

25. Тевлин К. П., Дьяков В. В., Пушкарь Д. Ю. Применение эстрогенов в комплексном лечении гиперактивного мочевого пузыря. Эффект. тер. в урол. 2006; 1: 32–35.
26. Пушкарь Д. Ю. Газовые расстройства у женщин. М. МЕД-пресс-информ.; 2006.
27. Trevoux R, van der Velden W. H., Popovic D. Ovestin vaginal

cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. Reproduction 1982; 6: 101–106.

28. Brandberg A, Mellstrom D, Samsioe G. Low dose oral estriol treatment in elderly women with urogenital infections. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1987; suppl. 140: 33–38.

Поступила 10.11.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.69-008.1-085.2/3

С. Д. Дорофеев, С. М. Панюшкин, Е. А. Ефремов

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

ФГУ НИИ урологии (дир. — акад. РАМН Н. А. Лопаткин) Росздрава, Москва

История терапии расстройств эрекции насчитывает не одно столетие. Рецепты восстановления мужской силы имелись еще у древних греков и египтян, а также у народов, населявших древнюю Индию. Гомер рекомендовал в качестве лекарства семена дурмана и цветки папоротника. Упоминания об этих растительных средствах можно найти в произведениях Шекспира. В средневековой Италии предлагалось использовать снаидобия из спермы крокодила, шерсти белого щенка и левого яичка 3-летнего козла. На протяжении многих столетий с целью продления сексуального долголетия применялись различные психо- и биостимуляторы природного происхождения, галлюцино-гены и наркотические средства.

Первоначально лечение эректильной дисфункции (ЭД) основывалось на симптоматическом подходе, т. е. основной задачей терапии являлось улучшение качества эрекции независимо от причины, вызвавшей ее расстройство. Примером тому служит использование все тех же стимулирующих препаратов, многие из которых применяются и в настоящее время (женщины, китайский лимонник, элеутерококк и др.). Однако уже тогда, применяя разнообразные по механизму действия препараты, древние лекари интуитивно воздействовали на различные компоненты сложного процесса эрекции.

По мере развития медицинской науки появились научно обоснованные теории развития ЭД. В XIX веке существовали три основные концепции импотенции и соответственно три школы со своими сторонниками и противниками. Приверженцы "органического" учения о развитии расстройств эрекции полагали, что в основе импотенции лежат гормональные нарушения, другие отдавали предпочтение местным патологическим изменениям гениталий. Приверженцы "психогенной" точки зрения на природу ЭД утверждали, что ее основная причина кроется в сознании (вернее в подсознании) человека. Психоаналитический подход [1] использовался в основном известными психиатрами и был доступен лишь ограниченному кругу состоятельных пациентов. Остальным же часто давались рекомендации длительно воздерживаться от секса для повышения чувствительности и восстановления эректильной функции.

XX век, особенно послевоенный его период, ознаменовался изменением отношения общества к проблеме ЭД. Стало возможным свободно обсуждать вопросы, связанные с сексуальными отношениями [2]. Так как большинство специалистов считали, что ЭД в 90–95% случаев обусловлена психогенными факторами [3], 60–70-е годы стали эпохой секс-терапии: огромную известность и популярность тогда приобрели работы W. H. Masters и V. E. Johnson [4], а также H. S. Kaplan [5]. Несколько позже возобладала точка зрения, что ЭД является заболеванием, обусловленным преимущественно органическими причинами [6]. Это позволило обосновать этиопатологический принцип лечения ЭД.

Было установлено, что на первом месте по частоте встречаемости среди этиологических факторов стоят сосудистые расстройства, вызывающие нарушение притока крови к кавернозным телам [7, 8]. Открытие сосудистой природы расстройств эрекции вызвало "лекарственный бум" в лечении ЭД. Появились много различных по механизму действия препаратов, основной задачей которых было улучшение пенильного кровотока, в том числе адреноблокаторы (йохимбин — агонист центральных адренергических рецепторов и блокатор периферических α_2 -адренорецепторов), антагонисты рецепторов допамина (апоморфин, стимулятор центральных допаминергических рецепторов в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса и стволе мозга) [9], блокаторы поглощения серотонина (тразодон, дающий прямой α_1 -адреноблокирующий эффект), вазоактивные препараты системного действия (ксантинола никотинат) и др.

Большинство из этих препаратов оказывают выраженное побочное действие (например, при назначении йохимбина отмечаются повышение артериального давления, тревожность и

учащенное мочеиспускание, тразодона — приапизм), при этом эффективность не превышает 30%, что ненамного больше эффективности плацебо [10]. Поэтому их основное назначение — лечение психогенной ЭД.

После того, как в 1982 г. R. Virag представил методику интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов папаверина и фентоламина, наступила новая эра в лечении ЭД [11]. Затем появились более эффективные и безопасные простагландины E_1 [12]. Их действие основано на увеличении синтеза циклического аденоциклофосфата (цАМФ) в клетках и активации различных механизмов, регулирующих содержание внутриклеточного кальция (уменьшение), посредством АМФ-зависимой киназы, что ведет к расслаблению гладкомышечной ткани кавернозных тел. В дополнение к прямому действию на гладкую мускулатуру простагландины E_1 уменьшают адренергическое контракторное влияние, блокируя выпуск норадреналина из пресинаптических нервных окончаний. Комбинация этих эффектов объясняет высокую эффективность препаратов (более 70%) в лечении ЭД. Благодаря этому, а также комбинированному введению различных препаратов интракавернозная терапия до недавнего времени являлась "золотым стандартом" в лечении ЭД.

В целом существовало много вазоактивных препаратов, вводившихся в организм, помимо перорального и интракавернозного, и другими путями: buccalno, transdermalno, интраурально, подкожно, а также трансректально [13].

Нашли применение и препараты, действующие на другие этиологические факторы ЭД: нейролептики, препараты тестостерона, ингибиторы пролактина, адаптоны, биогенные стимуляторы, витамины, аминокислоты, а также многочисленные фитопрепараты. Нередко успех в лечении ЭД достигается комплексной терапией, так как многие факторы, вызывающие это заболевание, связаны между собой. Например, снижение уровня тестостерона является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как сопровождается изменением липидного профиля и нарастанием признаков атеросклероза. Низкие уровни тестостерона в плазме найдены у больных с заболеванием коронарных артерий, периферических сосудов и перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кроме того, тестостерон является вазоактивным гормоном, стимулирующим расширение сосудов посредством нескольких механизмов, в том числе опосредованных оксидом азота — NO (что также было выявлено в тканях кавернозных тел), поэтому назначение тестостерона увеличивает устойчивость к физической нагрузке у пациентов с коронарным и периферическим сосудистым заболеванием независимо от начального уровня тестостерона.

Так как в большинстве случаев ЭД имеет сосудистую природу, расстройства эрекции и ССЗ тесно связаны между собой. Тому есть несколько доказательств. Во-первых, они имеют общие факторы риска, в том числе возраст, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия, дислипидемия, выраженная тревога и депрессия. Во-вторых, многие особенности образа жизни сочетаются и с ЭД, и с ССЗ — курение, ожирение, употребление алкоголя и гиподинамия. При обследовании мужчин, обратившихся по поводу ЭД, не было выявлено клинических признаков патологических изменений органов сердечно-сосудистой системы, однако, у 80% был обнаружен хотя бы один фактор риска ССЗ, у 56% имелись признаки изменений сердечной деятельности в виде снижения сегмента ST более 1 мВ при физической нагрузке.

Еще один общий фактор развития ЭД и ССЗ (не только и не столько этиологический, сколько патогенетический) — эндотелиальная дисфункция (энД). Эндотелий — одноклеточный внутренний слой, выстилающий изнутри стенки сосудов. Сегодня известно, что эндотелий не только выполняет барьерную функцию, но и играет важную роль в кровообращении: участ-

вует в регуляции сосудистого тонуса и роста сосудов, в процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности [14]. Эндотелий синтезирует вазоактивные вещества, в том числе вазодилататоры (NO, простациклин), вазоконстрикторы (эндотелин-1, аngiotензин II, серотонин, простагландин и тромбоксан), а также гепарин, активаторы плазминогена, брадикинин и факторы роста, играющие важную роль в процессах микроциркуляции и гемостаза [15]. Многое зависит и от характера реакции эндотелия на изменения в организме: она может быть "патологической" (спастической) или "адаптивной" (вазодилатирующей). Релаксирующий ответ во втором случае опосредован выработкой эндотелием релаксирующего фактора, а также упоминавшихся выше простациклина и NO.

NO — один из важнейших биологических медиаторов в организме животных и человека [16]. Недаром журнал "Science" в 1992 г. назвал NO молекулой года. Это вещество образуется путем окисления атомом кислорода аминокислоты L-аргинина при участии стереоспецифических ферментов NO-сигнат (NOS) [17]. Донатором азота служит азотсодержащая боковая цепь L-аргинина. NOS обнаружены во многих клетках организма: эндотелии, нейронах, миоцитах сосудов, скелетных мышцах, миокарде; тромбоцитах, фибробластах, нейрофирах и др. В настоящее время описаны три их изоформы: две конституционные — эндотелиальная NOS (eNOS, или тип 3) и нейральная NOS (nNOS, или тип 1) и одна индуцируемая (iNOS, тип 2). Конституционные изоформы NOS активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция в ответ на стимуляцию рецепторов ацетилхолином или другими медиаторами, после чего синтезируют небольшие количества NO [18].

iNOS не зависит от концентрации кальция. Синтез iNOS стимулируется действием цитокинов, эндо-, экзотоксина и происходит гораздо медленнее синтеза конституционных NOS, зато эта изоформа образует в 1000 раз больше NO. Этот NO используется организмом, в том числе для токсического воздействия на опухолевые клетки и патогенные микроорганизмы.

Время полужизни NO составляет несколько секунд. NO метаболизируется в организме тремя способами, наиболее интересными из которых с точки зрения связи NO и эректильной функции являются:

— реакция с гемопротеинами, запускающая многочисленные клеточные эффекты NO (в том числе расслабление гладкомышечных клеток сосудов и кавернозных тел) при связывании NO гемсодержащим ферментом гуанилаткиназой [19];

— реакция с супероксид-анионом, приводящая к образованию оксидантов пероксинитрита и гидроксилрадикала, повреждающие действующих на липиды, белки и нуклеиновые кислоты.

NO участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах: в большинстве систем организма: дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (возможный медиатор функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты), пищеварительной и мочеполовой [18]. В сердечно-сосудистой системе NO, помимо антитромботической защиты, расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью тканей в кровоснабжении. Увеличение кровотока при физической нагрузке приводит к механическому раздражению эндотелия, что стимулирует синтез NO, релаксацию мышц сосудов и в итоге увеличение их просвета. Кроме изменения скорости кровотока, к активации эндотелиальных клеток приводят воздействие тромбоцитарных факторов, гормонов и медиаторов (катехоламины, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, аngiotензин II), а также гипоксия.

Другие факторы способны вызывать вазоконстрикцию посредством сокращения гладкомышечных клеток. Если функции эндотелия в норме, то преобладает сосудорасширяющее действие, в противном случае равновесие смещается в сторону вазоконстрикции. Этот дисбаланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией и определяет состояние, которое называют ЭнД. Таким образом, можно рассматривать ЭнД как нарушение баланса между сосудорасширяющими (сосудопротективными) и сосудосуживающими (сосудопроявляющими) факторами, вызванное уменьшением выработки одних и увеличением синтеза других [20, 21].

К факторам, вызывающим и поддерживающим ЭнД, относятся генетическая предрасположенность, возраст, вредные привычки и сердечно-сосудистые факторы риска.

Связь возникновения и прогрессирования ЭнД с возрастом доказана многими исследованиями. Считается, что с годами эндотелиальный синтез NO уменьшается и повышается реактивность эндотелия в отношении сосудосуживающих факторов. Так, при проведении пробы с ацетилхолином степень расширения сосудов снижается с возрастом. При проведении пробы с реактивной гиперемией выявлено отсутствие увеличения диаметра плечевой артерии у пациентов старше 65 лет без клини-

ческих признаков и факторов риска атеросклероза в отличие от более молодых пациентов. Снижение продукции NO/NOS в переходной зоне у пациентов с аденомой предстательной железы приводит также к уменьшению расслабления гладкомышечных элементов простаты; при этом нарушается неврологический контроль мочеиспускания и в итоге развиваются или усиливаются симптомы нижних мочевых путей.

Обнаружено также, что с возрастом изменяется активность некоторых изоформ NOS [22]. Повышение активности eNOS в эндотелиальной ткани может быть компенсаторной реакцией на снижение синтеза NO эндотелием. Что касается эректильной функции, то существуют различные точки зрения на ее возможную связь с активностью eNOS [23]. Повышение с возрастом активности iNOS может опосредованно приводить к ЭД, вызывая повреждение гладкомышечных клеток кавернозных тел [24], что связано со спецификой действия NO, образуемого iNOS. ЭД у пожилых мужчин также может быть обусловлена снижением функции и изменением трабекулярной структуры кавернозных тел в результате хронической ишемии структур полового члена, связанной с фиброзом гладкомышечных волокон и нарушениями в системе eNOS-nNOS/циклический гуанозинмонофосфат (cGMP) [25].

Негативно влияет на эндотелиальную функцию и курение. В результате этой вредной привычки подавляется выработка NO, повышается агрегация тромбоцитов, ослабевает антиатеросклеротическая защита. После потребления никотина усиливается десквамация (слущивание) эндотелия, выражаясь в удвоении циркулирующих клеток эндотелия в периферической крови. При проведении функциональной пробы выявлено, что у курильщиков снижена базальная секреция NO [26].

Данные литературы о состоянии функции эндотелия у больных с артериальной гипертонией противоречивы [27, 28]. Многие исследователи утверждают, что артериальная гипертензия также приводит к нарушению морфологии и функции эндотелия. При длительном воздействии высокого артериального давления на стенку сосуда усиливается взаимодействие тромбоцитов и моноцитов с эндотелиальными клетками и развивается окислительный стресс (усиленное разложение NO кислородными радикалами) на сосудистой стенке, в результате чего нарушаются механизмы эндотелий-зависимой вазодилатации [29].

Существенную роль в развитии ЭД играет гиперхолестеринемия. Выявленна обратная связь между сосудов двигателной реакцией и уровнем липопротеидов. Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) аккумулируется на стенках сосудов и свободнорадикальные формы кислорода, образующиеся при его окислении, "притягивают" моноциты. Проникая в сосудистую стенку и взаимодействуя с окисленными ЛПНП, моноциты могут стимулировать высвобождение кислородных радикалов и усиливать окислительный стресс эндотелия. У пациентов с гиперхолестеринемией наблюдается парадоксальная вазоконстрикция после стимуляции ацетилхолином.

У больных СД также развивается ЭнД, приводящая к атеросклеротическим изменениям. Выявлено достоверное снижение эндотелий-зависимой дилатации периферических артерий у больных СД по сравнению с таковой у здоровых людей. Выраженность ЭнД при СД зависит от длительности диабета и уровня ЛПНП и триглицеридов. Возможно, основной причиной этого является не нарушение обмена NO, а усиленное образование простагландинов, вызывающих вазоконстрикцию и являющихся в этом смысле антагонистами NO.

ЭнД способствует прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонии, дислипидемии, СД и других заболеваний [30]. Выявлено, что ЭнД может являться причиной гиперлипидемии, артериальной гипертензии, СД и ИБС у взрослых людей, имевших при рождении малую массу [31].

Основными задачами при лечении ЭнД является устранение парадоксальной вазоконстрикции и создание антиатеросклеротической защитной среды. Важное значение имеют немедикаментозные методы: исключение факторов риска развития ССЗ, в том числе рациональное питание (отказ от простых углеводов, жиров животного происхождения и др.), прекращение курения и злоупотребления алкоголем, а также регулярная адекватная физическая нагрузка.

Из фармакологических препаратов при лечении ЭнД на сегодняшний день доказана эффективность ингибиторов аngiotenzinпревращающего фермента (АПФ), статинов, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, антиоксидантов (витаминов Е и С), а также некоторых доноров NO [32]. Эффект ингибиторов АПФ опосредован угнетением синтеза аngiotenzина II, мощного вазоконстриктора, а также усилением образования эндотелиальных клетками эндогенных вазорелаксантов, нормализующих функцию эндотелия, за счет увеличения периода полураспада брадикинина в плазме и тканях.

Имеются данные о положительном влиянии на состояние

эндотелия и β -адреноблокатора небиволола. При его использовании у больных артериальной гипертензией были выявлены улучшение сосудодвигательной функции эндотелия (снижение общего периферического сосудистого сопротивления, увеличение эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии), а также антипротективное и антиатеросклеротическое свойства. При этом вазодилатирующий эффект небиволола не связан с блокадой β -адренорецепторов. В основе способности препарата улучшать функции эндотелия лежит стимулирование им синтеза NO [33]. С другой стороны, в некоторых сообщениях отмечается способность β -адреноблокаторов усугублять ЭнД у больных артериальной гипертензией, СД и гиперлипидемией.

Выраженный эффект при лечении ЭнД получен при использовании статинов. Так как гиперхолестеринемия уменьшает синтез NO эндотелием и усиливает его распад, снижение концентрации холестерина при применении статинов значительно улучшает структуру и функцию эндотелия, причем улучшение функции эндотелия не зависит от степени снижения уровня холестерина в плазме [34], что может свидетельствовать о прямом, не связанном с ЛПНП влиянии статинов на ЭнД. Помимо гипохолестеринемического эффекта препараты этой группы (симвастатин) улучшают барьерную функцию клеток эндотелия в отношении окисленных ЛПНП, значительно снижают проницаемость сосудистой стенки в целом, а также влияют на гладкомышечный слой сосудистой стенки.

При ЭнД патогенетически оправдано и применение антиоксидантов — витаминов Е и С. Так, выявлен выраженный, но непродолжительный эффект увеличения степени эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (при пробе с реактивной гиперемией) после однократного приема 2 г витамина С пациентами, страдающими ИБС [35]. По мнению авторов, этот эффект может быть опосредован захватом свободных кислородных радикалов витамином С и повышением в результате этого доступности NO.

Исследованиями выявлено положительное влияние некоторых блокаторов кальциевых каналов на улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации. Указанное свойство, как и антиатеросклеротическое, антипролиферативное и антиагрегационное, обусловлено способностью этих препаратов усиливать высвобождение NO эндотелием посредством антиоксидантного действия [36].

Могут ли поставить знак равенства между ЭнД и ЭД (ее артериогенной формой)? В настоящее время на этот вопрос можно ответить положительно, так как установлена взаимосвязь между данными патологическими состояниями [37]. Риск развития ЭД возрастает при наличии СД, гипертонии, холестеринемии, ССЗ и почечной недостаточности, т. е. тех заболеваний и патологических состояний, которые тесно связаны с ЭнД [38]. Например, повышение в плазме концентрации асимметричного диметиалргинина (АДМА), эндогенного ингибитора NOS, конкурентно блокирующего продукцию NO, может запускать дополнительный механизм развития различных форм ЭД, связанных с факторами риска и ССЗ (гиперхолестеринемией, атеросклерозом, артериальной гипертензией и др.) [39]. В эксперименте выявлено также влияние ингибитора NOS NG-нитро-L-аргинина на развитие эрекции при стимуляции п. cavernosus [40]. Согласно другим исследованиям, увеличение концентрации неселективных ингибиторов NOS L-NG-монометил-аргинина (L-NMMA) и АДМА L-NG-аргинин-метил-эфира сочетается с артериальной гипертензией и атеросклерозом [41, 42]. Проведенные исследования показали, что оксидантный стресс, развивающийся в результате действия свободных кислородных радикалов и других реактивных форм кислорода, может быть основным фактором, ухудшающим функцию кавернозной ткани при ЭД. Увеличение инактивации NO кислородными радикалами приводит к нарушению расслабления гладкой мускулатуры [30]. Кроме того, усугубление ЭнД воздействием реактивных форм кислорода может закончиться хроническим нарушением функции сосудов полового члена аналогичным раннему атерогенезу. Таким образом, нарушение синтеза NO является одним из основных этиологических патогенетических факторов развития органической артериогенной ЭД.

Исходя из вышеизложенного напрашивается вывод, что при лечении ЭД, особенно артериогенной, сочетающейся с гиперлипидемией, артериальной гипертензией, ИБС и другими ССЗ и факторами риска их возникновения, необходимы выявление и максимальная коррекция ЭнД. Только в этом случае врач может быть уверен в достижении стабильного эффекта проводимой терапии.

Воздействие на функцию эндотелия при лечении ЭД предполагает патогенетический подход в терапии нарушений эрекции. Это достигается в том числе и повышением доступности NO в стенке сосудов путем применения препаратов — доноров NO, ингибирования распада эндогенного NO или стимуляции NOS.

Казалось бы, самый простой способ — применение доноров NO, способных независимо от функционального состояния эндотелия отдавать NO стенкам сосудов. Однако введение NO извне не решает все проблемы NO-дефицитных состояний. Например, как показывает опыт применения нитратов, ритмичность изменений тонуса сосудов, регулируемая эндогенным NO, не поддается стимуляции с помощью экзогенного NO. Предпринимаются попытки увеличения синтеза NO и с помощью локального применения iNOS [43]. При введении крысам в половой член индукторов iNOS достигнуто улучшение качества эрекции в ответ на электрическую стимуляцию п. cavernosus.

Большой интерес вызывает возможность улучшения эндотелиальной функции с помощью селективных конкурентных ингибиторов циклической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Эти препараты препятствуют распаду не самого NO, а его вторичного медиатора — циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), через который NO реализует вазодилатирующую действие.

Вызываемое сексуальной стимуляцией высвобождение нейротрансмиттеров и релаксирующих факторов (в первую очередь NO) в нервных окончаниях гладкомышечных клеток кавернозных тел и эндотелия сосудов приводит к активации растворимой формы гуанилаткиназы, результатом чего является аккумуляция цГМФ. Накопление цГМФ ведет к активации цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует ряд белков гладких мышц, в частности легкую цепь миозина [44]. Вследствие активации некоторых механизмов (проницаемости клеточной мембраны для Ca^{2+} а, Ca^{2+} -насосов и др.) кальций как внутриклеточный посредник переходит из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Снижение концентрации свободного саркоплазматического Ca^{2+} приводит к деполяризации и расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки и трабекул кавернозной ткани. Поэтому нарушение синтеза NO вызывает уменьшение образования цГМФ, и без того подвергающееся гидролизу, катализируемому ФДЭ-5. Таким образом, увеличивая концентрацию цГМФ, ингибиторы ФДЭ-5 способствуют реализации лишь одного, но очень важного для эректильной функции свойства NO — расширению сосудов полового члена и кавернозных тел.

Могут ли ингибиторы ФДЭ-5 использоваться при лечении ЭнД? Изучение этого вопроса только начинается, и мнения исследователей часто противоречивы, однако уже получены первые обнадеживающие результаты. В частности, выявлено положительное влияние этих препаратов на эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией [45, 46] и коронарных сосудов. Клинический эффект достигнут при применении ингибиторов ФДЭ-5 у больных ССЗ [47] и лиц, имеющих факторы риска развития ССЗ [46], а также у больных СД.

Если эти данные подтверждаются, одни и те же препараты могут быть использовать и для кратковременного (ситуационного) улучшения эрекции, и длительными курсами для лечения ЭнД как одной из основных причин артериогенной ЭД, тем более что опыт длительного применения этих препаратов имеется. Так, эффективность и переносимость силденафил изучались в течение 3 лет, при этом 87—96% больных были удовлетворены результатами лечения, а частота прекращения терапии из-за неэффективности препарата составила 1—9%. В Англии небольшая группа больных СД получала силденафил в течение 6 лет. При этом 10 из 11 пациентов были удовлетворены переносимостью препарата [48]. То же касается и варденафил — на протяжении 104 нед приема этого препарата не выявлено серьезных нежелательных эффектов [49]. В другом многоцентровом исследовании более 1000 пациентов при длительном (12 мес) приеме варденафил нежелательных побочных эффектов препарата зарегистрировано не более 1%, с учетом группы плацебо.

Одним из наиболее эффективных способов увеличения продукции NO может быть активация eNOS. Единственный препарат, обладающий таким механизмом действия, является импаза. Это первый лекарственный препарат для лечения ЭД, влияющий на ключевое звено патогенеза ЭД — способность эндотелия вырабатывать NO.

Импаза — препарат сверхмалых доз аффинно очищенных потенцированных антител к человеческой eNOS. Потенцирование — сложный процесс, заключающийся в последовательном разведении исходного раствора и внешнем физическом воздействии (встряхивание, обработке звуковыми волнами и др.). А сверхмалые дозы антител обладают к тому же модифицирующими свойствами.

Способность препарата регулировать синтез NO в пещеристых телях, усиливая тем самым расслабляющее действие NO на их гладкую мускулатуру и увеличивая кровоток в половом члене при сексуальной стимуляции, доказана экспериментально. Так, удалось добиться увеличения активности NOS и содержания

цГМФ в гладкомышечных клетках кавернозных тел крыс (сопоставимые результаты получены при применении силденафилла [50]) после перорального введения им в течение 5 дней препарата импазы [51]. Эти биохимические эффекты сопровождались усилением копулятивной активности животных. Экспериментальные данные подтверждены результатами клинических исследований [52, 53].

При проведении пробы с реактивной постоклюзионной гиперемией на фоне терапии импазой зафиксировано увеличение показателя "резерв кровотока", свидетельствующий о положительном влиянии препарата на эндотелий зависимую вазодилатацию артерий полового члена (т. е. о повышении концентрации эндотелиального NO). Этот эффект сохранялся в течение 6 мес после окончания терапии, что позволяет говорить о способности препарата не только стимулировать выработку NO эндотелием, но и способствовать восстановлению эндотелиальной функции.

В настоящее время ведутся работы по использованию для лечения ЭД (а также других урологических заболеваний) и восстановления эндотелиальной функции методов генной терапии [54]. В частности, предполагается использовать сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [55], а также клонирование ДНК iNOS [43]. Возможно, накопление новых знаний о природе расстройств эрекции и разработка методов воздействия на тонкие механизмы эрекции (в том числе функцию эндотелия) приведут к тому, что уже мы станем свидетелями решения проблемы ЭД, по крайней мере ее наиболее распространенной априориленной формы.

ЛИТЕРАТУРА

- Stekel W. Impotence in male. New York: Boni & Liveright; 1927.
- McKinsey A. C., Pomeroy W., Martin C., eds. Sexual behaviour in the human male. Philadelphia: WB Saunders; 1948.
- Strauss B. Impotence from the psychiatric stand point. Br. Med. J. 1950; 1: 697–704.
- Masters W. H., Johnson V. E. Human sexual inadequacy. London: Churchill; 1970.
- Kaplan H. S. The new sex therapy. New York: Brunner Mazel; 1974.
- Kaiser F. E. Erectile dysfunction in the aging man. Med. Clin. N. Am. 1999; 83: 1267–1278.
- Wagner G. et al. New theory on the mechanism of erection involving hitherto undescribed vessels. Lancet 1982; 2: 416–418.
- Shirai M., Ishii N. Haemodynamics of erection in man. Arch. Androl. 1981; 6: 27–32.
- Hatzichristou D. G., Pescatori E. S. Current treatments and emerging therapeutic approaches in male erectile dysfunction. Br. J. Urol. 2001; 88 (suppl. 3): 11–17.
- Iribarren I. M., Saenz de Tejada Y. Pharmacological treatment of erectile dysfunction. Curr. Opin. Urol. 1999; 9: 547–551.
- Virag R. About pharmacologically induced prolonged erection. Lancet 1985; 1: 519.
- Wilke R. J., Yen W., Pakerson G. R. et al. Quality of life effects of alprostadil therapy for erectile dysfunction: results of a trial in Europe and South Africa. Int. J. Impot. Res. 1998; 10: 239–246.
- Montorsi F., Salonia A., Zanoni M. et al. Current status of local penile therapy. Int. J. Impot. Res. 2002; 14: (suppl.): 70–81.
- Ющук Е. Н., Васюк Ю. А., Хадзигова А. Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клин. фармакол. и фармакотер. 2005; 1 (5): 85–87.
- Momboli J., Vanhoutte P. Endothelial function after converting-enzyme inhibition. Medicographia, 1996; 18: 35–40.
- Вознесенский Н. А., Чучалин А. Г., Антонов Н. С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 8 (2): 1.
- Belvisi M. G., Ward J. K., Mitchell J. A., Barnes P. J. Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways. Arch. Int. Pharmacodyn. 1995; 329 (1): 97–110.
- Singh S., Evans T. W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? Eur. Respir. J. 1997; 10: 699–707.
- Edwards A. D. The pharmacology of inhaled nitric oxide. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 1995; 72 (2): 127–130.
- Затейщикова А. А., Затейщикова Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 9: 68–80.
- Шевченко О. П., Шевченко А. О. Статины — ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. М.: Реафарм; 2003. 112.
- Haas C. A., Seftel A. D., Razmjouei K. et al. Erectile dysfunction in aging: upregulation of endothelial nitric oxide synthase. Urology 1998; 51: 516–522.
- Bloch W., Klotz T., Sedlacek P. et al. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum. Urol. Res. 1998; 26 (2): 129–135.
- Ferrini M., Magee T. R., Vernet D. et al. Aging-related expression of inducible nitric oxide synthase and markers of tissue damage in the rat penis. Biol. Reprod. 2001; 64: 974–978.
- Wespes E. Erectile dysfunction in the aging man. Curr. Opin. Urol. 2000; 10. (6): 625–628.
- Celermajer D., Sorensen K., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in health in young adults. Circulation 1993; 88 (1): 2149–2155.
- Tikkannen I., Fyrquist F. Nitric oxide in hypertension and renal diseases. Ann. Med. 1995; 27 (3): 353–357.
- Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. Hypertension 1998; 31 (1, pt 2): 335–341.
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.
- Jones R. W., Rees R. W., Minhas S. et al. Oxygen free radicals and the penis. Expert. Opin. Pharmacother. 2002; 3 (7): 889–897.
- McAllister A. S., Atkinson A. B., Johnston G. D., McCance D. R. Relationship of endothelial function to birth weight in humans. Diabet. Care 1999; 22 (12): 2061–2066.
- Baer F. M. Dysfunctional endothelium as a target organ — clinical implications for therapeutic interventions? Herzkrankenlauf 1998; 9: 284–286.
- Stoleru L., Wijns W., Van Eyk C. et al. Effect of D-nebivolol and L-nebivolol on left ventricular systolic and diastolic function: comparison with DL-nebivolol and atenolol. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22: 183–190.
- Tonolo G., Melis M. G., Formato M. et al. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30 (11): 980–987.
- Levine G. N., Frei B. N., Koulouris S. N. et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1107–1113.
- Lusher T. E., Barton M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 1997; 10 (suppl. 11): 3–10.
- Solomon H., Man J. W., Jackson G. Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. Heart 2003; 89 (3): 251–253.
- Kloner R. A., Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. Curr. Atheroscler. Rep. 2002; 4 (5): 397–401.
- Maas R., Schwedhelm E., Albsmeier J., Boger R. H. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. Vasc. Med. 2002; 7 (3): 213–225.
- Holmquist F., Stief C. G., Jonas U., Andersson K. E. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine on the erectile response to cavernous nerve stimulation in the rabbit. Acta Physiol. Scand. 1991; 143: 299–304.
- Goonasekera C. D., Rees G. D., Woolard P. et al. Nitric oxide inhibitors and hypertension in children and adolescents. J. Hypertens. 1997; 15 (8): 901–909.
- Kielstein J. T., Bode-Boger S. M., Frolich J. C. et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. Kidney Int. 2001; 78 (suppl.): 9–13.
- Garban H., Marque D., Magee T. et al. Cloning of rat and human inducible penile nitric oxide synthase. Application for gene therapy of erectile dysfunction. Biol. Reprod. 1997; 56 (4): 954–963.
- Мару Р., Гренин Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. М.: Мир; 1993; т. 2: 166–168.
- Desouza C., Parulkar A., Lumpkin D. et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. Diabet. Care 2002; 25 (8): 1336–1339.
- Rosano G. M., Aversa A., Vitale C. et al. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. Eur. Urol. 2005; 47: 214–220.
- Katz S. D., Balidemaj K., Homma S. et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2000; 36: 845–851.
- Price O. Eine der häufigsten Ursachen für Erektionsstörungen. Urologie B 1999; 39 (6, suppl.): 4.
- Stief C., Porst H., Saenz de Tejada I. et al. Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. Int. J. Clin. Pract. 2004; 58 (3): 230–239.
- Чернышева Г. А., Мартюшев А. В., Алиев О. И. и др. Сравнение системных гемодинамических эффектов импазы и