

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-2-32-43

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ВЫЗЫВАЕМАЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Д. А. Тихонов*, А. А. Горбунов, С. Е. Миронов,
Н. В. Кудряшов, В. П. Фисенко¹

Представлены сведения о механизмах физиологической эрекции, роли разных эндогенных биологически активных веществ в поддержании нормального состояния кавернозных тел. Изложены современные данные о механизмах формирования эректильной дисфункции, вызываемой лекарственными средствами разных групп.

Ключевые слова: эректильная дисфункция; андрогены; дофамин; серотонин; лекарственные средства.

ВВЕДЕНИЕ

Принято считать, что эректильная дисфункция (ЭД) представляет собой постоянную или периодическую неспособность полового члена достичь и/или поддерживать необходимую ригидность для совершения полового акта [2, 16, 49]. Этот термин применим к описанию широкого спектра нарушений эректильной функции: от частичной недостаточности эрекции перед эякуляцией до полной ее утраты [2]. Среди проявлений ЭД выделяют: проблемы с достижением эрекции при осуществлении сексуальной активности; трудности в поддержании эрекции до завершения сексуальной активности; выраженное снижение эректильной ригидности [64].

ЭД является одним из самых распространенных и трудно поддающихся лечению расстройств половой деятельности [16]. ЭД затрагивает более 150 млн мужчин в мире и обычно связана со снижением качества жизни как самих пациентов, так и их сексуальных партнеров [49, 50]. ЭД негативно влияет на психическое здоровье мужчин, их отношения с окружающими и общее самочувствие [50].

Частота встречаемости ЭД составляет около 30 – 40 % и напрямую связана с возрастом, состоянием здоровья и эмоциональным фоном [18, 71, 74]. Так, согласно эпидемиологическим сведениям, распространенность ЭД составляет в среднем: 10 – 15 % в возрасте 40 – 49 лет, 50 – 70 % — в 60 – 79 лет [64], тогда как нарушения эректильной функции различной степени отмечают около 52 % мужчин в возрасте от 40 до 70 лет [16, 20, 26]. Между тем, нарушения эректильной функции могут встречаться у мужчин любого возрас-

та, национальности и культурной принадлежности [16].

Характерной особенностью ЭД является нежелание пациентов обращаться за врачебной помощью — согласно статистическим сведениям, лишь около 3 % мужчин самостоятельно обращаются к специалистам с жалобами на снижение эректильной функции [2].

МЕХАНИЗМЫ ЭРЕКЦИИ

Для понимания факторов риска развития ЭД, ее этиологии и патогенеза необходимо знание механизмов, регулирующих эректильную функцию.

Как известно, эрекция представляет собой результат сложных взаимодействий нейрональных, гормональных, сосудистых и психологических факторов [18]. Эрекция полового члена и ее прекращение — пример микроциркуляторных изменений в ткани за счет синхронизированного взаимодействия эндотелия, гладкомышечных клеток (ГМК), нервной и эндокринной систем [50]. В целом, эрекцию можно описать как спинальный рефлекс, запускаемый периферическими стимулами и ЦНС [9]. Хотя сама эрекция является результатом деятельности преимущественно кровеносных сосудов, центральная и периферическая нервная системы играют в регуляции этого процесса немаловажную роль. Так, эрекция, в первую очередь, активируется супраспинальными центрами, расположенными преимущественно в лимбической (обонятельные ядра, медиальная преоптическая область, прилежащее ядро, миндалевидное тело и гиппокамп) и гипоталамической системах (паравентрикулярное и вентромедиальное ядра) в ответ на слуховые, зрительные, обонятельные, тактильные и визуальные стимулы. Несмотря на то, что центральные механизмы регуляции эректильной функции до сих пор до конца не изучены, можно выделить две группы основных регуляторных биологически активных веществ (БАВ): снижающие

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

* tikhonov_d_a@staff.sechenov.ru

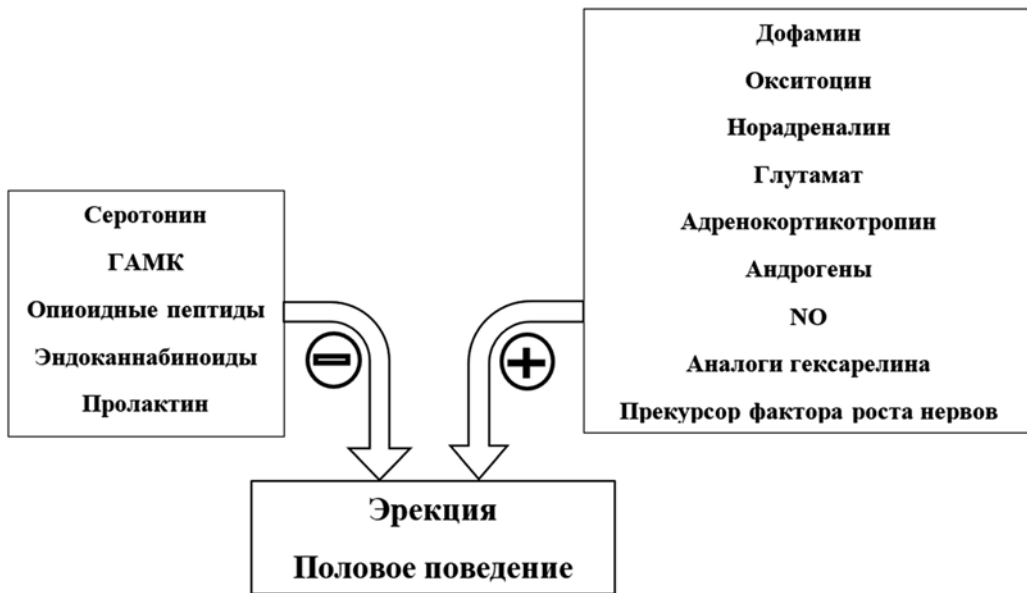


Рис. 1. Основные биологически активные вещества в ЦНС, участвующие в регуляции эректильной функции [по 9].



Рис. 2. Взаимодействие биологически активных веществ, регулирующих эректильную функцию, в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [по 9, 64].

половое влечение и эректильную функцию и стимулирующие данные процессы (рис. 1) [9].

Стоит заметить, что влияние БАВ на эректильную функцию также зависит от подтипов рецепторов и их локализации: например, стимуляция 5-НТ_{2A}-рецепто-

ров у грызунов приводит к снижению всех признаков сексуальной активности, тогда как активация 5-НТ_{2C}-рецепторов, наоборот, стимулирует возникновение эрекции; введение агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола (лекарственное средство не зарегистриро-

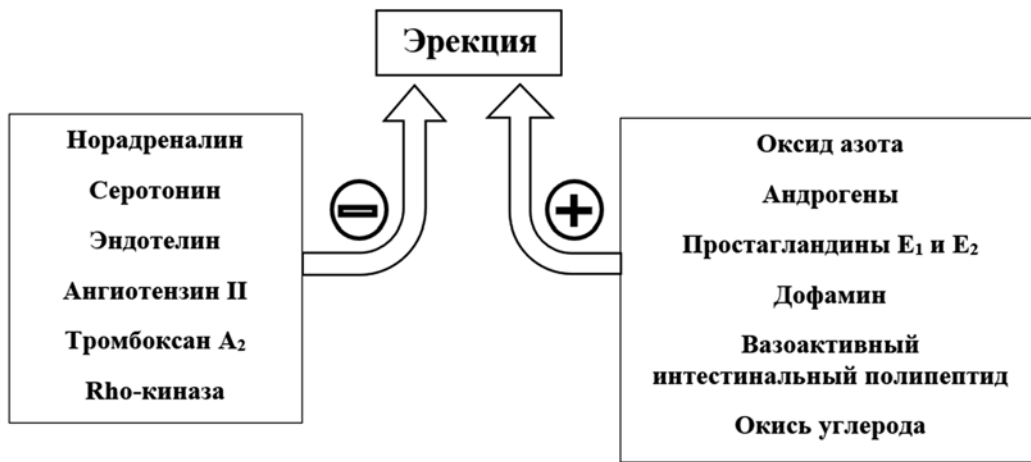


Рис. 3. Основные биологически активные вещества, участвующие в регуляции эректильной функции на периферии [по 50].

вано в Российской Федерации) в паравентрикулярные ядра снижает эректильную функцию у грызунов, тогда как введение баклофена (агонист ГАМК_B-рецепторов) этого эффекта не демонстрирует [9].

Необходимо отметить интегративную роль оксида азота в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса в осуществлении эректильной функции (рис. 2).

Следующей регулирующей ступенью являются спинальные процессы: крестцовые парасимпатические отделы (S2-S4) отвечают за эрекцию полового члена, а груднопоясничные симпатические отделы (T11-L2) опосредуют детумесценцию (прекращение эрекции). Кроме этого, иннервация полового члена также дополняется соматической (сенсорной и двигательной) системой [50].

В периферической регуляции эректильной функции участвуют две основные группы БАВ: стимулирующие сокращение ГМК и, как следствие, тормозящие эрекцию; приводящие к расслаблению ГМК и, тем самым, способствующие возникновению эрекции (рис. 3). При этом считают, что наиболее важным БАВ для осуществления эректильной функции является оксид азота [18].

Обычно половой член находится в расслабленном состоянии на фоне сокращения гладкой мускулатуры интракорпоральных артерий и кавернозных тел, которое регулируется адренергической системой, внутренней миогенной системой и эндотелиальными факторами сокращения (рис. 4).

В состоянии покоя в половом члене преобладает тоническая симпатическая активность. Норадреналин,

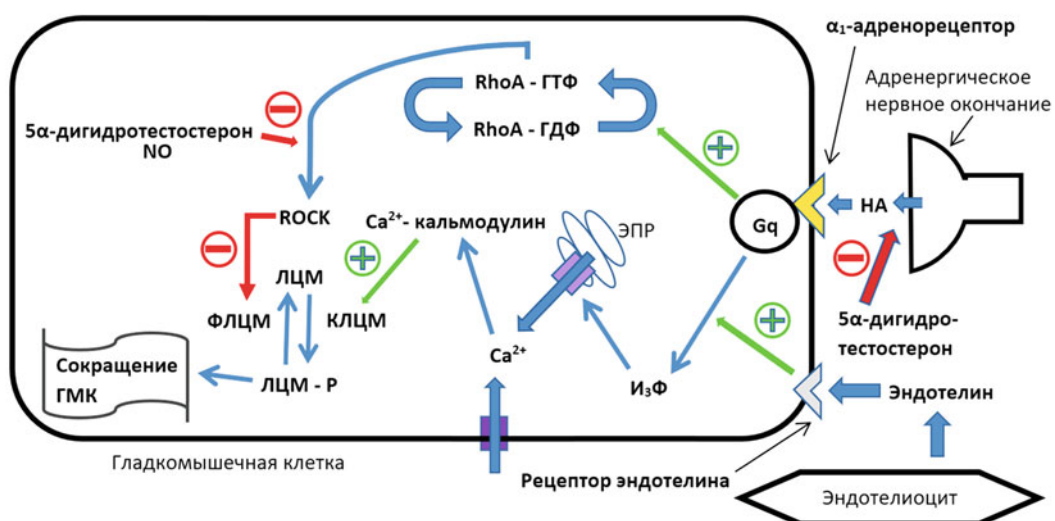


Рис. 4. Молекулярные механизмы, приводящие к сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел полового члена [по 16].

Примечание к рисунку: НА – норадреналин; И3Ф – инозитолтрифосфат; ROCK – Rho-ассоциированная протеинкиназа (Rho-associated kinase); RhoA – член семейства гомологов Ras A (Ras homolog family member A); ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ЛЦМ – легкие цепи миозина; КЛЦМ – киназа легких цепей миозина; ФЛЦМ – фосфатаза легких цепей миозина; ГМК – гладкомышечная клетка; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ГДФ – гуанозиндифосфат.

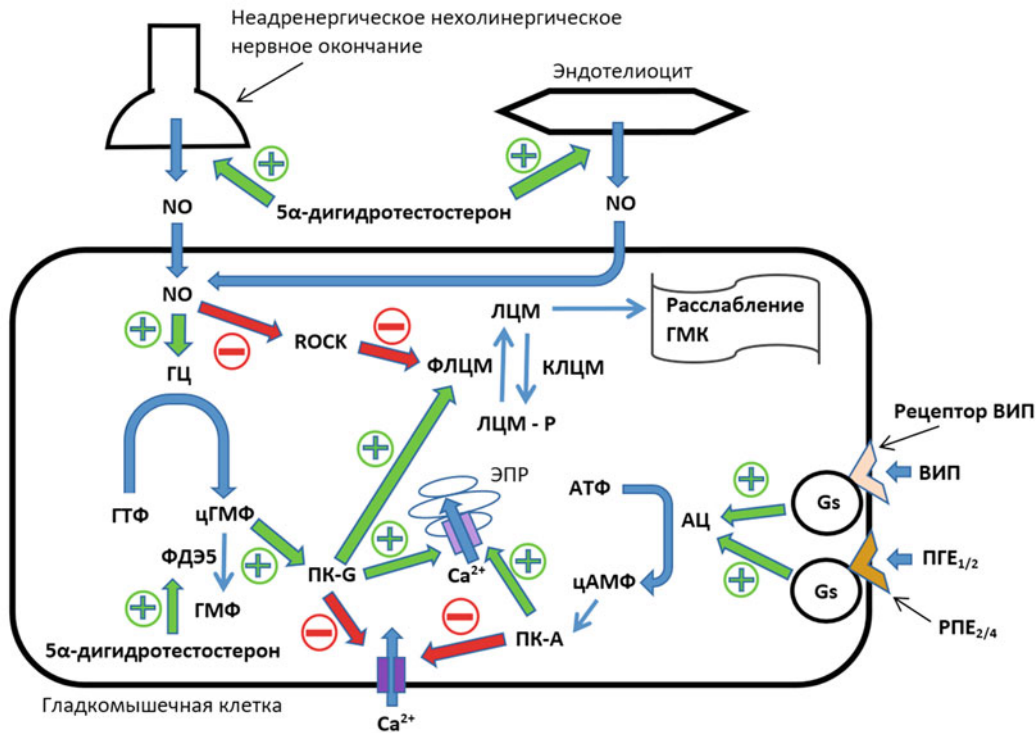


Рис. 5. Молекулярные механизмы, приводящие к расслаблению гладкой мускулатуры кавернозных тел полового члена [по 16].

Примечание к рисунку: АЦ – аденилатциклаза; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ВИП – вазоактивный интестинальный пептид; ГМФ – гуанозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; ГТФ – гуанозинтрифосфат; ГЦ – гуанилатциклаза; ЛЦМ – легкие цепи миозина; КЛЦМ – киназа легких цепей миозина; ФЛЦМ – фосфатаза легких цепей миозина; ГМК – гладкомышечная клетка; ПК-А – протеинкиназа А; ПК-Г – протеинкиназа G; ПГЕ – простагландин E; РПЕ – простаноидный рецептор; ФДЭ – фосфодиэстераза; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; ROCK – Rho-ассоциированная протеинкиназа (Rho-associated kinase).

выделяясь из нервных окончаний, приводит к сокращению ГМК кавернозных тел. Это процесс опосредован постсинаптическими мембранными $\alpha_{1A/L}$ -адренорецепторами: через вторичные посредники увеличивается концентрация инозитолтрифосфата и диацилглицерола, что приводит к высвобождению свободного Ca^{2+} из внутриклеточных депо [21]. Связывание Ca^{2+} с кальмодулином способствует активации киназы легких цепей миозина. Это влечет за собой гидролиз АТФ миозиновой АТФазой, что обеспечивает энергией мышечное сокращение. Как только концентрация цитозольного Ca^{2+} возвращается к базальному уровню, начинают преобладать кальций-сенсibiliзирующие пути [50].

Кальций-сенсibiliзирующие пути повышают чувствительность сократительного аппарата клетки к Ca^{2+} без изменения его уровня в цитозоле ГМК. Одним из подобных путей сенсibiliзации является процесс активации Rho-киназы. Данный фермент, относящийся к классу серин/треониновых протеинкиназ, ингибирует фосфатазу регуляторных цепей миозина путем фосфорилирования ее регуляторной субъединицы МУРТ1 (myosin phosphatase target subunit 1) и белка CPI-17+ (C-kinase potentiated protein phosphatase-1 inhibitor). Это приводит к снижению каталитической активности фосфатазы, а также способствует ее диссоциации от миозина. В дополнение к этому, Rho-киназа поддержи-

вает тоническое сокращение ГМК за счет реорганизации цитоскелета, смещая соотношение G/F-актина в сторону F-актина, и повышает активность потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и неселективных катионных каналов [3].

Существует несколько способов активации Rho-киназы: взаимодействием белка RhoA с ГТФ; активацией факторов обмена гуаниновых нуклеотидов через рецепторы, ассоциированные с $G\alpha_{12/13}$ или $G\alpha_{q/11}$ — например, рецепторов тромбосана A_2 , норадреналина, гистамина, серотонина, ангиотензина II, вазопрессина, тромбина, АДФ и других соединений; окислением цистеиновых остатков Rho-киназы активными формами кислорода; прямым изменением конформации Rho-киназы, например, арахидоновой кислотой, каспазой 3 или гранзимом В; циклическим инозитолмонофосфатом в условиях снижения концентрации кислорода в крови [3].

Эрекция (лат. *erigo, erectum* — поднимать, возводить, сооружать) — нейроваскулярный феномен, включающий расслабление артерий, гладкой трабекулярной мускулатуры и активацию корпоровено-окклюзионного механизма. В зависимости от механизма возникновения выделяют два компонента процесса эрекции — рефлексогенный и психогенный. Рефлексогенная эрекция возникает в результате импульсов в области гениталий, а психогенная возникает вследствие

сигналов головного мозга, причиной которых являются вкусовые, тактильные и визуальные ощущения, а также мысли и фантазии сексуального характера [19].

При сексуальной стимуляции из кавернозных нервов происходит высвобождение оксида азота (NO) из неадренергических нехолинергических (NANC) нервных волокон и высвобождение ацетилхолина из парасимпатических холинергических нервных волокон (рис. 5). В результате активации последующих сигнальных путей увеличивается концентрация цАМФ и цГМФ – вторичных посредников, участвующих в расслаблении гладких мышц, активируются цАМФ- и цГМФ-зависимые протеинкиназы, которые фосфорилируют определенные белки и ионные каналы. Этот каскад событий вызывает открытие K^+ -каналов и гиперполяризацию мембраны, увеличение закачивания внутриклеточного Ca^{2+} в эндоплазматический ретикулум и торможение потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов. Следствием этого является снижение уровня свободного Ca^{2+} в саркоплазме с последующим сокращением количества комплексов Ca^{2+} –кальмодулин, что приводит к снижению активности киназы легких цепей миозина, уменьшению уровней их фосфорилирования, разрушению актин-миозиновых поперечных мостиков и расслаблению ГМК [50]. Возникает расслабление гладких мышц сосудов и увеличение притока крови к половому члену. Одновременно происходит расслабление гладких мышц трабекул, что способствует быстрому наполнению и расширению синусоидальной системы. Сдавливаются поверхностные субтуннельные сплетения между трабекулами и белковой оболочкой, что приводит к почти полному затруднению венозного оттока. Этот процесс известен как вено-окклюзионный механизм эрекции [16]. В результате кровь задерживается в кавернозных телах, где повышается давление, что вместе с сокращением седалищно-кавернозной мышцы приводит к эрегированному состоянию полового члена. Параллельно седалищно-кавернозная и бульбокавернозная мышцы сдавливают губчатую ткань и вены полового члена, способствуя дальнейшему повышению внутрикавернозного давления и формированию ригидности полового члена. Во время этой фазы приток и отток крови временно прекращаются.

Во время снижения эрекции (так называемой детумесценции) цГМФ гидролизует фосфодиэстеразой типа 5 (ФДЭ-5), повышая концентрацию Ca^{2+} [16], что приводит к сокращению трабекулярной гладкой мускулатуры, обеспечивая свободный ток крови в эмиссарные вены.

Таким образом, для нормальной эрекции полового члена необходимо расширение сосудистой сети полового органа, расслабление его гладких мышц, увеличение интракавернозного кровотока и нормальная вено-окклюзионная функция [49].

Андрогены и эректильная функция

Андрогены являются важнейшим элементом для осуществления эректильной функции, регулирующим как центральные механизмы сексуального возбуждения, так и периферические реакции со стороны полового члена [65].

Несмотря на одни и те же рецепторы, тестостерон и 5α -дигидротестостерон играют разные роли в осуществлении половой функции мужчин: первый принимает непосредственное участие в развитии и дифференцировке придатков тестикул, семявыносящих протоков, семенных пузырьков и эякуляторных протоков, тогда как 5α -дигидротестостерон участвует в развитии производных уrogenитального синуса и полового бугорка (предстательная железа, мошонка, уретра и половой член) [13].

Среди механизмов действия тестостерона и 5α -дигидротестостерона выделяют два основных — геномный и негеномный. Геномный механизм начинается с взаимодействия “классического” андрогенового рецептора, находящегося в цитоплазме клетки-мишени, с лигандами. Андрогеновые рецепторы относятся к семейству NR3C4 суперсемейства лиганд-зависимых ядерных транскрипционных факторов [13]. Необходимо отметить, что аффинитет тестостерона к андрогеновым рецепторам в 2 раза ниже, чем у 5α -дигидротестостерона, а скорость диссоциации тестостерона из связи с рецептором в 5 раз выше, чем у 5α -дигидротестостерона [13]. Лиганд-рецепторное взаимодействие сопровождается отщеплением белков теплового шока и изменением конформации комплекса, который становится способен перемещаться в ядро клетки и формировать димеры с другим комплексом андроген-рецептор. Далее димеры связываются с андроген-чувствительными участками ДНК и взаимодействуют с общими факторами транскрипции и РНК-полимеразой II, что приводит к специфической активации или подавлению транскрипции отдельных генов [13, 65].

Андрогены осуществляют центральную регуляцию эректильной функции, модулируя активность дофаминергической системы. Кроме этого, на периферии андрогены увеличивают экспрессию генов и продукцию эндогенной синтазы оксида азота и ФДЭ-5 в кавернозных телах. Эндотелий сосудов также чувствителен к действию тестостерона и дигидротестостерона, увеличивая в ответ синтез NO (рис. 5) [37]. Кроме того, андрогены регулируют количество миофиламентов, поддерживая тем самым фиброэластические свойства кавернозной ткани [37].

Негеномные механизмы действия андрогенов до конца не изучены. Известно, что андрогеновые рецепторы могут оказывать быстрые негеномные эффекты через Scr-1, Raf-1, Erk-2 сигнальные пути [13]. Также предполагается, что одним из основных путей осуществления быстрых эффектов служит трансмембранные рецепторы PRC6A — недавно открытые представите-

ли подсемейства G-ассоциированных рецепторов, до этого относившиеся к рецепторам-сиротам (orphan receptor) [23]. Эти рецепторы представляют собой мишень не только для тестостерона, но и остеокальцина и, в значительно меньшей степени, эстрадиола [58]. Вследствие стимуляции указанных рецепторов происходит активация PKA, ERK1/2 и АКТ-путей. Считают, что данные негеномные механизмы обуславливают антиапоптотическое действие на трабекулярные гладкие мышцы полового члена [23, 37]. Кроме этих путей, андрогены участвуют в регуляции сократительной активности ГМК другими негеномными механизмами — активируя K^+ -каналы и ингибируя Ca^{2+} -каналы, ослабляя тем самым α -адренергическую сосудосуживающую активность в гладких мышцах кавернозных тел (рис. 5) [37].

Причины и факторы риска ЭД

Несмотря на множество фундаментальных исследований по этой теме, причины и факторы риска ЭД до сих пор окончательно не выявлены [16].

Среди причин ЭД выделяют первичные и вторичные. Так, основной причиной развития первичной ЭД является нарушение гормонального фона, особенно недостаток половых стероидных гормонов на ранней стадии развития детей мужского пола. Большинство вторичных ЭД являются следствием развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, другие могут быть обусловлены психологическими или органическими проблемами [50].

Принято считать, что существует несколько форм ЭД [2, 74]:

1. Психогенная ЭД обычно связана с избыточным воздействием норадренергической системы на половой член. Часто развивается на фоне чувства беспокойства, депрессии, проблем во взаимоотношениях, психологических травмах. Особенности этой формы являются: внезапное начало ЭД; периодичность возникновения с неспособностью поддерживать эрекцию; хорошая ночная эрекция; высокая эффективность ФДЭ-5.

2. Нейрогенная ЭД. Данный вид обычно ассоциирован с нарушением передачи нервных импульсов к кавернозным телам. Такое нарушение может быть следствием травм спинного мозга, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, черепно-мозговой травмы, сахарного диабета и других заболеваний. При этом поражения верхних мотонейронов (выше спинномозгового нерва T10) не приводят к изменениям в половом члене, но могут тормозить опосредованный ЦНС контроль эрекции, тогда как поражения крестцового отдела вызывают функциональные и структурные изменения в половом органе. Функциональные изменения заключаются в снижении продукции NO, а структурные — с апоптозом ГМК и эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и последующей коллагенизацией и

фиброзом, что, в конечном итоге, приводит к вено-окклюзионной дисфункции (венозной утечке).

3. Васкулогенная ЭД характеризуется нарушением эрекции полового члена из-за поражения кровеносных сосудов с развитием артериальной недостаточности, стеноза артерий и нарушением тока крови. Достаточно часто васкулогенная ЭД является следствием заболевания сердечно-сосудистой системы, например, артериальной гипертензии (которая сопровождается изменениями структуры сосудистой стенки), атеросклероза и т.д.

4. Ятрогенная ЭД. Здесь причинами могут быть оперативные вмешательства на органах малого таза и применение лекарственных средств (ЛС). Следует отметить, что зачастую достаточно сложно судить, является ли ЭД результатом непосредственного влияния ЛС или основного заболевания.

5. Эндокринная ЭД. Андрогены считают основными гормональными регуляторами развития и физиологии полового члена. Так, тестостерон обуславливает не только половое влечение у мужчин, но и непосредственно влияет на ГМК кавернозных тел через: активацию Rho-ассоциированной протеинкиназы; модуляцию экспрессии изоформ миозина в ГМК и сфингозин-1-фосфата; регуляцию продукции ФДЭ-5; поддержание нормальной стимуляции нейронов кавернозных тел. Однако связь между ЭД и снижением уровня андрогенов с возрастом не обязательно подразумевает наличие причинно-следственной связи.

С ЭД тесно связаны такие факторы, как возраст, наличие депрессии, ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, “симптомов нижних мочевых путей” и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также гиподинамия [49].

Лекарственные средства как причина развития ЭД

Несмотря на множество факторов, приводящих к развитию ЭД, в последнее время все большее внимание уделяется ятрогенной форме ЭД, особенно ЭД, возникающей на фоне применения ЛС [35]. Так, в 2006 г. появилась информация о необычном нарушении половой функции после применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, называемому в дальнейшем “post-SSRI sexual dysfunction (PSSD)”; в 2011 г. описан постфинастеридный синдром (post-finasteride syndrome, PFS); в 2018 г. выявлена постретиниодная сексуальная дисфункция (post-retinoid sexual dysfunction, PRSD) [35].

Все это свидетельствует о возрастающем интересе к проблеме репродуктивного здоровья на фоне увеличения встречаемости заболеваний, требующих лекарственной коррекции.

ЭД на фоне применения ЛС наиболее часто встречается из-за [по 25]:

а) антиандрогенного действия ЛС (антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы 5α -ре-

дуктазы, представители противоэпилептических средств, опиоидные анальгетики, статины);

б) влияния на адренергические синапсы (β -адреноблокаторы, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антипсихотические средства);

в) серотонинергического действия ЛС (антидепрессанты);

г) гиперпролактинемии (антипсихотические средства, противоэпилептические средства);

д) снижения синтеза оксида азота (ингибиторы 5α -редуктазы, антидепрессанты, опиоидные анальгетики, противоэпилептические средства).

Применение ЛС некоторых групп особенно часто сопровождается ЭД в качестве побочного эффекта, причем не всегда обратимого характера [25]. Среди подобных ЛС: β -адреноблокаторы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, типичные антипсихотические средства, представили противоэпилептических средств и многие другие.

Ингибиторы 5α -редуктазы

5α -Редуктаза — фермент, играющий ключевую роль в превращении тестостерона в его более активный метаболит — 5α -дигидротестостерон. Две изоформы этого фермента (I и II типа) преимущественно экспрессированы в предстательной железе, придатке тестикул, семенных пузырьках, семенниках, коже половых органов и головном мозге и они необходимы, в первую очередь, для развития и поддержания нормальной структуры и функции мужских репродуктивных тканей, тогда как 5α -редуктаза III типа локализована практически во всех тканях взрослого человека, особенно в жировой ткани, и обеспечивает достаточный системный уровень 5α -дигидротестостерона [41].

Ингибиторы 5α -редуктазы (финастерид тормозит 5α -редуктазу I типа, дутастерид — I и II типов) широко применяют для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы [28]. Накоплено достаточно большое количество результатов исследований, посвященных взаимосвязи ЭД и применения ингибиторов 5α -редуктазы [43, 68]. Известно, что андрогеновые рецепторы экспрессируются в большом количестве и в стромальных, и в эндотелиальных клетках кавернозных тел взрослых мужчин [28]. При применении ингибиторов 5α -редуктазы вероятность возникновения ЭД оценивается примерно в 4,5 %, тогда как ухудшение эректильной функции было отмечено до 9 % у пациентов после применения финастерида и до 7 % — после назначения дутастерида [28, 41]. Кроме того, в ряде случаев отмечен постфинастеридный синдром, проявляющийся в виде сексуальной дисфункции (в частности, ЭД, нарушении эякуляции) в сопровождении психических (депрессия, снижение памяти и когнитивных способностей) и ряда других расстройств (гинекомастия, нарушение слуха, мышеч-

ная слабость и др.). Этот синдром сохраняется после отмены ЛС [1, 63].

Как показали более детальные исследования, одной из причин ЭД, связанной с применением ингибиторов 5α -редуктазы, являются нарушения функции периферических нервных волокон, участвующих в регуляции эрекции. Было показано, что на фоне применения ингибиторов 5α -редуктазы снижается экспрессия гена нейрональной NO-синтазы и продукция оксида азота [59]. Известно, что андрогены увеличивают синтез NO-синтазы и, как следствие, NO в кавернозных телах полового члена, причем дигидротестостерон оказывает более выраженный эффект, по сравнению с тестостероном. Другим механизмом развития ЭД может служить уменьшение количества жизнеспособных ГМК в кавернозных телах за счет ускорения процессов апоптоза и аутофагии при их замещении коллагеновыми волокнами [24, 41, 59].

В дополнение к этому, у многих пациентов после применения ингибиторов 5α -редуктазы в ЦНС развиваются нарушения в областях головного мозга, ответственных за сексуальное возбуждение (в частности, прилежащем ядре и префронтальной коре), и формируются депрессивные состояния [24, 28, 41]. Считают, что ингибиторы 5α -редуктазы могут снижать синтез не только дигидротестостерона, но и нейропротекторных нейростероидов (прегненолона, аллопрегнанола, дигидродезоксикортикостерона, дегидроэпиандростерона и др.), а также дофамина и его метаболитов, что влечет за собой нарушение эректильной функции через нейрогенный и психогенный компоненты [28, 57].

Таким образом, в настоящий момент полагают, что основным, но не единственным механизмом развития ЭД при применении ингибиторов 5α -редуктазы служит нейрогенный механизм за счет снижения миорелаксации кавернозных тел из-за подавления активности NANC-нервных волокон [59].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

К группе антагонистов минералокортикоидных рецепторов относятся синтетические соединения — спиронолактон и эплеренон, применяемые при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: спиронолактон — при хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии, нефротическом синдроме, отеках на фоне цирроза печени и беременности, гиперальдостеронизме; эплеренон — при ХСН и инфаркте миокарда [18]. Эти ЛС конкурентно блокируют рецепторы альдостерона и, в меньшей степени, прогестерона и тестостерона, причем эплеренон отличается большей избирательностью, но меньшим аффинитетом к минералокортикоидным рецепторам, по сравнению со спиронолактоном. Как следствие, побочные эффекты, связанные с эндокринной системой (гинекомастия, мастодиния и ЭД), при применении эплеренона встречаются крайне редко, тогда как частота возникновения

ЭД при назначении спиронолактона составляет 3 – 5,8 % [31, 62].

Считают, что антагонизм с минералокортикоидными рецепторами может приводить к улучшению эректильной функции из-за блокады активации RhoA/Rho-киназы, угнетения тормозящего действия альдостерона на продукцию NO и снижения аффинитета β -адренорецепторов к катехоламинам [72]. Однако, несмотря на некоторое положительное влияние на эректильную функцию антагонистов альдостерона, существующие антагонисты минералокортикоидных рецепторов недостаточно селективны и способны спровоцировать ЭД из-за антиандрогенной активности, вытесняя дигидротестостерон из андрогеновых рецепторов [15, 31, 72].

β -Адреноблокаторы

β -Адреноблокаторы (β -АБ) — одна из наиболее широко применяемых групп ЛС для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Их обычно подразделяют на поколения в зависимости от их сродства к β -адренорецепторам, липофильности, способности расширять кровеносные сосуды и другим характеристикам [7]. Способность β -АБ вызывать ЭД известна давно.

Среди разных представителей β -АБ наиболее часто связаны с возникновением ЭД следующие ЛС первого поколения — пропранолол, надолол (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), пиндолол (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), тимолол; среди второго поколения — ацебутолол (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), атенолол, биспролол, метопролол; среди третьего поколения — лабеталол (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации) [45].

Выделяют несколько основных механизмов β -АБ, способных приводить к ЭД, в частности, за счет нарушения расширения периферических сосудов из-за блокады β_2 -адренорецепторов или угнетения адренергических влияний в ЦНС. Известно, что применение β -АБ достаточно часто сопровождается развитием депрессивных состояний, которые часто сопровождаются нарушением эректильной функции [44].

В большинстве исследований, где сравнивали вероятность развития ЭД на фоне назначения антигипертензивных средств, продемонстрирована более высокая частота ЭД при применении β -АБ — по сравнению с другими группами ЛС, она может достигать 20 % [45, 49]. При этом среди β -АБ наибольшую частоту развития ЭД выявляли при применении неселективных β -АБ, по сравнению с ЛС других поколений. Так, при назначении пропранолола вероятность развития ЭД достаточно высока и составляет 13,2 % [47].

Необходимо отметить особенности представителя третьего поколения β -АБ, небиволола. Небиволол, обладая наибольшей избирательностью в отношении

β_1 -адренорецепторов по сравнению с ЛС предыдущих поколений, способен модулировать эндотелиальную систему NO (предположительно, через стимуляцию β_3 -адренорецепторов [8, 54]), увеличивая высвобождение оксида азота, приводя к коронарной и системной вазодилатации и, таким образом, к снижению периферического сопротивления сосудов и уменьшению эндотелиальной дисфункции [27, 67].

Считают, что небиволол представляет собой смесь двух энантиомеров, отличающихся по фармакодинамическим свойствам: D-небиволол обладает в 175 раз более высоким сродством к β_1 -адренорецепторам, чем его L-форма, тогда как L-небиволол опосредует продукцию NO эндотелием [54].

Отмечено, что переход с других β -АБ на небиволол приводит к улучшению эректильной функции у 69 % пациентов, которые предъявляли жалобы на ЭД после применения других антигипертензивных ЛС этой группы.

Стоит также отметить, что согласно некоторым исследованиям, осведомленность пациентов о риске развития ЭД после применения β -АБ может увеличить вероятность появления ЭД вследствие развития чувства беспокойства [49].

Антидепрессанты

Несмотря на тесную связь между депрессией и ЭД, антидепрессанты при нарушении половой функции применяются крайне редко. Причина в том, что при использовании антидепрессантов очень часто развивается нарушение половой функции (по данным некоторых исследований — до 20 – 70 %), в частности, ЭД [39, 69]. Данный феномен за рубежом получил собственное название — “Post-SSRI Sexual Dysfunction, PSSD”, обозначающее, несмотря на присутствие в названии “SSRI” (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), нарушения половой функции после применения любых серотонинергических антидепрессантов [35]. Характерной особенностью ЭД как компонента PSSD является продолжение сексуального расстройства после прекращения приема антидепрессантов (на фоне отсутствия чувства тревоги и депрессивной фазы) – от трех месяцев [35]. При этом примерно у 0,46 % пациентов развивается необратимая утрата половой функции [10].

В настоящее время ЭД при применении антидепрессантов связывают со стимуляцией серотонинергической системы [10, 22]. Серотонин обладает способностью тормозить оргазм, что и стало обоснованием применения антидепрессантов для предупреждения преждевременной эякуляции (например, дапоксетин). Считается, что повышение концентрации серотонина в головном мозге и последующая стимуляция 5-HT₂ и 5-HT₃-рецепторов противодействует эффектам дофамина, угнетая тем самым половое влечение, оргазм и эрекцию [32, 39, 51].

В целом, антидепрессанты с более низким сродством к рецепторам серотонина, дофамина и норадреналина, как правило, обладают меньшей ассоциацией с ЭД. Так, при сравнении разных групп антидепрессантов было выявлено, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) наиболее часто провоцируют ЭД (до 60 – 70 % случаев), тогда как селективные ингибиторы нейронального захвата катехоламинов (например, бупропион (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации)) наиболее редко вызывают ЭД; промежуточное место занимают ЛС, влияющие на серотонин и норадреналин (например, нефазодон (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации)) [46].

К антидепрессантам с наиболее выраженным риском развития ЭД относятся:

- СИОЗС — сертралин, циталопрам, пароксетин, флуоксетин, эсциталопрам;
- ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина — дулоксетин, венлафаксин;
- трициклические антидепрессанты — имипрамин, кломипрамин;
- ингибиторы МАО — фенелзин (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации).

Минимальным влиянием на эректильную функцию обладают: бупропион (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), моклобемид (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), миртазапин, нефазодон (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации), агомелатин, аминептин (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации) [46, 62].

В дополнение к этому, ЭД может быть вызвана и периферическими эффектами СИОЗС. Например, пароксетин и флуоксетин способны ингибировать NO-синтазу и тормозить экспрессию нейрональной NO-синтазы в ткани полового члена, снижая эректильную реакцию при стимуляции кавернозных нервов [40].

Антипсихотические лекарственные средства

Применение антипсихотических ЛС часто сопровождается развитием таких побочных эффектов, как увеличение массы тела, экстрапирамидные нарушения и ЭД [38, 51]. В частности, частота встречаемости последней может достигать 80 % [34, 61].

Известно, что дофамин способствует проявлению сексуальной активности через мезолимбическую систему. В настоящее время считают, что D₄-рецепторы играют ключевую роль в развитии ЭД, синдрома дефицита внимания и/или гиперактивности и расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ. D₄-рецепторы представляют собой аналоги основной мишени антипсихотических ЛС (D₂-рецепторы), относятся к группе D₂-подобных рецепторов и обладают сходством с последними по аминокислотной последовательности более, чем на 40 % [14]. Как следствие, антипсихотические ЛС способны вызывать ЭД посредством блокады дофаминовых рецепторов. В до-

полнение к этому, они могут способствовать развитию ЭД за счет холино- и α₁-адреноблокирующего действия [52].

Кроме того, ЭД на фоне применения антипсихотических ЛС часто связывают с нейроэндокринными изменениями, в частности, увеличением концентрации в крови пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [52]. Так, многие побочные эффекты антипсихотических ЛС связаны с гиперпролактинемией [34]. Секретция пролактина регулируется дофамином в гипоталамусе, и наоборот, уровень дофамина зависит от концентрации пролактина [73].

Увеличение уровня пролактина приводит к угнетению продукции гонадотропин-рилизинг гормона, что, в свою очередь, снижает секрецию тестостерона и тормозит превращение тестостерона в дигидротестостерон [33, 48, 73].

Однако не все антипсихотические ЛС оказывают такое влияние на уровень пролактина. Так, все представители ЛС первого поколения, а также некоторые средства второго поколения (рисперидон и палипери-дон) вызывают значительное повышение уровня пролактина. Другие ЛС (кветиапин, zipрасидон, клозапин, оланзапин и арипипразол) оказывают минимальное влияние на концентрацию пролактина. Арипипразол может даже приводить к снижению уровня пролактина из-за его частичного агонизма в отношении D₂-рецепторов [70].

Наконец, некоторые ЛС (галоперидол, рисперидон) способны снижать эректильную функцию и нарушать половое поведение из-за нарушения синтеза NO в половом члене и гипоталамусе [34].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД) — одни из наиболее часто назначаемых гипотензивных ЛС, применение которых сопровождается развитием ЭД [25, 29]. Они блокируют реабсорбцию Na⁺ и Cl⁻ в дистальных извитых канальцах нефрона, способствуя диурезу и снижая артериальное давление.

Механизмы, приводящие к ЭД при использовании ТД, сих пор не выявлены [29]. Есть несколько предположений, пытающихся объяснить развитие ЭД на фоне применения этих ЛС.

Так, согласно одной из гипотез, снижение артериального давления и уменьшение количества Na⁺ в крови может привести к активации α₂-адренорецепторов, что, в свою очередь, вызовет снижение притока крови к кавернозным телам.

По другой гипотезе, ТД увеличивают выведение Zn²⁺ и Mg²⁺, участвующих в регуляции тонуса кровеносных сосудов, и вызывают сокращение ГМК кавернозных тел. Кроме того, есть предположение о том, что ТД могут непосредственно влиять на ГМК и эндотелий кровеносных сосудов, что, однако, пока не получило подтверждения [16].

Кроме того, имеются предположения о том, что в развитии ЭД на фоне применения ТД играют важную роль дислипидемия и инсулинорезистентность, также являющиеся побочными эффектами данной группы ЛС [66].

Статины

Статины, широко применяемые при гиперхолестеринемии и некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, способны вызвать нарушения половой функции, например, ЭД и нарушение сперматогенеза. К представителям данной группы относятся аторвастатин, симвастатин и розувастатин.

К сожалению, механизмы развития ЭД на фоне применения статинов до конца не изучены и достаточно противоречивы [55].

С одной стороны, статины способны облегчить течение ЭД вследствие улучшения функции эндотелия и увеличения продукции NO на фоне снижения содержания ЛПНП в крови, а также снижения окислительного стресса [42, 55]. С другой стороны, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу в печени, они угнетают синтез тестостерона – гормона, непосредственно связанного с эректильной функцией. Кроме того, статины способны вызывать миопатию и сахарный диабет, также негативно влияющие на половую функцию [42]. Как следствие, сведения о влиянии статинов на эректильную функцию и либидо достаточно противоречивы [12]. Это может быть связано с причиной развития ЭД, возрастом и гормональным фоном пациентов, сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и дозой применяемого ЛС [55]. Например, некоторые исследования продемонстрировали связь между применением статинов и повышенным риском развития ЭД среди пациентов до 55 лет с хроническими заболеваниями, тогда как у пациентов более старшего возраста потенция на фоне применения статинов либо не изменялась, либо, наоборот, даже улучшалась [12, 42].

Противоэпилептические лекарственные средства

Нарушение половой функции является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с эпилепсией, составляя в среднем около 30 % и встречаясь чаще у пациентов с фокальной формой эпилепсии [33, 53, 60]. Причиной этому, по-видимому, служит нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы эпилептоформными разрядами, особенно височно-лимбической локализации, с последующим увеличением продукции пролактина и снижением синтеза андрогенов [4, 33, 36]. В дополнение к этому, многие противоэпилептические ЛС сами по себе способны вызывать нарушение половой функции мужчин. К ЛС, применяемым при эпилепсии и наиболее часто вызывающим ЭД, можно отнести: фенитоин, топирамат, фенобарбитал, окскарбазепин, карбамазепин. Реже других к нарушению половой функции приводят: ламотриджин, вальпроевая кислота, габапентин, вигабатрин и леветирацетам [60, 62].

Одним из механизмов развития ЭД на фоне применения противосудорожных ЛС является снижение уровня свободного тестостерона в плазме крови из-за увеличения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, как следствие индукции ферментов печени. Таким механизмом обладают карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал [56].

Другой механизм заключается в снижении синтеза андрогенов за счет влияния на гипоталамо-гипофизарную систему, сопровождающемся гиперпролактинемией, или напрямую на клетки Лейдига [53, 56]. Этот механизм более характерен для таких ЛС, как карбамазепин, фенитоин и вальпроевая кислота [33, 56, 62].

Также существуют предположения о том, что, стимулируя ГАМК-рецепторы и блокируя глутаматные рецепторы в ЦНС, а также ингибируя пресинаптические P/Q-Ca²⁺-каналы, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, топирамат и леветирацетам способны изменять активность дофамин- и серотонинергических нейронов гипоталамуса, приводя в конечном итоге к нарушению эректильной функции [17, 60, 75].

В дополнение, топирамат и зонисамид, ингибируя карбоангидразу, способны снижать продукцию внутриквернозного вазоактивного интестинального пептида и оксида азота, играющих важную роль в эректильной функции [33].

Опиоидные анальгетики

Использование опиоидных анальгетиков (морфина, фентанила и других) связано с увеличением риска развития ЭД почти на 98 % и встречается примерно у 28 % пациентов [64, 76]. При этом частота возникновения ЭД напрямую зависит от применения опиоидов (увеличивается при длительном применении) и их дозой (также увеличивается с возрастанием дозы) [64, 76].

Результаты нескольких исследований показали, что активация μ -опиоидных рецепторов приводит к торможению полового поведения и угнетению эректильного рефлекса, тогда как введение частичных агонистов (бупренорфин), антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксон, налмефен) способно улучшать эректильную функцию на фоне применения полных агонистов опиоидных рецепторов [11, 76]. В качестве предполагаемого механизма ЭД, связанного со стимуляцией μ -опиоидных рецепторов, приводят снижение активности NO-синтазы и торможение высвобождения NO как на периферии, так и в гипоталамусе [76].

Применение опиоидных анальгетиков связано с дозозависимым гипогонадизмом, сопровождаемым снижением уровня дигидротестостерона в плазме крови, и ЭД, возникающей при длительном использовании опиоидных анальгетиков [6, 30]. Данные побочные эффекты классически связывают с нарушением эндокринной регуляции продукции гормонов передней доли гипофиза. Так, морфин способен угнетать высвобождение гонадотропинрелизинг-гормона и лютеини-

зирующего гормона (ЛГ), что влечет за собой падение уровня андрогенов в крови [30]. Некоторые исследования показали, что опиоидные анальгетики на секрецию половых желез и гипофиза влияют незначительно, подтверждая вторичное изменение уровня ЛГ по отношению к лютеинизирующему гормону релизинг-гормона гипоталамуса [5]. Также считают, что угнетение продукции гонадотропинрелизинг-гормона осуществляется за счет снижения экспрессии гена данного гормона и угнетения его биосинтеза. На уровень ЛГ опиоиды также влияют опосредованно, увеличивая чувствительность гипоталамуса к тестостерону и активируя отрицательную обратную связь [30].

Также есть сведения о влиянии опиоидных анальгетиков на секрецию тестостерона тестикулами, однако эти сведения достаточно противоречивы [5].

Другие лекарственные средства

Способностью вызывать ЭД также обладают такие ЛС, как изотретиноин (ретиноид), баклофен (агонист ГАМК-рецепторов), циметидин (ЛС не зарегистрировано в Российской Федерации) (блокатор H₂-гистаминовых рецепторов) и др. Однако о механизмах, с помощью которых указанные соединения нарушают сексуальную функцию у мужчин, известно крайне мало [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о способности ЛС разных фармакологических групп вызывать ЭД. ЭД является побочным эффектом, который формируется за счет разных механизмов, многие из которых недостаточно изучены. Дальнейшее изучение механизмов развития ЭД, вызванной применением ЛС, может помочь в профилактике и коррекции данного побочного эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Галушкин, Д. Г. Лихих, М. И. Коган, *Вестн. уролог.*, **8**(2), 50 – 54 (2020); doi: 10.21886 / 2308-6424-2020-8-2-50-54
2. А. Д. Каприн, А. А. Костин, Д. П. Круглов и др., *Эксперим. и клин. уролог.*, № 3, 102 – 110 (2016).
3. О. С. Тарасова, Д. К. Гайнуллина, *Артериальная гипертензия*, **23**(5), 383 – 394 (2017); doi: 10.18705 / 1607-419X-2017-23-5-383-394
4. А. А. Яковлева, С. А. Литвинова, Воронина Т. А. и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **85**(12), 31 – 37 (2022); doi: 10.30906 / 0869-2092-2022-85-12-31-37
5. А. Ф. Ажайи, Р. Е. Akhigbe, *Andrology*, **8**(2), 509 – 515 (2020); doi: 10.1111 / andr.12717
6. R. Ajo, A. Segura, M. D. Inda, et al., *Med. Clin. (Barc.)*, **149**(2), 49 – 54 (2017); doi: 10.1016 / j.medcli.2016.12.038
7. K. A. Al Khaja, R. P. Sequeira, A. K. Alkhaja, A. H. Damanhori, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **21**(3), 233 – 244 (2016); doi: 10.1177 / 1074248415598321
8. M. Aldemir, İ. Keleş, M. Karalar, et al., *Anatol. J. Cardiol.*, **16**(2), 131 – 136 (2016); doi: 10.5152 / akd.2015.5936
9. K. E. Andersson, *Pharmacol. Rev.*, **63**(4), 811 – 859 (2011); doi: 10.1124 / pr.111.004515
10. J. Ben-Sheetrit, Y. Hermon, S. Birkenfeld, et al., *Ann. Gen. Psychiatry*, **22**(1), 15 (2023); doi: 10.1186 / s12991-023-00447-0
11. E. E. Bestepe, N. Tunali, G. E. Sarıdoğan, *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, **16**, 2695 – 2705 (2020); doi: 10.2147 / NDT. S276708
12. M. S. Bolat, M. Bakırtaş, F. Firat, et al., *Turk. J. Urol.*, **45**(2), 91 – 96 (2018); doi: 10.5152 / tud.2018.98048
13. A. O. Brinkmann, *Methods Mol. Biol.*, **776**, 3 – 24 (2011); doi: 10.1007 / 978-1-61779-243-4 1
14. V. Burström, R. Agren, N. Betari, et al., *Front. Pharmacol.*, **14**, 1087171 (2023); doi: 10.3389 / fphar.2023.1087171
15. A. K. Butt, J. Patel, H. Shirwany, et al., *Curr. Cardiol. Rev.*, **18**(2), e151021197270 (2022); doi: 10.2174 / 1573403X17666211015145132
16. L. Chen, G. R. Shi, D. D. Huang, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **112**, 108585 (2019); doi: 10.1016 / j.biopha.2019.01.046
17. L. W. Chen, M. Y. Chen, K. Y. Chen, et al., *Epilepsy Behav.*, **73**, 10 – 17 (2017); doi: 10.1016 / j.yebeh.2017.05.014
18. S. G. Chrysant, *Curr. Opin. Cardiol.*, **30**(4), 383 – 390 (2015); doi: 10.1097 / HCO.0000000000000189
19. P. Clement, F. Giuliano, *Handb. Clin. Neurol.*, **130**, 19 – 37 (2015); doi: 10.1016 / B978-0-444-63247-0.00003-1
20. Y. Dai, Z. Mei, S. Zhang, et al., *Front. Cardiovasc. Med.*, **8**, 708200 (2021); doi: 10.3389 / fcvm.2021.708200
21. B. J. Davis, C. R. Chapple, D. J. Sellers, et al., *J. Pharmacol. Sci.*, **137**(4), 366 – 371 (2018); doi: 10.1016 / j.jphs.2018.08.003
22. R. De Luca, M. Bonanno, A. Manuli, R. S. Calabrò, *Medicines (Basel)*, **9**(9), 45 (2022); doi: 10.3390 / medicines9090045
23. L. De Toni, D. Guidolin, V. De Filippis, et al., *Endocrinology*, **157**(11), 4473 – 4486 (2016); doi: 10.1210 / en.2016-1312
24. S. Diviccaro, R. C. Melcangi, S. Giatti, *Neurobiol. Stress*, **12**, 100209 (2019); doi: 10.1016 / j.yjnstr.2019.100209
25. L. Dobrek, *Pharmaceuticals (Basel)*, **16**(7), 1031 (2023); doi: 10.3390 / ph16071031
26. M. Dumontaud, T. Korchia, J. Khouani, et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **98**, 109804 (2020); doi: 10.1016 / j.pnpbp.2019.109804
27. I. T. Farmakis, N. Pyrgidis, I. Doundoulakis, et al., *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **36**(5), 903 – 914 (2022); doi: 10.1007 / s10557-021-07197-9
28. R. M. Fertig, A. C. Gamret, E. Darwin, S. Gaudi, *Dermatol. Online J.*, **23**(11), 13030 / qt24k8q743 (2017)
29. T. Gagliano-Jucá, M. Napolitano, F. Del Grossi Ferraz Carvalho, et al., *Sex. Med.*, **4**(2), e113 – 123 (2016); doi: 10.1016 / j.esxm.2016.02.003.
30. M. Ghowzi, N. Yousofvand, *Iran. J. Reprod. Med.*, **13**(5), 275 – 282 (2015).
31. V. A. Giagulli, P. Moghetti, J. M. Kaufman, et al., *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, **13**(1), 125 – 134 (2013); doi: 10.2174 / 1871530311313010015
32. R. Gordijn, M. Teichert, M. P. J. Nicolai, et al., *Drug Discov. Today*, **24**(3), 890 – 897 (2019); doi: 10.1016 / j.drudis.2019.01.012
33. Y. Guo, L. Chen, D. Wu, et al., *Biomed. Res. Int.*, **2021**, 6624101 (2021); doi: 10.1155 / 2021 / 6624101
34. H. D. Handayati, M. C. Raymondalexas, S. E. Nurwening, R. D. Moch, *Med. Glas. (Zenica)*, **18**(2), 432 – 437 (2021); doi: 10.17392 / 1360-21
35. D. Healy, A. Bahrack, M. Bak, et al., *Int. J. Risk. Saf. Med.*, **33**(1), 65 – 76 (2022); doi: 10.3233 / JRS-210023
36. O. Henning, L. C. Johannessen, B. Traeen, et al., *Epilepsia*, **60**(9), 1984 – 1992 (2019); doi: 10.1111 / epi.16311
37. T. I. Hwang, Y. C. Lin, *Int. J. Impot. Res.*, **20**(3), 231 – 235 (2008); doi: 10.1038 / sj.ijir.3901633

38. C. Hynes, S. McWilliams, M. Clarke, et al., *Ther. Adv. Psychopharmacol.*, **10**, 2045125320957119 (2020); doi: 10.1177 / 2045125320957119
39. R. Indirli, V. Lanzi, M. Arosio, et al., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **14**, 1198437 (2023); doi: 10.3389 / fendo.2023.1198437
40. T. Kataoka, Y. Hotta, K. Kimura, *Reprod. Med. Biol.*, **22**(1), e12513 (2023); doi: 10.1002 / rmb2.12513
41. T. Kiguradze, W. H. Temps, P. R. Yarnold, et al., *PeerJ.*, **5**, e3020 (2017); doi: 10.7717 / peerj.3020
42. J. B. Kostis, J. M. Dobrzynski, *World J. Mens Health*, **37**(1), 1 – 3 (2019); doi: 10.5534 / wjmh.180015
43. S. Lee, Y. B. Lee, S. J. Choe, W. S. Lee, *Acta Derm. Venereol.*, **99**(1), 12 – 17 (2019); doi: 10.2340 / 00015555-3035
44. Q. Liu, Y. Zhang, J. Wang, et al., *J. Sex. Med.*, **15**(8), 1073 – 1082 (2018); doi: 10.1016 / j.jsxm.2018.05.016
45. I. X. Lou, J. Chen, K. Ali, Q. Chen, *Vasc. Health Risk Manag.*, **19**, 691 – 705 (2023); doi: 10.2147 / VHRM.S439334
46. A. Makhlof, A. Kparker, C. S. Niederberger, *Urol. Clin. North Am.*, **34**(4), 565 – 574 (2007); doi: 10.1016 / j.ucl.2007.08.009
47. A. Manolis, M. Doumas, C. Ferri, G. Mancina, *Eur. J. Intern. Med.*, **81**, 1 – 6 (2020); doi: 10.1016 / j.ejim.2020.07.009
48. R. Mazzilli, V. Zamponi, S. Olana, et al., *J. Endocrinol. Invest.*, **45**(8), 1527 – 1534 (2022); doi: 10.1007 / s40618-022-01788-5
49. C. G. McMahon, *Med. J. Aust.*, **210**(10), 469 – 476 (2019); doi: 10.5694 / mja2.50167
50. E. Mitidieri, G. Cirino, V. B. R. d'Emmanuele, R. Sorrentino, *Pharmacol. Ther.*, **208**, 107493 (2020); doi: 10.1016 / j.pharmthera.2020.107493
51. R. Mlambo, J. Liu, Q. Wang, et al., *Pharmaceuticals (Basel)*, **16**(4), 603 (2023); doi: 10.3390 / ph16040603
52. A. L. Montejó, R. de Alarcón, N. Prieto, et al., *J. Clin. Med.*, **10**(2), 308 (2021); doi: 10.3390 / jcm10020308
53. L. Ocek, H. Tarhan, F. I. Uludağ, et al., *Acta Neurol. Scand.*, **137**(4), 409 – 416 (2018); doi: 10.1111 / ane.12892
54. N. Olawi, M. Krüger, D. Grimm, et al., *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **125**(3), 189 – 201 (2019); doi: 10.1111 / bcpt.13248
55. T. S. Omolaoye, M. O. Halabi, M. Mubarak, et al., *Toxics*, **10**(10), 627 (2022); doi: 10.3390 / toxics10100627
56. C. Pavone, N. Giacalone, M. Vella, et al., *Urologia*, **84**(2), 88 – 92 (2017); doi: 10.5301 / uro.5000222
57. A. F. J. R. Pereira, T. O. A. Coelho, *An. Bras. Dermatol.*, **95**(3), 271 – 277 (2020); doi: 10.1016 / j.abd.2020.02.001
58. M. Pi, A. L. Parrill, L. D. Quarles, *J. Biol. Chem.*, **285**(51), 39953 – 39964 (2010); doi: 10.1074 / jbc.M110.158063
59. M. R. Pinsky, S. Gur, A. J. Tracey, et al., *J. Sex. Med.*, **8**(11), 3066 – 3074 (2011); doi: 10.1111 / j.1743-6109.2011.02425.x
60. C. Rathore, O. J. Henning, G. Luef, K. Radhakrishnan, *Epilepsy Behav.*, **100**(A), 106495 (2019); doi: 10.1016 / j.yebeh.2019.106495
61. D. Ravichandran, R. Gopalakrishnan, A. Kuruvilla, K. S. Jacob, *Indian J. Psychol. Med.*, **41**(5), 434 – 439 (2019); doi: 10.4103 / IJPSYM.IJPSYM 1 19
62. S. Razdan, A. B. Greer, A. Patel, et al., *Postgrad. Med. J.*, **94**(1109), 171 – 178 (2018); doi: 10.1136 / postgradmedj-2017-135233
63. P. P. Romero, *Arch. Esp. Urol.*, **75**(5), 382 – 399 (2022); doi: 10.56434 / j.arch.esp.urol.20227505.56
64. B. Salata, A. Kluczna, T. Dzierzanowski, *Cancers (Basel)*, **14**(16), 4046 (2022); doi: 10.3390 / cancers14164046
65. D. Santi, G. Spaggiari, L. Gilioli, et al., *Mol. Cell Endocrinol.*, **467**, 31 – 41 (2018); doi: 10.1016 / j.mce.2017.09.007
66. M. C. Suarez Arbelaez, S. Nackeeran, K. Shah, et al., *Ann. Med.*, **55**(1), 2197293 (2023); doi: 10.1080 / 07853890.2023.2197293
67. D. Terentes-Printzios, N. Ioakeimidis, K. Rokkas, C. Vlachopoulos, *Nat. Rev. Cardiol.*, **19**(1), 59 – 74 (2022); doi: 10.1038 / s41569-021-00593-6
68. A. M. Traish, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1043**, 473 – 526 (2017); doi: 10.1007 / 978-3-319-70178-3_22
69. M. D. Waldinger, *Handb. Clin. Neurol.*, **130**, 469 – 489 (2015); doi: 10.1016 / B978-0-444-63247-0.00027-4
70. S. Wang, D. Wacker, A. Levit, et al., *Science*, **358**(6361), 381 – 386 (2017); doi: 10.1126 / science.aan5468
71. T. D. Wang, C. K. Lee, Y. C. Chia, et al., *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, **23**(3), 481 – 488 (2021); doi: 10.1111 / jch.14123
72. F. Wu, Y. Lin, Q. Liu, *Endocrine*, **61**(3), 372 – 382 (2018); doi: 10.1007 / s12020-018-1610-8
73. Z. H. Xu, D. Pan, T. Y. Liu, et al., *Asian J. Androl.*, **21**(6), 587 – 591 (2019); doi: 10.4103 / aja.aja 22 19
74. F. A. Yafi, L. Jenkins, M. Albersen, et al., *Nat. Rev. Dis. Primers*, **2**, 16003 (2016); doi: 10.1038 / nrdp.2016.3.
75. Y. Yang, X. Wang, *Expert. Opin. Drug Saf.*, **15**(1), 31 – 42 (2016); doi: 10.1517 / 14740338.2016.1112376
76. S. Zhao, T. Deng, L. Luo, et al., *J. Sex Med.*, **14**(10), 1209 – 1219 (2017); doi: 10.1016 / j.jsxm.2017.08.010

Поступила 10.01.24

DRUG-INDUCED ERECTILE DYSFUNCTION

D. A. Tikhonov*, A. A. Gorbunov, S. E. Mironov, N. V. Kudryashov, and V. P. Fisenko

Sechenov University, Moscow 119991, Russia

* tikhonov_d_a@staff.sechenov.ru

The article provides information about the mechanisms of physiological erection and the role of various endogenous biologically active substances in maintaining the normal state of the corpora cavernosa. Current data on the mechanisms of the formation of erectile dysfunction induced by drugs of different groups are presented and discussed.

Keywords: erectile dysfunction; drug side effects; androgens; dopamine; serotonin.