM, Pillar G. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction. *Urology*. 2004;63(3):545-9.
91. Pittaras F. Erectile Dysfunction in Hypertension and Cardiovascular Disease: A Guide for Clinicians. *Journal of Hypertension*. 2011;29:403-7.
92. Andersen M, Tuft S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. *Sleep Med Rev*. 2008;12(5):365-79.
93. Kouchiyama S, Honda Y, Kuriyama T. Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion. *Respiration*. 1990;57:359-63.
94. Grunstein R, Handelsman D, Lawrence S, et al. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):352-8.
95. Fletcher E. Hypertension in patients with sleep apnoea, a combined effect. *Thorax*. 2000;55:726-8.
96. Dudenbostel T, Calhoun D. Resistant hypertension, obstructive sleep apnea and aldosterone. *J Hum Hypertens*. 2011;26:281-7.
97. Pedrosa R, Drager L, Gonzaga C, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
98. Muxfeldt E, Margallo V, Guimarães G, Salles G. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-78. DOI:10.1093/ajh/hpu023
99. Dong J, Zhang Y, Qin L. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis*. 2013;229(2):489-95. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026
100. Schulz R, Bischof F, Galetke W, et al. German Sleep Apnea Research Network (GERSAN). CPAP therapy improves erectile function in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2019;53:189-94.
101. Cruz I, Drummond M, Winck J. Obstructive sleep apnea symptoms beyond sleepiness and snoring: effects of nasal APAP therapy. *Sleep Breath*. 2012;16:361-6.
102. Budweiser S, Luigart R, Jorres R, et al. Long-term changes of sexual function in men with obstructive sleep apnea after initiation of continuous positive airway pressure. *J Sex Med*. 2013;10:524-31.
103. Campos-Juanatey F, Fernandez-Barrales M, Gonzalez M, Portillo-Martin J. Effects of obstructive sleep apnea and its treatment over the erectile function: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19:303-10.
104. Li X, Dong Z, Wan Y, Wang Z. Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Aging Male*. 2010;13:82-6.
105. Pastore A, Palleschi G, Ripoli A, et al. Severe obstructive sleep apnoea syndrome and erectile dysfunction: a prospective randomised study to compare sildenafil vs. nasal continuous positive airway pressure. *Int J Clin Pract*. 2014;68:995-1000.
106. Melehan K, Hoyos C, Hamilton G, et al. Randomized trial of CPAP and vardenafil on erectile and arterial function in men with obstructive sleep apnea and erectile dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1601-11.
107. Chrysant S, Chrysant G. The pleiotropic effects of phosphodiesterase 5 inhibitors on function and safety in patients with cardiovascular disease and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:644-9.
108. Carson C, Burnett A, Levine L, Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology*. 2002;60(2 Suppl. 2):12-27.
109. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:987-1003.
110. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Lazaridis A, Doumas M. Management of erectile dysfunction in hypertension: Tips and tricks. *World J Cardiol*. 2014;6:908-15.
111. Sanford M. Avanafil: a review of its use in patients with erectile dysfunction. *Drugs Aging*. 2013;30:853-62.
112. Park H, Park N, Shim H, et al. An openlabel, multicenter, flexible dose study to evaluate the efficacy and safety of Viagra (sildenafil citrate) in Korean men with erectile dysfunction and arterial hypertension who are taking antihypertensive agents. *J Sex Med*. 2008;5:2405-13.
113. Van Ahlen H, Wahle K, Kupper W, et al. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med*. 2005;2:856-64.
114. Kloner R, Brown M, Prisant L, Collins M. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens*. 2001;14:70-3.
115. Kloner R, Sadovsky R, Johnson E, et al. Efficacy of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in hypertensive men on concomitant thiazide diuretic therapy. *Int J Impot Res*. 2005;17:450-4.
116. Benjamin E, Blaha M, Chiuve S, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
117. Sperling H, Gittleman M, Norenberg C, et al. Efficacy and safety of orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med*. 2011;8:261-71.
118. Corona G, Rastrelli G, Burri A, et al. The safety and efficacy of Avanafil, a new 2nd generation PDE5i: comprehensive review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:237-47.
119. DeBusk R, Pepine C, Glasser D, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:147-53.
120. Katz S, Parker J, Glasser D, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95:36-42.
121. Van Ahlen H, Zumber J, Stauch K, Hanish J. The real-life safety and efficacy of vardenafil (REALISE) study: results in men from Europe and overseas with erectile dysfunction and cardiovascular or metabolic conditions. *J Sex Med*. 2010;7:3161-9.
122. Feenstra J, Van Drie-Pierik R, Lacle C, Stricker B. Acute myocardial infarction associated with sildenafil. *Lancet*. 1998;352:957-8.
123. Mittleman M, Maclure M, Glasser D. Evaluation of acute risk for myocardial infarction in men treated with sildenafil citrate. *Am J Cardiol*. 2005;96:443-6.
124. Tsertsvadze A, Yazdi F, Fink H, et al. Oral sildenafil citrate (Viagra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of harms. *Urology*. 2009;74:831.e8-836.e8.
125. Lowe G, Costabile R. 10-year analysis of adverse event reports to the Food and Drug Administration for phosphodiesterase type-5 inhibitors. *J Sex Med*. 2012;9:265-70.
126. Webb D, Muirhead G, Wulff M, et al. Sildenafil citrate potentiates the hypotensive effects of nitric oxide donor drugs in male patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:25-31.
127. Vardenafil – summary of product characteristics. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000475/WC500039992.pdf. Accessed: 18.08.2018.
128. Kloner R, Hutter A, Emmick J, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1855-60.
129. Oliver J, Bell K, Leckie S, Webb D. Interaction between glyceryl trinitrate and sildenafil citrate (Viagra) may last less than four hours. *Int J Impot Res*. 2002;14(Suppl. 3):522.
130. Guillaume M, Lonsdale F, Darstein C, et al. Hemodynamic interaction between a daily dosed phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, and the alpha-adrenergic blockers, doxazosin and tansulosin, in middle-aged healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:1303-10.
131. Goldfischer E, Kowalczyk J, Clark W, et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant alpha-1-adrenergic antagonist therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*. 2012;79(4):875-82.
132. Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol*. 2005;186:411-27.
133. Wang C, Nieschlag G, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol*. 2009;55:121-30.
134. Corona G, Rastelli G, Monami M, et al. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:687-701.
135. Araujo A, Dixon J, Suarez E, et al. Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol*. 2011;96:3007-19.
136. Calof O, Singh A, Lee M, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:1451-7.
137. Haddad R, Kennedy C, Caples S, et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:29-39.
138. Fernandez-Balsells M, Murad M, Lane M, et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2560-75.
139. Basaria S, Coviello A, Travison T, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109-22.
140. Vigen R, O'Donnell C, Baron A, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310:1829-36.
141. Finkle W, Greenland S, Ridgeway G, et al. Increased risk of nonfatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One*. 2014;9:e85805.
142. Traish A, Guay A, Morgentaler A. Death by testosterone? We think not! *J Sex Med*. 2014;11:624-9.
143. Kloner R. Testosterone and cardiovascular health: safety of treatment of hypogonadism. *Sex Med Rev*. 2015;3:56-62.
144. Shores M, Smith N, Fosberg C, et al. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2050-8.
145. Muraleedharan V, Marsh H, Kapoor D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169:725-73.
146. Anderson J, May H, Lappe D, et al. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentration in an integrated healthcare system. *Am J Cardiol*. 2016;117:794-9.
147. Cheetham T, Ann J, Jacobsen S, et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med*. 2017;177:491-9.
148. Wallis C, Lo K, Lee Y, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;363:498-506.
149. Sharma R, Oni G, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015;36:2706-15.
150. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol*. 2003;44:360-4.
151. Hodges L, Kirby M, Solanki J, et al. The temporal relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Int J Clin Pract*. 2007;61:2019-25.
152. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol*. 2005;48:996-1002.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.06.2021

