

РИСКОВА СТРАТИФИКАЦИЯ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЕРЕКТИЛНАТА ДИСФУНКЦИЯ С ФОСФОДИЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ ПРИ БОЛНИ СЪС СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. ЛЕВИТРА – СЪРДЕЧНО-СЪДОВА БЕЗОПАСНОСТ

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Еректилната дисфункция се установява често при болни със сърдечно-съдови заболявания. Рисковите фактори за коронарна болест на сърцето в голяма степен се припокриват с рисковите фактори за еректилна дисфункция – тютюнопушене, артериална хипертония, дислипидемия и захарен диабет. Запазването на сексуалната активност е важно за много млади пациенти със сърдечно-съдови заболявания. Еректилната дисфункция е с по-голяма честота при болните със сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Тя е сред важните фактори, нарушаващи качеството на живот на тези болни. Възможността за лечение на еректилната дисфункция при болни със сърдечно-съдови заболявания се увеличава значително след възстановяването на фосфодиестеразните инхибитори в лечебните схеми. Възстановяването на еректилната функция може да се постигне при около 80% от болните и резултатите зависят от етиологията на еректилната дисфункция. След множество клинични наблюдения и проучвания се установява, че единственото голямо противопоказание за приложението на фосфодиестеразните инхибитори е лечението с нитрати и никорандил.

На популационно ниво еректилната дисфункция се установява при около 52% от мъжете на възраст от 40 до 70 години (1). Тя се увеличава с напредване на възрастта, като при 70-годишните мъже се регистрира 3 пъти по-често, отколкото при мъжете на 40-годишна възраст. Очаква се до 2025 г. да има около 300 милиона мъже с еректилна дисфункция по света (2). В Massachusetts Male Aging Study (1) са регистрирани 52% от мъжете с еректилна дисфункция. Сред тях 17% са с лека форма, 25% - с умерена форма и 10% - с тежка форма (пълна еректилна дисфункция), като честотата се увеличава с напредване на възрастта. Честотата на еректилната дисфункция е 2 пъти по-висока при болните с артериална хипертония, установява се 3 пъти по-често при болните със захарен диабет и 4 пъти по-често при мъжете с коронарна болест на сърцето (КБС). Тютюнопушенето удвоява риска от еректилна дисфункция и е установена пряка връзка между понижен HDL-холестерол и еректилна дисфункция.

Еректилната дисфункция променя значимо качеството на живот не само на мъжете, но и на техните партньорки. Тя е причина за депресии, страхови състояния и може да причини около 20% от прекъсването на партньорските взаимоотношения (3). Проблемът днес е, че лечението, което е високо ефективно, не се прилага при болшинството болни с еректилна дисфункция. Около 90% от мъжете, които успешно лекуват еректилната дисфункция, съобщават за значимо подобрения на емоционалното състояние и чувство за благополучие.

Докоро се считаше, че еректилната дисфункция е с психогенна етиология, но след потрупването на познания за ерекцията стана ясно, че в около 70% тя е резултат от органични промени със съдова генеза (4). При възрастни и стари мъже еректилната дисфункция най-често е с комплексна генеза – ендокринна, клетъчна, неврогенна и ятрогенна. Все по-често през последните години се твърди, че еректилната дисфункция е равнозначна на ендотелна дисфункция ($E_{\text{Д(еректилна дисфункция)}} = E_{\text{Д(ендотелна дисфункция)}}$). Това показва, че еректилната дисфункция се среща често при болни с ендотелна дисфункция, която е в основата на голямо разнообразие от сърдечно-съдови заболявания.

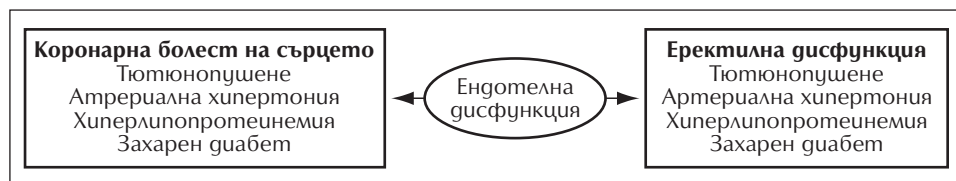
За да изведем логиката на приложение на фосфодиестеразните инхибитори при болни с еректилна дисфункция, трябва да сме наясно с процесите на ерекция. В механизмите на ерекция на пениса GTP (гуанозин-5'-трифосфат) се активира до cGMP (цикличен гуанозинмонофосфат), който причинява гладкомускулна релаксация, резултираща във вазодилатация на артериите и синусоидалните пространства на corpus cavernosum, което води до ерекция. cGMP под действие на PDE5 (фосфодиестераза 5) се разгражда до GMP (гуанозинмонофосфат). За да се увеличи нивото на cGMP, трябва да се блокира разграждането на GMP чрез инхибиране на PDE5.

И тъй като се приема, че в основата на еректилната дисфункция стоят съдови нарушения, основен тригер при тях е ендотелната дисфункция (5). Атеросклерозата и еректилната дисфункция имат общ патогенетичен тригер (ендотелна дисфункция). Двете заболявания имат и общи рискови фактори (фиг. 1)

Много често в терапията на редица заболявания могат да се прилагат медикаменти, които причиняват ятрогенна еректилна дисфункция. Най-често сред тези медикаменти са:

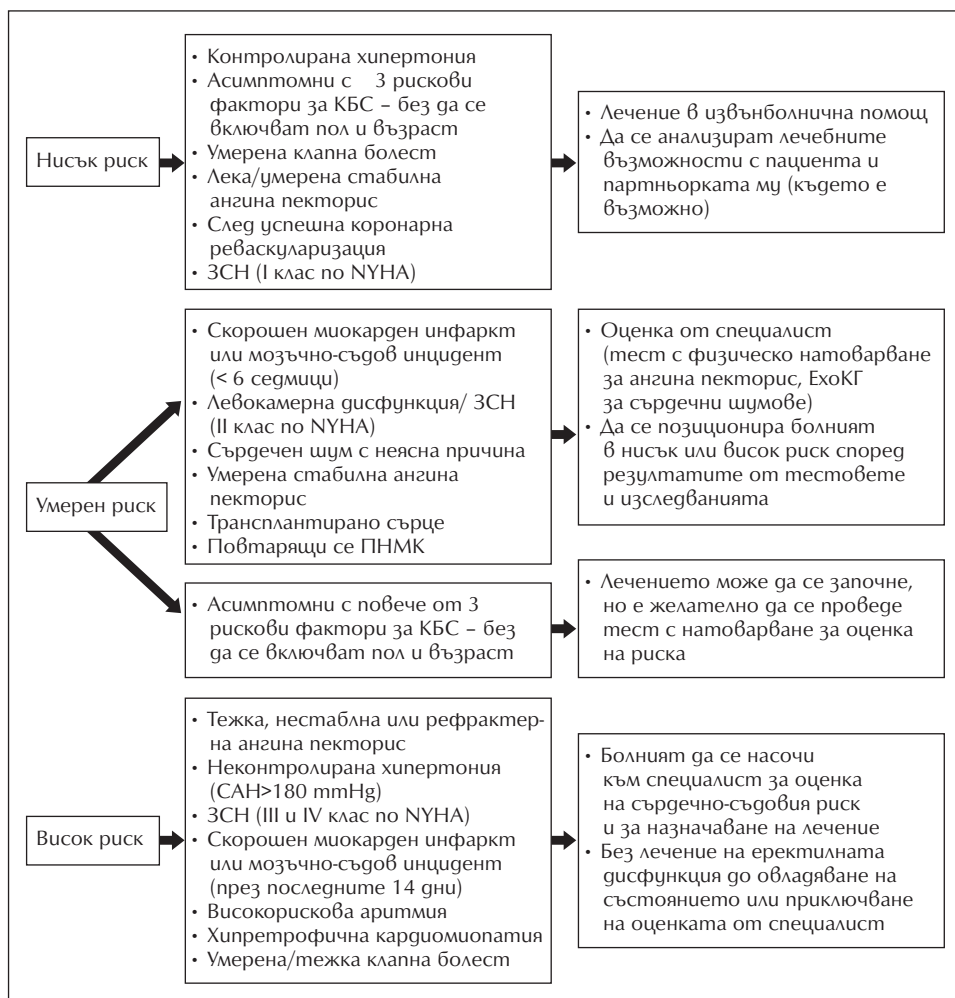
1. прилаганите за лечение на сърдечно-съдови заболявания: тиазидни диуретици, бета-блокери, калицеви антагонисти, централно действащи медикаменти (метилдопа, клонидин, резерпин), дигоксин, липидопонижаващи медикаменти, АСЕ-инхибитори;
2. психотропни медикаменти: някои транквилизатори, анксиолитици, хипнотици, трициклични антидепресанти, селективни серотонинови инхибитори (SSRI);
3. ендокринни медикаменти: антиандрогени, есторгени, аналози на гонадотропин-освобождаващия хормон, тестостерон и др;
4. други: циметидин, ранитидин, метоклопрамид, карбамазепин, етанол, марихуана, амфетамин, кокаин, анаболни стероиди, хероин.

Малко са данните, че ако се преустанови приложението на някои от тези меди-



Фиг. 1. Общи рискови фактори за ендотелна и еректилна дисфункция

каменти, може да се възстанови нормалната ерекция. За да сме сигурни, че съществува причинно-следствена връзка, трябва да сме сигурни, че еректилната дисфункция е започнала 2-4 седмици след началото на прилагания медикамент. Обикновено прилагането на някои медикаменти за лечение на сърдечно-съдови заболявания започва при налично заболяване с подлежаща ендотелна дисфункция. Най-често новопоявила се еректилна дисфункция се установява при начало на лечение с тиазидни диуретици и в тези случаи се препоръчва контролът на артериалното налягане да се осъществява с ангиотензин-рецепторни блокери или алфа-адренорецепторни антагонисти (6). Приложението на медикаменти, които могат да предизвикат еректилна дисфункция, трябва да се съобразява с ползата от медикамента и риска от еректилна дисфункция. Ако прилагаме бета-блокери след миокарден инфаркт, ползата от тяхното приложение е много по-голяма от вредата при евентуална поява на еректилна дисфункция. Въпреки това напоследък сред бета-блокерите



Фиг. 2. Алгоритъм за лечение на еректилната дисфункция според рисковата стратификация на болните КБС – коронарна болест на сърцето, ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност

се предпочитат високоселективните ниско-дозирани бета-блокери (Betaloc ZOK, Concor, Nebilet).

Тъй като еректилната дисфункция съпътства сърдечно-съдовите заболявания, а и много медикаменти за лечение на сърдечно-съдовата патология причиняват еректилна дисфункция, наложително е да бъде изграден подход при лечение на еректилната дисфункция при болни с доказана сърдечно-съдова блест. Два са консенсусните документи (на САЩ и на Великобритания), които лансират госта сходни подходи на поведение и разделят болните със сърдечно-съдови заболявания в 3 рискови групи. Корекцията на Британския консенсус е представена на фиг. 2 (19), а подходът според Princeton Consensus Panel (САЩ) е представен в табл. 1. (7) При болните с нисък риск лечението на еректилната дисфункция може да се осъществява в амбулаторни условия. Среднорисковите болни след преоценка от специалист се класифицират в ниско- или във високорисковата група. Ако са нискорискови, лечението може да се провежда, но ако са високорискови – лечението е противопоказано.

ЛЕВИТРА - СЪРДЕЧНО-СЪДОВА БЕЗОПАСНОСТ

Фосфодиестеразните инхибитори са най-масово прилаганите медикаменти за лечение на еректилната дисфункция. Те блокират деградацията на сGMP от PDE5 и възстановяват еректилната функция. Те имат мек вазодилатативен нитро-подобен ефект (10). Тъй като PDE5 се намира в гладкомускулните клетки на съдовата стена, каскадата NO/сGMP се включва в регулацията на артериалното налягане и инхибирането на PDE5 причинява умерен хипотензивен ефект. При здрави мъже sildenafil, 100 мг, преходно понижава артериалното налягане средно с 10/7 mmHg за около 6 часа без да упражни ефект върху сърдечната честота (10). Ниратите, като донори на NO, могат да потенцират хипотензивния ефект на PDE5-инхибито-

Ниво на риска	Сърдечно-съдови заболявания	Препорки за поведение
Нисък риск	<ul style="list-style-type: none"> • Асимптомни с ≤ 3 рискови фактори за КБС • Контролирана хипертония • Лека стабилна ангина пекторис • След успешна коронарна реваскуларизация • Преживян миокарден инфаркт без усложнения (>6-8 седмици) • Умерена клапна болест • ЛК дисфункция/ЗСН (I клас по NYHA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение в извънболнична помощ • Преоценка на всички необходими прилагани медикаменти • Състоянието да се преценява редовно за период от 6-12 месеца
Среден риск	<ul style="list-style-type: none"> • > 3 рискови фактори за КБС без да се включва пола • Умерена стабилна ангина пекторис • Скорошен миокарден инфаркт (> 2, < 6 седмици) • Левокамерна дисфункция/ ЗСН (II клас по NYHA) • Екстракардиални изяви на атеросклеротична болест (инсулт, периферна съдова болест) 	<ul style="list-style-type: none"> • Специални сърдечно-съдови местове (тест с физическо натоварване, ЕхоКГ) • Рестратификация в нисък или висок риск според резултатите от сърдечно-съдовата оценка
Висок риск	<ul style="list-style-type: none"> • Нестабилна или рефрактерна ангина пекторис • Неконтролирана хипертония • ЛК дисфункция/ЗСН (III и IV клас по NYHA) • Скорошен миокарден инфаркт (< 2 седмици) или мозъчен инсулт • Високорискова аритмия • Хипертрофична обструктивна или друга кардиомиопатия • Умерена/тежка клапна болест 	<ul style="list-style-type: none"> • Насочване към специалист за лечение на сърдечно-съдовите заболявания • Без лечение на еректилната дисфункция до овладяване на състоянието или в зависимост от препоръките на специалиста

Табл. 1. Подход при болни с еректилна дисфункция според оценката на сърдечно-съдовия риск (Princeton Consensus Panel). КБС – коронарна болест на сърцето, ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност

ри. Препоръчва се преустановяване на хроничното лечение с нитрати и замяната им с други антиисхемични медикаменти, след което приложението на PDE5-инхибитори е безопасно.

Левитра (vardenafil) е с много сходна химическа структура на тази на sildenafil, поради което не е странно, че има сходен профил на безопасност. Сърдечно-съдовата безопасност на Левитра е анализирана при пациенти, включени в 5 големи плацебо-контролирани проучвания (n=2605) и в малко проучване с коронарна болни. Както се е очаквало, медикаментът е понижил незначително повече от плацебо артериалното налягане без да повлияе жизнените функции. Прилаган при болни на антихипертензивна терапия, той допълнително леко понижава артериалното налягане без разлика в ефекта между различните антихипертензивни класове медикаменти. Левитра, 10 мг и 20 мг, не променя резултатите от теста с натоварване при болни със стабилна коронарна болест на сърцето (11).

Автори от Vardenafil Study Group (8), които анализират 566 мъже за повече от 12 месеца, установяват, че болшинството странични събития не са свързани със сърдечно-съдови усложнения и не се поставя под съмнение сърдечно-съдовата безопасност на медикамента, прилаган в доза 10-20 мг.

КНИГОПИС

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al: Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging study. *J Urol* 1994; 151: 54-61
2. Ayata IA, McKinlay JB, Krane RJ: The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84: 50-56
3. Taylor Nelson AGB Healthcare: Impotence Association survey: 2000 and 2001
4. Eardley I: Pathophysiology of erectile dysfunction. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2 :2173-2174
5. Solomon H, Man JW, Jackson G: Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003; 89 : 251-254
6. Jackson G: Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Clin Pract* 2002; 56 :491-492
7. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I et al: Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardio* 2000; 86 :175-181
8. Stief C, Porst H, Saenz De Tejada I, Ulbrich E, Beneke M; Vardenafil Study Group: Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract.* 2004 Mar;58(3):230-9.
9. Jackson G, Betteridge J, Dean J et al: A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a consensus statement: update 2002. *Int J Clin Pract* 2002, 56; 633-671
10. Gillies HC, Roblin D, Jackson G: Coronary and systemic hemodynamic effects of sildenafil citrate: from basic science to clinical studies in patients with cardiovascular disease *Int J Cardiol* 2002; 86: 131-141
11. Porst H: A comparator trial between sildenafil, tadalafil and vardenafil: preliminary results in 150 pts (abstr) *Int J Impot Res* 2003, 15 suppl 6; Ps 2-8
12. Tadani U, Chrysant S, Mazzu A and the Vardenafil study group: The effects of vardenafil, a selective PDE5 inhibitor, on ischemic threshold, exercise tolerance and circulatory response during treadmill exercise in men with stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 336A