

УДК 615.22:615.256.4

Д. Д. ІВАНОВ

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

## Бета-блокатори та еректильна дисфункція – який препарат є найбезпечнішим?

### Резюме

У статті висвітлені питання впливу різних бета-блокаторів на еректильну дисфункцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Наведені основні положення щодо безпечності застосування бета-блокаторів при лікуванні АГ у чоловіків, згідно з даними оприлюднених на сьогодні різних експертних консенсусів та рекомендацій. Наведений перелік і основні положення міжнародних документів, що унормовують питання лікування пацієнтів з АГ, та особливості впливу різних антигіпертензивних засобів на перебіг захворювання, а також дані наукових досліджень про взаємозв'язок бета-блокаторів та еректильної дисфункції.

**Ключові слова:** бета-блокатори, артеріальна гіпертензія, еректильна дисфункція, небіволол

Еректильна дисфункція (ЕД) зазвичай трапляється у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, серцево-судинними факторами ризику та клінічно вираженими серцево-судинними захворюваннями. Переважна більшість наявних даних свідчить про згубний вплив бета-блокаторів (ББ) на еректильну функцію. На відміну від цього, експериментальні та клінічні дані чітко вказують на сприятливий вплив на неї вазодилатуючого бета-блокатора небівололу за рахунок підвищення біодоступності оксиду азоту. Позитивний вплив небівололу на еректильну дисфункцію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) є унікальним серед ББ, що робить цей препарат привабливим вибором у пацієнтів, які піклуються про еректильну функцію і потребують призначення ББ.

З огляду на те, що сьогодні серед практичних лікарів знову розгорнулася дискусія щодо найбезпечнішого ББ в плані можливого негативного впливу на еректильну функцію у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ), необхідно провести ретельний аналіз усіх наявних клінічних даних. Певні питання виникли через наявність розбіжностей в європейських інструкціях щодо застосування лікарських препаратів небівололу та бісопрололу. Згідно з цими документами, частота порушень сексуальної функції при використанні небівололу вища, ніж при використанні бісопрололу, хоча дані сучасних наукових досліджень та положення всіх міжнародних нормативних документів щодо лікування пацієнтів з АГ свідчать про зворотне. При цьому, на подив автора, інструкції що затверджені FDA та діють сьогодні в США, також свідчать протилежне – наявність зниження лібідо/імпотенції на фоні прийому оригінального бісопрололу фумарату ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/019982s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019982s014lbl.pdf)). При застосуванні небівололу ЕД як побічна реакція відсутня. В розділі «Постмаркетинговий досвід» відмічається тільки ЕД, яку не пов'язують з терапією небівололом: «Оскільки ці побічні реакції повідомлялися добровільно з популяції невизначеного розміру, неможливо оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з прийомом

Бістоліку» ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf)).

З огляду на подібні розбіжності інструкцій, необхідно розглянути основні положення щодо безпечності застосування бета-блокаторів при лікуванні АГ у чоловіків та прийти до кінцевого незалежного висновку. Подібний аналіз логічно зробити в хронологічному порядку оприлюднених на сьогодні різних експертних консенсусів та рекомендацій.

### Дані міжнародних настанов з лікування артеріальної гіпертензії

Першим документом, в якому з'явився окремий розділ «АГ та еректильна дисфункція», був перегляд Європейських рекомендацій з ведення та лікування артеріальної гіпертензії 2009 року [1], в якому зазначено: «Еректильна дисфункція є поширеним станом у хворих з АГ і передвісником майбутніх серцево-судинних ускладнень. Виявлення та лікування еректильної дисфункції покращує усунення серцево-судинних факторів ризику. Після початку терапії інгібіторами фосфодіестерази-5 пацієнти більш схильні приймати антигіпертензивні ліки і контроль артеріального тиску поліпшується. Більш старі антигіпертензивні засоби (діуретики, ББ, препарати центральної дії) чинять негативний вплив, в той час як більш нові препарати мають нейтральний або позитивний ефект (антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину, небіволол)».

Після цього в 2011 році Європейське товариство артеріальної гіпертензії оприлюднило інформаційний лист «Сексуальна дисфункція та артеріальна гіпертензія» [2], в якому детально розглянуто проблема впливу різних антигіпертензивних засобів (АГЗ) на ЕД та зроблено висновок: «До теперішнього часу результати відповідних досліджень свідчать про доцільність класифікації антигіпертензивних засобів, розподіляючи їх на препарати, що негативно впливають на еректильну функцію, включаючи центральну дію,

діуретики та бета-блокатори, за винятком єдиного препарату небівололу; лікарські засоби, які виявляють нейтральний вплив на еректильну дисфункцію, включаючи антагоністи кальцію і інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; та препарати, які, здається, покращують еректильну дисфункцію – блокатори рецепторів ангіотензину II». Слід зазначити, що до сьогодні цей документ не переглядався і є діючим.

Наступним документом були Американські рекомендації з лікування АГ у пацієнтів похилого віку 2011 року [3], де чітко постульовано наступне положення: «Хоча попередні покоління бета-блокаторів були пов'язані з депресією, статевою дисфункцією, дисліпідемією і дисглікемією, таких асоціацій не було виявлено з небівололом».

Подавший розвиток проблема неоднорідності класу ББ отримала в Європейських клінічних рекомендаціях з АГ 2013 року [4], де зазначено: «Деякі обмеження застосування традиційних бета-блокаторів, здається, не відносяться до вазодилатуючих бета-блокаторів, таких як целіпролол, карведилол і небіволол, які більш широко використовуються сьогодні».

Останнім на сьогодні в цьому списку міжнародних документів, що унормовують питання лікування пацієнтів з АГ та особливості впливу різних АГЗ на перебіг захворювання, стали рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ 2018 року [5]. У розділі 7.5.1.4. «Бета-(адрено)блокатори» прописано наступне положення щодо розбіжностей впливу різних препаратів цього класу на перебіг захворювання та ризик виникнення ускладнень терапії: «Бета-блокатори не є однорідним класом. В останні роки збільшилось використання судинорозширювальних бета-блокаторів, таких як лабеталол, небіволол, целіпролол і карведилол. Дослідження небівололу показали, що він має більш сприятливий вплив на центральний АТ, аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію і т. д. Він не має негативного впливу на ризик розвитку нових випадків цукрового діабету і має більш сприятливий профіль переносимості, ніж класичні бета-блокатори, включаючи меншу побічну дію на сексуальну функцію».

Доцільно розглянути, на які дослідження посилаються вищезазначені міжнародні документи.

## Бета-блокатори та еректильна дисфункція – дані наукових досліджень

Одним із найбільших є обсерваційне багатоцентрове дослідження 1007 пацієнтів чоловічої статі (середній вік – 57,9 року) з АГ, які активно лікувалися бета-блокаторами протягом принаймні 6 місяців [6]. Основою оцінки впливу терапії на ЕД був розрахунок міжнародного індексу еректильної дисфункції (IIEF) за даними анкетування пацієнтів. Параметри, що оцінюються за допомогою індексу IIEF, включають еректильну і оргазмічну функції, сексуальне бажання, задоволення статевим актом і загальне відчуття задоволення. В цьому дослідженні впродовж 4-місячного періоду пацієнти отримували терапію атенололом (27,9%), бісопрололом (25,9%), карведилолом (15,3%), метопрололом (3,0%), небівололом (23,6%) та іншими ББ (0,5%). Результати дослідження показали, що пацієнти з АГ, які не мали ЕД, частіше отримували небіволол

(34,9%), ніж карведилол (10,3%) ( $p < 0,01$ ). Пацієнти, які приймали небіволол, мали більш високі бали за кожним параметром індексу ЕД IIEF, порівняно з тими, які приймали інші бета-блокатори ( $p < 0,01$ ). Оскільки загальні характеристики пацієнтів в усіх групах виявилися зівставними і був проведений багатофакторний аналіз можливого впливу на розвиток ЕД усіх супутніх клінічних параметрів пацієнтів, асоціація нижчої поширеності ЕД в групі, що отримувала небіволол, як зазначено авторами публікації, виглядає достатньо переконливо. Більше того, частота ЕД на фоні терапії небівололом була меншою, ніж середній показник частоти ЕД при застосуванні дигідропіридинів.

Одним із найцікавіших з клінічного погляду є відкрите проспективне амбулаторне дослідження 44 пацієнтів чоловічої статі (віковий діапазон 31–65 років) з АГ, які отримували бета-блокатори (атенолол, метопролол, бісопролол) щонайменше 6 місяців [7]. Протягом цього часу розраховували індекс еректильної функції за допомогою тієї ж самої анкети IIEF. Після припинення прийому попередніх кардіоселективних невазодилатуючих ББ II покоління всіх пацієнтів було переведено на ББ III покоління небіволол (середня доза 6,45 мг/добу), який вони приймали впродовж 3 місяців. Після цього знову було проведено опитування за анкету IIEF. На початку дослідження ЕД будь-якого ступеня була виявлена у 65,9% пацієнтів (у 18,2% тяжка, у 29,5% середнього ступеня та у 18,2% легка ЕД). Після переходу на небіволол ознаки порушень статевої функції було виявлено тільки у 41% пацієнтів (у 5% тяжка, у 27% середня та у 9% легка ЕД). Середній бал IIEF (17 при застосуванні ББ II покоління проти 22 при застосуванні небівололу) показав, що еректильна функція через 3 місяці прийому небівололу статистично значуще ( $p < 0,001$ ) поліпшувалася. Після переведення пацієнтів на небіволол абсолютна кількість статевих актів на місяць зросла майже в 2 рази.

Заслужують на увагу два досить нові дослідження, які не так добре відомі лікарям терапевтичного профілю, оскільки були надруковані в західних вузькоспеціалізованих виданнях. Одне із цих досліджень вказує на те, що «Небіволол посилює здатність інгібіторів ФДЕ 5 розслаблювати судинні структури еректильної тканини у хворих на цукровий діабет шляхом підвищення доступності оксиду азоту та збільшенням синтезу циклічного ГМФ в цих тканинах. Ці ефекти свідчать про потенційну терапевтичну користь небівололу як доповнення до інгібіторів ФДЕ 5 для лікування ЕД, пов'язаної з наявністю цукрового діабету» [8]. Друге дослідження присвячене впливу різних бета-блокаторів (а саме, небівололу, атенололу, карведилолу та бісопрололу) на швидкість кровотоку в артеріях статевого члена у чоловіків з гіпертонічною хворобою [9]. Обстежено 108 пацієнтів з нещодавно діагностованою АГ, які не курили, не страждали на цукровий діабет та не мали інших супутніх захворювань. Виявлено, що з усіх досліджуваних ББ тільки небіволол не мав негативного впливу на швидкість кровообігу в статевих артеріях чоловіків. А саме, виявлено статистично значуще зменшення стимульованої пікової систолічної швидкості розповсюдження пульсової хвилі, порівняно з періодом до початку прийому ББ, при застосуванні атенололу ( $P=0,03$ ), бісопрололу ( $P=0,05$ ) та карведилолу ( $P=0,02$ ), тоді як при застосуванні небівололу стимульований ПСВ не показав достовірної зміни ( $P=0,7$ ) при наявності тенденції до збільшення цього показника. Паралельно спостерігалось зна-

чне зниження стимульованої кінцевої діастолічної швидкості розповсюдження пульсової хвилі в групі небіволулу без змін при застосуванні інших ББ. Отримані результати пояснюють нейтральний або навіть сприятливий вплив небіволулу на еректильну дисфункцію у чоловіків, які були отримані в дослідженнях, в яких в якості оціночного критерію застосовували Індекс еректильної функції. Висновок даної роботи сформульовано наступним чином: «Небіволу є унікальним представником класу ББ, що проявляє нейтральний вплив на швидкості розповсюдження пульсової хвилі в артеріях статевого члена, порівняно з іншими бета-блокаторами, у чоловіків з АГ».

Усі вищезазначені дані переконливо свідчать про те, що небіволулу, завдяки своєму механізму дії, може мати переваги перед іншими бета-блокаторами при використанні для лікування пацієнтів з АГ та ЕД. Ця точка зору збігається з сучасними поглядами клініцистів інших країн [10, 11]. Більше того, небіволулу, як препарат, що позитивно впливає на еректильну функцію, надають перевагу не тільки в терапії пацієнтів з АГ, але й у чоловіків після аортокоронарного шунтування (АКШ) [12]. Оскільки такі пацієнти потребують призначення ББ, негативні наслідки прийому препаратів цього класу не повинні бути проігноровані після АКШ у сексуально активних пацієнтів чоловічої статі. Автори цього дослідження, що базується на результатах обстеження 119 пацієнтів після АКШ (які використовували ББ принаймні протягом 3 місяців у післяопераційному періоді) прийшли до висновку, що «небіволу слід застосовувати частіше, ніж інші бета-блокуючі агенти у цієї групи пацієнтів».

## Заключне положення

Аналіз наявних в сучасній медицині нормативних документів щодо лікування АГ та наукових публікацій дозволяє зробити висновок про те, небіволулу сьогодні є найбезпечнішим бета-блокатором, який не викликає порушень статевої функції при лікуванні кардіологічних пацієнтів.

## Резюме

### Бета-блокаторы и эректильная дисфункция – какой препарат является безопасным?

Д. Д. Иванов

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

В статье освещены вопросы влияния различных бета-блокаторов на эректильную дисфункцию у пациентов с артериальной гипертензией. Приведены основные положения по безопасности применения бета-блокаторов при лечении АГ у мужчин, по данным обнародованных сегодня различных экспертных консенсусов и рекомендаций. Приведены перечень и основные положения международных документов, нормирующих вопрос лечения пациентов с АГ и особенности влияния различных антигипертензивных средств на течение заболевания, а также данные научных исследований о взаимосвязи бета-блокаторов и эректильной дисфункции.

**Ключевые слова:** бета-блокаторы, артериальная гипертензия, эректильная дисфункция, небиволулу

## Список використаної літератури

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
2. Sexual dysfunction in hypertension. European Society of Hypertension / Athanasios J. Manolis, Michael Doumas [et al.] // *Clinical Practice Newsletters*. Update 2011. – URL: [https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2015/03/ESH-Clinical-Practice-Newsletters\\_2011.pdf](https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2015/03/ESH-Clinical-Practice-Newsletters_2011.pdf).
3. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension / W. S. Aronow, J. L. Fleg, C. J. Pepine [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 2037–2114.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Robert Fagard [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
5. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
6. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents / A. Cordero, V. Bertomeu-Martinez, P. Mazon [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 28. – P. 15–22.
7. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients / M. Doumas, A. Tsakiris, S. Douma [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 177–182.
8. Nebivolol Potentiates the Efficacy of PDE5 Inhibitors to Relax Corpus Cavernosum and Penile Arteries by Diabetic Patients by Enhancing the NO/cGMP Pathway / Juan I. Martínez-Salamanca, José M. La Fuente [et al.] // *J. Sex Med.* – 2014. – Vol. 11. – P. 1182–1192.
9. Botros S. M. Effect of different beta blockers on penile vascular velocities in hypertensive males / S. M. Botros, A. M. Hussein, A. S. Elserafy // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* – 2015. – Vol. 46. – P. 749–754.
10. Randall P. Sharp Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction / Randall P. Sharp, Barry J. Gales // *Therapeutic Advances in Urology.* – 2017. – Vol. 9, No. 2. – P. 59–63.
11. Ercan Yuvaç The Effect of Nebivolol on Erectile Dysfunction with Dipper / Ercan Yuvaç, Vedat Simsek // *The American Journal of Cardiology.* – 2018. – Vol. 5–8. – P. e99.
12. The Comparison of the Effects of Nebivolol and Metoprolol on Erectile Dysfunction in the Cases with Coronary Artery Bypass Surgery / Özcan Gür, Selami Gurkan [et al.] // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 23. – P. 91–95.

## Summary

### Beta-blockers and erectile dysfunction – which drug is the most safe?

D. D. Ivanov

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article addresses the effects of various beta-blockers on erectile dysfunction in patients with hypertension. The main provisions on the safety of the use of beta-blockers in the treatment of hypertension in men are given, according to the data of various expert consensus and recommendations published today. The list and main provisions of international documents regulating the treatment of patients with hypertension, and features of the impact of various antihypertensive agents on the course of the disease, as well as research data on the relationship of beta-blockers and erectile dysfunction.

**Key words:** beta-blockers, hypertension, erectile dysfunction, nebivolol