

Конкор® Конкор Кор®

Бісопрололу fumarат



Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



RUS-CIS/CONCOR/0318/0010

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу fumarату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група: селективні блокатори бета-адренорецепторів.
Показання: Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності – серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія).
Фармакологічні властивості. Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антагоністичну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда

киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і підвищення діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** № UA/3322/01/01, № UA/3322/01/02, № UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для

медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. Von Armin T. (1995) Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J. Am. Coll. Cardiol., 25(1): 231–238. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet, 353(9146): 9–13.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

Блокаторы β -адренорецепторов и эректильная дисфункция: больше вопросов, чем ответов

В статье рассмотрена проблема возможного развития нарушений эректильной функции у пациентов с артериальной гипертензией, применяющих антигипертензивную терапию. Названы причины эректильной дисфункции, а также лекарственные средства, применение которых ассоциировано с ее развитием. Приведены результаты исследований по проблеме. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии существенных противоречий относительно этого вопроса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эректильная дисфункция, блокаторы β -адренорецепторов.

Эректильная дисфункция (ЭД) определяется как невозможность достижения и поддержания эрекции, достаточной для обеспечения удовлетворительного полового акта (NIH Consensus Conference, 1993). Несмотря на то что сексуальная активность является важной составляющей качественной жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), анализ данных литературы свидетельствует об отсутствии значительного интереса к этой проблеме, если это не касается вопросов промоции конкретного препарата.

Клинический опыт свидетельствует о высокой распространенности ЭД в популяции, однако данные литературы по этому поводу, во всяком случае базирующиеся на оценке реестров или клинических исследований, относятся к концу прошлого — началу нынешнего столетия и демонстрируют значительные колебания ее распространенности в разных странах — от 12% в Италии до 52% в США (Feldman H.A. et al., 1994; Parazzini F. et al., 2000; Selvin E. et al., 2007). Результаты крупного рандомизированного исследования MMAS (Massachusetts Male Aging Study), в котором участвовали 513 человек, продемонстрировали связь риска развития ЭД с возрастом, наличием артериальной гипертензии (АГ) или другого ССЗ, сахарным диабетом (СД), атеросклеротическим поражением периферических сосудов, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Feldman H.A. et al., 1994). ЭД имели 15% больных АГ, 39% лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), принявших участие в исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), и 27,5–59% пациентов с СД в зависимости от возраста и тяжести заболевания (Kaiser F.E. et al., 2004).

ЭД развивается вследствие ряда причин (табл. 1), наиболее распространенные из которых — ССЗ и эндокринные заболевания, применение лекарственных препаратов, злоупотребление алкоголем, возраст (риск развития ЭД в возрасте 70 лет в 4 раза выше, чем в 40 лет), травмы спинного мозга, депрессия, курение, ожирение, дислипидемия, СД, болезни предстательной железы (Johannes C.B. et al., 2000; Kawanishi Y. et al., 2001; Kloner R.A., Speakman M., 2002; Solomon H. et al., 2003; Speel T.G. et al., 2003). Сочетание ЭД, ССЗ и депрессии является особенно прогностически неблагоприятным и получило название «взаимно усиливающая триада» (mutually reinforcing triad), которая признана главной проблемой здоровья мужчин в XXI ст. (Goldstein I., 2000).

Важность сохранения сексуальной активности интенсивно изучали еще в прошлом столетии. Результаты проведенных в тот период исследований показали наличие взаимосвязи между продолжительностью жизни мужчин и их сексуальной активностью (Persson G., 1981; Palmore E.B., 1982; Smith D.G. et al., 1997). Однако безопасность сексуальной активности у больных ССЗ также является широко обсуждаемой темой. Это связано с распространенным мнением о высоком риске внезапной смерти этих пациентов во время полового акта. Однако существуют данные о том, что физическая нагрузка во время коитуса сопоставима с подь-

емом на 20 ступеней лестницы за 10 с, а максимальная частота сердечных сокращений меньше, чем во время проведения нагрузочных тестов (Drory Y. et al., 1995). Результаты эпидемиологического исследования, проведенного J.E. Muller и соавторами (1996), показали, что у пациентов без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе абсолютный риск развития последнего во время полового акта составляет 2 случая на 1 млн мужчин, у перенесших ИМ — 0,9%. Интересным фактом является то, что риск внезапной смерти во время коитуса ассоциирован с предшествующим обильным приемом пищи и алкоголя, внебрачной связью, партнершей более молодого возраста, но не с половыми контактами в семье или с постоянным половым партнером (Parzeller M. et al., 2000).

Согласно Принстонскому консенсусу в зависимости от имеющегося ССЗ выделяют группы низкого, среднего и высокого риска, различающиеся рекомендациями по сексуальной активности и возможности коррекции ЭД (табл. 2).

S. Bansal (1988) предположил, что нарушения ЭФ у больных АГ, получающих антигипертензивную терапию, может возникать вследствие уменьшения притока крови к половому члену как результат снижения уровня системного артериального давления (АД) при эффективной антигипертензивной терапии. Однако результаты дальнейших исследований не подтвердили такое

Таблица 1. Классификация причин ЭД (по T.F. Lue, 2000)

Вид ЭД	Причина	Патофизиологические механизмы
Психогенная	Тревога Депрессия Стресс	Снижение либидо Подавление высвобождения оксида азота (NO)
Нейрогенная	Инсульт Болезнь Паркинсона Болезнь Альцгеймера Незаращение дужек позвонка Операции на малом тазу Диабетическая нейропатия	Нарушение проведения нервного возбуждения
Гормональная	Гипогонадизм Гиперпролактинемия	Снижение либидо Снижение высвобождения NO
Сосудистая (артериальная или кавернозная)	Атеросклероз АГ Травма Болезнь Пейрони	Неадекватное кровоснабжение Патологическая венозная окклюзия
Медикаментозно индуцированная	Антигипертензивные средства Антидепрессанты Антиандрогенные препараты Злоупотребление алкоголем Курение	Подавление центральных механизмов регуляции эрекции Снижение либидо Алкогольная нейропатия Сосудистая недостаточность
Другие причины системных или возрастных заболеваний	Пожилый возраст СД Хроническая болезнь почек ИБС	Многофакторный патогенез, приводящий к дисфункции сосудистых и нервных составляющих эрекции

предположение: нарушения ЭФ могут развиваться с разной частотой при применении различных групп (и представителей групп) антигипертензивных препаратов при достижении одинакового снижения уровня АД. Сегодня в качестве основных патогенетических механизмов развития ЭД рассматривают недостаточную вазодилатацию, дефицит NO и других вазодилатирующих субстанций, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), недостаточную чувствительность сосудов к цГМФ, компрессию пенильных вен вследствие разрастания соединительной ткани, а также комбинацию этих механизмов (Khan M.A. et al., 2002; Billups K.L. et al., 2003). В большинстве случаев ЭД является проявлением общего патологического процесса (атеросклеротического по-

ражения сосудистой системы) и может рассматриваться как синдром ряда заболеваний и ятрогенных вмешательств.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества и Европейского общества артериальной гипертензии (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension — ESC/ESH) по ведению больных АГ отмечено, что ЭД является независимым фактором риска и ранним диагностическим индикатором бессимптомного или клинически манифестного поражения органов-мишеней, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов, что подтверждено в исследованиях (Dong J.Y. et al., 2011; Gupta V.P. et al., 2011; Mancia G. et al., 2013).

Учитывая то, что пациенты с ССЗ нуждаются в применении, как правило, нескольких лекарственных препаратов, особое

Таблица 2. Риск сексуальной активности у пациентов с ССЗ, согласно Пристонскому консенсусу (DeBusk R. et al., 2000)

Степень риска	ССЗ	Рекомендация по ведению пациента
Низкий	Бессимптомное течение, <3 факторов риска развития ИБС, контролируемая АГ, стабильная стенокардия напряжения невысокого функционального класса (ФК), состояние после успешной реваскуляризации коронарных артерий, неосложненный ИМ (давность >8 нед), легкое клапанное поражение, сердечная недостаточность (СН) I ФК	Сексуальные отношения или лечение при ЭД возможны. Оценку состояния следует проводить регулярно (каждые 6–12 мес)
Средний	>3 факторов риска ИБС, стабильная стенокардия напряжения, ИМ (давность 2–6 нед), СН II ФК, внесердечные проявления атеросклероза (цереброваскулярная патология, поражение сосудов конечностей и др.)	Необходимо проведение пробы с физической нагрузкой или эхокардиографическое исследование, на основании результатов которых пациента относят к группе низкого или высокого риска
Высокий	Нестабильная или рефрактерная стенокардия, неконтролируемая АГ, СН III–IV ФК, ИМ или инсульт давностью <2 нед, жизнеугрожающие аритмии, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелое клапанное поражение	Сексуальные отношения или лечение при ЭД необходимо отложить до стабилизации состояния

Таблица 3. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием ЭД (по Jackson G. et al., 2002)

Группа лекарственных средств	Представитель	Альтернативное лекарственное средство со сниженным риском развития ЭД
Антипсихотические, анксиолитические, снотворные	Фенотиазины (хлорпромазин, тиоридазин, флуфеназин) Карбамазепин, фенитоин Рisperидон Бутирофеноны (галоперидол) Бензодиазепины Леводопа Амфетамин Барбитураты	Новые лекарственные средства этих групп могут иметь более низкий риск развития ЭД, но их эффект пока не доказан Необходимо согласовывать лечение с неврологом
Антидепрессанты	Трициклические (амитриптилин, имипрамин) Ингибиторы моноаминоксидазы (фенелзин) Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин) – проблемы с эякуляцией	
Антихолинэргические средства	Атропин Дифенгидрамин (в том числе в составе снотворных средств)	
Допаминовые антагонисты	Метоклопрамид	
Гормональные препараты	Кортикостероиды Андрогены Эстрогены Лютеинизирующий гормон и его аналоги Анаболические стероиды в высоких дозах Спиронолактон	Зависит от диагноза и доступности выбора
Антигипертензивные средства	Диуретики (тиазидные, спиронолактон, триамтерен, ингибиторы карбоангидразы) Вазодилататоры Центральные симпатолитики (метилдопа, клонидин, резерпин) Ганглиоблокаторы (гуанетидин, бетанидин) Блокаторы β-адренорецепторов (пропранолол, метопролол, атенолол) Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл) Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин)	Петлевые диуретики (фуросемид, буметанид) Блокаторы α-адренорецепторов Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (длительно действующие) Антагонисты рецепторов ангиотензина II Блокаторы кальциевых каналов с длительным периодом полувыведения группы дигидропиридинов
Сердечные гликозиды	Дигоксин	
Липидоснижающие средства	Клофибрат Гемфиброзил	Статины (симвастатин, правастатин)
Антагонисты H ₂ -гистаминовых рецепторов	Циметидин Фамотидин Ранитидин Низатидин	Ингибиторы протонной помпы (омепразол)
Антибиотики	Тетрациклин (побочный гормональный эффект на сексуальную функцию)	Отмена препарата и консультация клинического фармаколога
Психотропные средства	Алкоголь Гашиш Опиоиды Курение табака	Отмена препарата Отказ от табакокурения, употребления алкоголя
Разное	Аллопуринол Индометацин Дисульфирам Прометазин (антигистаминные препараты фенотиозинового ряда) Прохлорперазин (противорвотные препараты фенотиозинового ряда)	Циклизин

место в клинической практике имеет медикаментозно-индуцированная ЭД, для которой характерно относительно быстрое начало, связь с приемом конкретного препарата и уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после его отмены (Верткин А.Л., 2003). Неблагоприятное влияние на эректильную функцию (ЭФ) мужчин могут оказывать различные лекарственные средства (табл. 3).

Согласно мнению экспертов ESC/ESH, новые препараты, применяемые при ССЗ (блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция и вазодилатирующие блокаторы β -адренорецепторов) по сравнению с более «старыми» антигипертензивными средствами не влияют или даже положительно влияют на ЭФ мужчин (Mancia G. et al., 2013).

К сожалению, конкретной информации о ведении пациентов с ЭД или профилактике этого состояния в руководстве ESC/ESH не приведено. Отмечено лишь со ссылкой на исследование T.G. Pickering и соавторов (2004), что больным АГ можно безопасно назначать ингибиторы фосфодиэстеразы-5, даже тем из них, кто применяет несколько антигипертензивных препаратов (кроме блокаторов α -адренорецепторов и нитратов).

Развитие ЭД всегда обсуждалось в связи с приемом антигипертензивных препаратов (Fogari R. et al., 2002). Однако анализ данных литературы свидетельствует о наличии существенных противоречий относительно этого вопроса.

Согласно данным одного из первых исследований Medical Research Council (1985), в котором приняли участие 17 354 больных АГ, различные проявления ЭД выявляли у 12,6% пациентов, принимавших тиазидный диуретик (бендрофлутиазид), у 6,3% пациентов, принимавших блокатор β -адренорецепторов, и у 1,3% пациентов группы плацебо. Тем не менее самыми «обвиняемыми» в повышении риска развития ЭД остаются блокаторы β -адренорецепторов, хотя серьезная доказательная база в отношении такого эффекта существует для пропранолола (Croog S.H. et al., 1986; Kostis J.B. et al., 1990) и атенолола (Fogari R. et al., 2002).

Блокаторы β -адренорецепторов действительно имеют патогенетические основания для такого обвинения:

- воздействие на β -адренергические рецепторы пещеристой ткани, приводящее к расслаблению кавернозных тел, — описано для пропранолола L. Ferini-Strambi и соавторами (1992);
- угнетающее влияние на уровень половых гормонов и серотонинергические рецепторы мозга — описано для пропранолола E.R. Smith и соавторами (1995);
- снижение уровня тестостерона в плазме крови — описано для атенолола P. Andersen и соавторами (1998) и R.Fogari и соавторами (2002).

В метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований (>35 тыс. пациентов), проведенном D.T. Ko и соавторами (2002), продемонстрировано, что применение блокаторов β -адренорецепторов связано в первую очередь с ощущением усталости (ежегодно 18 случаев на 1000 пациентов, 95% доверительный интервал (ДИ) 5–30), значительно более редки сообщения о половой дисфункции (5 случаев на 1000 пациентов, 95% ДИ 2–8).

В последнее время появилось значительное количество работ, в которых отмечены благоприятные эффекты небиволола на ЭФ, которые связывают с его способностью стимулировать образование эндотелиоцитами NO. В литературном обзоре исследований, в которых сравнивали небиволол с другими блокаторами β -адренорецепторов, проведенном R.P. Sharp и B.J. Gales (2017), выявлено четыре европейских непродолжительных исследований (максимальный период наблюдения — 28 нед), в двух из которых отмечено улучшение ЭФ при применении небиволола и в двух — не выявлено влияния на ЭФ. Авторы сделали вывод о том, что небиволол может быть полезен у пациентов с риском развития ЭД, хотя положительный эффект частично связывали с эффектом Хоторна^{*}.

Такой период в изучении влияния на ЭФ мужчин с АГ пережил другой представитель группы блокаторов β -адренорецепторов — бисопролол.

Согласно результатам исследования С.Р. Broekman и соавторов (1992), бисопролол назван эффективным антигипертензивным препаратом, который у мужчин, применяющих антигипертензивные препараты, улучшал ЭФ по некоторым параметрам (твердость эрекции во время полового акта, удовлетворенность сексуальным функционированием и удовлетворение собственной сексуальностью). Эти авторы отрицали наличие каких-либо побочных эффектов при применении бисопролола.

По данным исследования, проведенного L.M. Prisant (2002), при дополнительном применении бисопролола (2,5–10 мг/сут) к антигипертензивной терапии гидрохлортиазидом (6,25 мг/сут), характерная для диуретиков ЭД не развивается.

Отсутствие негативного влияния бисопролола на ЭФ мужчин связывали с его высокой кардиоселективностью и способностью влиять на кровоснабжение полового члена.

В ретроспективном анализе случаев — контроль с участием 157 пациентов с ИБС, проведенном F. Fauzan и соавторами (2016), показано, что риск развития ЭД при применении бисопролола ниже (относительный риск (ОР) 2,65; 95% ДИ 1,12–6,25; $p=0,026$), чем при наличии СД 2-го типа (ОР 3,8; 95% ДИ 1,65–8,88; $p=0,002$).

На сайте eHealthMe представлены данные отчетов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration — FDA) по поводу побочных эффектов бисопролола фумарата (eHealthMe, 2018). На 24 мая 2018 г. проанализированы данные 16 856 человек, заявивших о развитии побочных эффектов во время применения бисопролола фумарата. Из них жалобы на нарушение ЭФ предъявил 31 пациент (0,18% обратившихся). Анализ этих случаев по длительности приема препарата показал, что 50% из них принимали его в течение 1–2 лет и 50% — 2–5 лет. 52,63% пациентов с ЭД были в возрасте ≥ 60 лет, 31,58% — 50–59 лет, 15,79% — 40–49 лет. Участники исследования, отметившие появление ЭД на фоне приема бисопролола, имели повышенный уровень общего холестерина (29,03%), экзему (19,35%), СД 2-го типа (9,68%) и анкилозирующий спондилоартрит (6,45%). Пациенты с ЭД, развившейся во время лечения, помимо бисопролола, принимали амлодипин (22,58%), ацетилсалициловую кислоту (16,13%), рамиприл (16,13%), лансопризол (12,90%) и силденафил (12,90%).

Прямых исследований, посвященных сравнительному анализу влияния блокаторов β -адренорецепторов на ЭФ, немного. В исследовании А.Л. Верткина (2003) проведено сравнение эффективности трех блокаторов β -адренорецепторов (атенолола, метопролола и бисопролола) у больных АГ, а также оценка безопасности их применения в отношении копулятивной функции у мужчин с АГ с использованием анкетирования пациентов по шкале мужской копулятивной функции и доплеровского исследования кровотока в пенильной артерии. Результаты исследования продемонстрировали, что бисопролол более эффективен и безопасен, чем атенолол и метопролол, не влияет на ЭФ мужчин, а по ряду показателей (линейная скорость кровотока в пенильной артерии по данным доплерографии и кровенаполнение полового члена по данным радиоизотопной фаллографии) — улучшает ее.

В более позднем клиническом исследовании, проведенном S.M. Botros и соавторами (2015), оценивали влияние небиволола (5 мг), атенолола (100 мг), бисопролола (10 мг) и карведилола (25 мг) на скорость кровотока в сосудах полового члена у 108 мужчин с АГ (критерии исключения из исследования — курение и СД 2-го типа). По сравнению с исходным уровнем скорость кровотока достоверно снизилась в группе атенолола ($p=0,03$) и карведилола ($p=0,02$). Снижение скорости кровотока было на грани достоверности в группе бисопролола ($p=0,05$), а в группе небиволола величина этого показателя существенно не изменилась ($p>0,05$).

Чрезвычайный интерес вызывают результаты исследования, проведенного A. Silvestri и соавторами (2003), в котором оценивали частоту развития ЭД у пациентов, применявших блокаторы β -адренорецепторов, в зависимости от их информированности о возможности развития такого нежелательного эффекта. В исследовании приняли участие 96 мужчин в возрасте 52 ± 7 лет

^{*}Эффект Хоторна (Hawthorne effect) — условия, в которых новизна, интерес к эксперименту или повышенное внимание к нововведению приводят к искаженному, зачастую благоприятному результату. Участники эксперимента действуют иначе, более усердно, чем обычно, только благодаря осознанию того, что они причастны к эксперименту.

с недавно диагностированным ССЗ без ЭД. На I этапе исследования все пациенты получали ателолол (50 мг 1 раз в сутки). Пациенты группы А (32 больных АГ) не знали, какой препарат принимают, группы В (32 больных) — были проинформированы о назначаемом препарате, но не о его побочных эффектах, а пациенты группы С (также 32 больных) были проинформированы о побочных эффектах принимаемого препарата со стороны ЭФ. Через 3 мес частота возникновения ЭД составила 3,1% в группе А, 15,6% — в группе В и 31,2% — в группе С ($p < 0,01$). На II этапе исследования пациентов, сообщивших об ЭД, рандомизировали для приема 50 мг силденафила и плацебо. Результаты показали их одинаковую эффективность в восстановлении нарушенной ЭФ. Такие результаты дали основание авторам считать, что информированность пациентов о возможном риске развития ЭД может вызывать беспокойство и стать причиной ее развития.

Практически аналогичным был дизайн исследования, проведенного G. Cocco (2009) с целью оценить риск развития ЭД при применении метопролола. В исследование были включены 114 мужчин в возрасте $57 \pm 4,7$ года с АГ без ЭД, которые были рандомизированы в группы лечения в зависимости от получения информации о препарате. Пациенты 1-й группы были полностью информированы (знали, какой препарат применяют и о его способности вызывать ЭД), пациенты 2-й группы знали, какой препарат применяют, но не были проинформированы о том, что он может вызвать ЭД, пациенты 3-й группы не знали, какой препарат применяют и какие у него побочные эффекты. После 60 дней приема препарата ЭД отметили 32% пациентов 1-й, 1,13% — 2-й и 8% — 3-й группы ($p < 0,01$). Все пациенты с ЭД в дальнейшем были рандомизированы для получения силденафила (20 мг) или плацебо на фоне продолжающегося приема метопролола. Как и в исследовании A. Silvestri и соавторов (2003), силденафил и плацебо оказались одинаково эффективны в восстановлении нарушенной ЭФ. Полученные результаты авторы частично связали с эффектом Хоторна, а одинаковую эффективность силденафила и плацебо объяснили именно психологическими проблемами, имеющими место у пациентов, информированных о риске развития ЭД.

Определенный интерес вызывают результаты исследования DELTA (Disfuncion Erectil en pacientes con HTA/Erectile Dysfunction in Hypertensive patients) — observationalного перекрестного многоцентрового реестра амбулаторных больных, проведенного A. Cordero и соавторами (2010), которые сегодня широко цитируются. В этом исследовании приняли участие 1007 пациентов с АГ в возрасте $57,9 \pm 10,6$ года, применявших блокаторы β -адренорецепторов. Отмечена высокая распространенность любой категории ЭД в этой популяции (71,0%, в том числе легкой — в 38,1%, умеренной — в 16,8%, тяжелой — в 16,1% случаев). Пациенты с ЭД были старше, имели более длительный анамнез АГ и большее количество факторов риска АГ и сопутствующих заболеваний. Многофакторный анализ выявил независимые ассоциации между ЭД и ИБС (ОР 1,57), депрессией (ОР 2,25), СД (ОР 2,27), фибрилляцией предсердий (ОР 2,59). Особенностью лечения пациентов с ЭД было большее количество применяемых препаратов и более частый прием карведилола, чем небиволола. Пациенты, получавшие небиволол, к концу периода наблюдения достигли более высоких баллов по каждому пункту опросника Международного индекса эректильной функции. Неожиданным результатом этого исследования стала информация о том, что наибольшим негативным эффектом на ЭФ, превосходящим таковой даже ателолола, обладал блокатор β -адренорецепторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами за счет α -адреноблокирующих свойств карведилола.

Однако данное исследование имеет ряд ограничений, отмечаемых самими авторами. В первую очередь, согласно критериям включения в это исследование вошли пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, имеющие СД 2-го типа, ИБС, в том числе процедуры коронарной реваскуляризации. Вероятно, поэтому исходные показатели ЭД в этом исследовании существенно превышали такие в общей популяции и среди больных АГ. К существенным ограничениям исследования авторы отнесли то, что в заключительный анализ не вошли данные 30% первоначально включенных пациентов, отсутствие контрольной группы пациентов, которые не получали блокаторы β -адренорецепторов,

а также невозможность исключить эффект Хоторна, описанный ранее в исследованиях в области изучения ЭФ (Silvestri A. et al., 2003; Cocco G., 2009).

Необходимо также учитывать, что согласно Системе классификации и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation — GRADE) результаты observationalных исследований (исследования без вмешательства) изначально рассматривают как доказательств низкого уровня (Balshem H. et al., 2011).

Таким образом, анализ данных литературы относительно влияния блокаторов β -адренорецепторов на ЭФ оставляет больше вопросов, чем ответов. Вероятно, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса в хорошо спланированных исследованиях высокого качества, которые либо подтвердят опасения, либо успокоят пациентов и врачей, что очень важно, поскольку даже информированность пациентов о возможном риске развития ЭД может вызвать беспокойство и стать причиной нарушений в столь деликатной сфере.

Список использованной литературы

- Верткин А.Л.** (2003) Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. РМЖ (Русский медицинский журнал), 11(19): 1107–1113.
- Andersen P., Seljeflot I., Herzog A. et al.** (1998) Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. J. Cardiovasc. Pharmacol., 31(5): 677–683.
- Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al.** (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J. Clin. Epidemiol., 64(4): 401–406.
- Bansal S.** (1988) Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. Hypertension, 29: 1–10.
- Billups K.L., Edina M.N., Kaiser D. et al.** (2003) Erectile dysfunction as an early indicator of systemic oxidative stress and endothelial cell dysfunction. J. Urol., 169: 323.
- Botros S.M., Hussein A.M., Elserafy A.S.** (2015) Effect of different beta blockers on penile vascular velocities in hypertensive males. Egypt. J. Soc. Radiol. Nucl. Med., 46(30): 749–754.
- Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K.** (1992) Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. J. Sex. Marital. Ther., 18(4): 325–331.
- Cocco G.** (2009) Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: The Hawthorne effect. Cardiology, 112: 174–177.
- Cordero A., Bertomeu-Martinez V., Mazón P. et al.** (2010) Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents. Cardiovasc. Ther., 28: 15–22.
- Croog S.H., Levine S., Testa M.A. et al.** (1986) The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. N. Engl. J. Med., 314(26): 1657.
- DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al.** (2000) Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am. J. Cardiol., 86(2A): 62F–68F.
- Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q.** (2011) Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: metaanalysis of prospective cohort studies. J. Am. Coll. Cardiol., 58: 1378–1385.
- Drory Y., Shapira I., Fisman E.Z., Pines A.** (1995) Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. Am. J. Cardiol., 75: 835–837.
- eHealthMe** (2018) Bisoprolol fumarate and Erectile dysfunction — from FDA reports (www.ehealthme.com/ds/bisoprolol-fumarate/erectile-dysfunction/).
- Fauzan F., Irawan B., Hariawan H.** (2016) Bisoprolol Therapy and The Risk of Erectile Dysfunction in Stable Coronary Artery Disease Patients. Acta Cardiol. Indones., 2(2): 56–60.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al.** (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. J. Urol., 151: 54–61.
- Ferini-Strambi L., Zucconi M., Rigatti P. et al.** (1992) Male impotence: a possible beta-adrenergic dysfunction in some patients. Eur. Urol., 21: 332–334.
- Fogari R., Preti P., Derosa G. et al.** (2002) Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur. J. Clin. Pharmacol., 58: 177–180.
- Goldstein I.** (2000) The mutually reinforcing triad of depressive symptoms, cardiovascular disease, and erectile dysfunction. Am. J. Cardiol., 86(2A): 41F–45F.
- Gupta B.P., Murad M.H., Clifton M.M. et al.** (2011) The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and metaanalysis. Arch. Intern. Med., 171: 1797–1803.
- Jackson G., Betteridge J., Dean J. et al.** (2002) A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a consensus statement. Update 2002. Int. J. Clin. Pract., 56: 633–671.

- Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al.** (2000) Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Urol.*, 163(2): 460–463.
- Kaiser D.R., Billups K., Mason C. et al.** (2004) Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 43(2): 179–184.
- Kawanishi Y., Lee K.S., Kimura K. et al.** (2001) Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunctional patients. *Int. J. Impot. Res.*, 13(2): 100–103.
- Khan M.A., Morgan R.J., Mikhailidis D.P.** (2002) The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. *Curr. Med. Res. Opin.*, 18: 103–107.
- Kloner R.A., Speakman M.** (2002) Erectile dysfunction and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 4(5): 397–401.
- Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al.** (2002) Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*, 288(3): 351–357.
- Kostis J.B., Rosen R.C., Holzer B.C. et al.** (1990) CNS side effects of centrally-active antihypertensive agents: a prospective, placebo-controlled study of sleep, mood state, and cognitive and sexual function in hypertensive males. *Psychopharmacology (Berlin)*, 102: 163–170.
- Lue T.F.** (2000) Erectile Dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 342(24): 1802–1813.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.** (2013) 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). *Eur. Heart J.*, 34(28): 2159–2219.
- Medical Research Council Working Party** (1985) MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br. Med. J.*, 291: 97–104.
- Muller J.E., Mittleman A., Maclure M. et al.** (1996) Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *JAMA*, 275: 1405–1409.
- NIH Consensus Conference** (1993) NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. 270(1): 83–90.
- Palmore E.B.** (1982) Predictors of the longevity difference: a 25-year follow-up. *Gerontologist*, 22: 513–518.
- Parazzini F., Menchini F.F., Bortolotti A. et al.** (2000) Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur. Urol.*, 37: 43–49.
- Parzeller M., Raschka C., Bratzke H.** (2000) Sudden cardiovascular death in correlation with sexual activity: results of a medicolegal postmortem study from 1972–1998. *Eur. Heart J.*, 22: 610–611.
- Persson G.** (1981) Five-year mortality in a 70-year-old urban population in relation to psychiatric diagnosis, personality, sexuality and early parental death. *Acta Psychiatr. Scand.*, 64: 244–253.
- Pickering T.G., Shepherd A.M., Puddey I. et al.** (2004) Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am. J. Hypertens.*, 17: 1135–1142.
- Prisant L.M.** (2002) Fixed low-dose combination in first-line treatment of hypertension. *J. Hypertens.*, 20(1): S11–S19.
- Selvin E., Burnett A.L., Platz E.A.** (2007) Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am. J. Med.*, 120: 151–157.
- Sharp R.P., Gales B.J.** (2017) Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther. Adv. Urol.*, 9(2): 59–63.
- Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E. et al.** (2003) Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur. Heart J.*, 24(21): 1928–1932.
- Smith D.G., Frankel S., Yamell J.** (1997) Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study. *BMJ*, 315: 1641–1644.
- Smith E.R., Cetrulo E.J., Donahue J.P. et al.** (1995) The inhibitory effects of propranolol on genital reflexes in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 52: 541–546.
- Solomon H., Man J.W., Jackson G.** (2003) Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart*, 89(3): 251–253.
- Speel T.G., van Langen H., Meuleman E.J.** (2003) The risk of coronary heart disease in men with erectile dysfunction. *Eur. Urol.*, 44(3): 366–371.

Блокатори β-адренорецепторів та еректильна дисфункція: більше запитань, ніж відповідей

Л.Л. Сидорова

Резюме. У статті розглянуто проблему можливого розвитку порушень еректильної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які застосовують антигіпертензивну терапію. Названо причини еректильної дисфункції, а також лікарські засоби, застосування яких асоційоване з її розвитком. Наведено результати досліджень стосовно проблеми. Аналіз даних літератури свідчить про наявність істотних протиріч щодо цього питання.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, еректильна дисфункція, блокатори β-адренорецепторів.

β-Blockers and erectile dysfunction: more questions than answers

L.L. Sidorova

Summary. The article deals with the problem of the possible development of erectile function disorders in patients with arterial hypertension who receive antihypertensive therapy. The causes of erectile dysfunction, as well as drugs, which are associated with its development, are named. The results of researches on the problem are presented. The analysis of literature data shows that there are significant contradictions in this regard.

Key words: arterial hypertension, erectile dysfunction, β-blockers.

Получено 17.07.2018

