

Сексуальные расстройства у пациентов с гипертензией: влияние терапии

Carlos M. Ferrario, Pavel Levy

Центр гипертензии и сосудистых заболеваний, Университетская школа медицины Wake Forest, Winston-Salem, NC
 J Clin Hypertens. 2002;4:424–432

Сексуальные расстройства, связанные с гипертензией или антигипертензивной терапией, могут влиять на возможность пациентов продолжать лечение и приводить к нарушению качества жизни пациентов. Поэтому так важно для практикующих врачей быть ознакомленными с широким диапазоном сексуальных побочных эффектов, вызываемых антигипертензивными препаратами и обсуждать возможное возникновение этих побочных эффектов со своими пациентами. Во многих случаях изменение схемы лечения дает возможность пациентам избежать специфического побочного влияния конкретной терапии на сексуальную сферу. Практикующие врачи должны учитывать при выборе антигипертензивной терапии, чтобы она была максимально эффективной в отношении снижения артериального давления и минимально влиять на качество жизни пациента. Влияние препаратов на сексуальную функцию остается спорным. Результаты некоторых слепых исследований свидетельствуют о небольшой разнице между плацебо и специфическими препаратами, в то время как в ходе других исследований установлено, что антигипертензивные препараты улучшают сексуальную функцию, что также влияет на качество жизни пациента. Последние данные свидетельствуют о том, что валсартан, блокатор рецепторов ангиотензина II, обычно не связан с развитием сексуальных расстройств и даже может влиять положительно на некоторые аспекты сексуальной функции (эректильную функцию, сексуальное удовлетворение и частоту сексуальной активности), а также улучшать качество жизни. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II могут стать одним из видов терапии для профилактики или коррекции эректильной дисфункции (ЭД) у пациентов с гипертензией. Положительное влияние этих препаратов на сексуальную функцию может быть обусловлено, в частности, их способностью блокировать ангиотензин II, который, по последним данным, является важным медиатором детумесценции и, возможно, ЭД.

Несмотря на хорошо известные преимущества долгосрочной терапии гипотензивными препаратами в отношении снижения риска других сердечно-сосудистых заболеваний, почти три четвертых взрослых жителей США с гипертензией не могут достичь адекватного контроля артериального давления (АД) [1]. Эта статистика частично связана с определенным уровнем прекращения приема препаратов для снижения давления из-за серьезных побочных эффектов. Наличие связанных с лечением побочных эффектов может ухудшать самочувствие пациентов, по сравнению с началом приема антигипертензивных препаратов, в частности, у пациентов, у которых гипертензия протекает бессимптомно [2]. Не меньше 70% пациентов с гипертензией не соблюдают комплаенс своих гипотензивных препаратов, а у пациентов, которые ощутили негативное влияние на качество своей жизни, отмечают на 40–60% более высокий уровень отказа от терапии, чем пациенты, чье качество жизни не пострадало [3, 4]. С другой стороны, контроль АД может быть связан и с

улучшением качества жизни (пациенты чувствуют себя лучше). Невозможность пациентов продолжать лечение в течение долгого срока может быть одним из факторов, влияющих на развитие осложнений, связанных с гипертензией, и увеличение общих затрат на здравоохранение [5].

Сексуальные расстройства, вызванные антигипертензивными препаратами, являются одними из наиболее сложно выявляемых побочных эффектов, которые, однако, могут значительно влиять на отказ пациента от терапии. Более того, этот побочный эффект гипотензивных препаратов четко связан с нарушением качества жизни [6–8]. Многие часто назначаемые антигипертензивные препараты могут снижать сексуальную функцию, что у мужчин чаще проявляется в виде сниженного либидо, трудностей в достижении и поддержании эрекции и проблем с эякуляцией, а у женщин в виде замедления наступления оргазма [9, 10]. Не все классы антигипертензивных препаратов имеют одинаковый риск развития сексуальных проблем; определенные типы таких препаратов в общем связаны с более низким риском сексуальных расстройств, чем другие [6]. Фактически, недавние исследования показали, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), особенно валсартан, могут даже улучшать эректильную функцию и сексуальную активность у мужчин с гипертонической болезнью [11, 12]. Положительные эффекты БРА на сексуальную функцию могут быть связаны с их способностью блокировать ангиотензин II (АнгII), который, как было установлено, угнетает спонтанные эрекции при экзогенном применении в экспериментальной модели пенильной функции [13].

В свете этих наблюдений для практикующих врачей важным является остерегаться побочных эффектов, вызываемых антигипертензивными препаратами, так чтобы выбранная терапия обеспечивала оптимальный баланс между гипотензивной эффективностью и качеством жизни [6, 12]. В настоящем обзоре мы обсудим частоту сексуальных расстройств у мужчин и женщин с гипертензией; обобщим спектр сексуальных проблем, связанных с различными классами антигипертензивных препаратов; оценим влияние сексуальных расстройств на качество жизни и способность пациентов оставаться на прописанной схеме лечения; изучим важную роль АнгII, как одного из факторов сексуальных расстройств; опишем потенциальные клинические преимущества БРА при лечении пациентов с гипертензией и сексуальными расстройствами.

Сексуальные расстройства – связь с гипотензивными препаратами и дисметаболическим синдромом с повышенным АД

Сексуальные расстройства – часто встречающаяся проблема у пациентов с гипертензией, которая может происходить либо как побочный эффект некоторых видов гипотензивных препаратов, либо как часть дисметаболического синдрома с повышенным АД [6, 14]. У мужчин с гипертензией сексуальные расстройства могут присутствовать в виде разнообразных форм, включающих снижение частоты сексуаль-

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

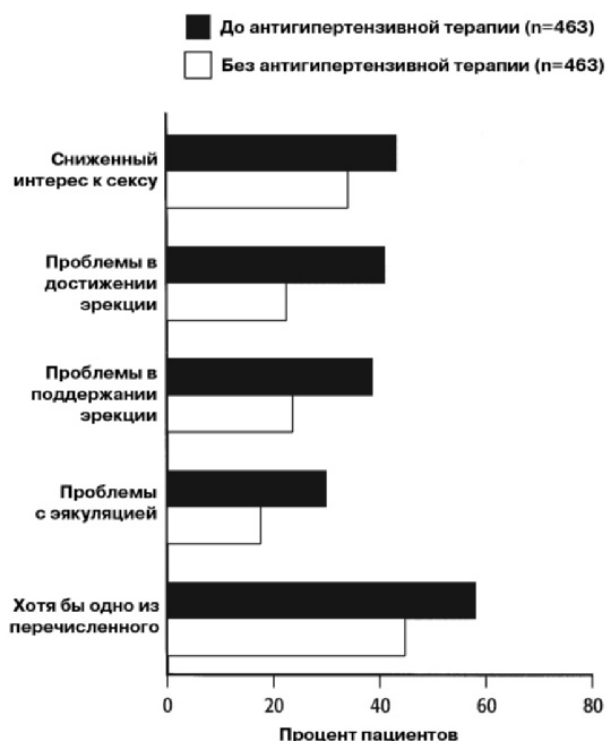


Рис. 1. Пациенты-мужчины, которые раньше получали антигипертензивную терапию, чаще негативно относились к своим сексуальным расстройствам, чем те, которые не получали терапию. Индекс дистресса из-за симптомов нарушения сексуальной функции состоял из четырех разделов, чаще всего связанных с мужской сексуальной дисфункцией, и оценивался по 5-балльной шкале, как часть самооценочного опросника. Исследование было больше сфокусировано специфически на дистрессе пациентов из-за симптомов сексуальной дисфункции, чем на общую оценку качества жизни (Arch Intern Med. 1988; 148(4):788–794 (9))

ной активности, трудности в достижении и поддержании эрекции и проблемы эякуляцией [9]. Чаще сексуальные проблемы наблюдаются у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, чем у тех, кто не получает никакого

лечения от повышенного АД, или у нормотоников (рис. 1 и табл. 1) [9, 11, 15–18]. Однако, как описано ниже, это заключение не является универсальным [18]. В плацебо-контролируемом исследовании, изучающем лечение легких форм гипертензии (ТОМНС) [19], не находили достоверной разницы в частоте развития сексуальных расстройств на фоне нескольких гипотензивных препаратов или плацебо в течение 4 лет. В течение 1-го года, однако, более часто они встречались на фоне приема диуретика, по сравнению с другими препаратами [19].

Концепция гипертензии как дисметаболического синдрома вынесла на первый план связь повышенного АД с дислипидемией, резистентностью к инсулину, нарушением свертываемости и заболеваниями периферических сосудов [20]. Анатомические и гемодинамические характеристики пенильного кровотока делают процесс тумесценции члена неразрывно связанным с АД, перфузионным давлением, эластичностью сосудов. В этом контексте, Toblli с соавторами [21] сообщили о том, что у крыс со спонтанной гипертонией находилась васкулярный фиброз кавернозной ткани и что степень сосудистого склероза в половом члене крыс связана с уровнем АД. Эти интересные наблюдения предполагают васкулогенный механизм ЭД у пациентов с гипертонией, и теперь патология периферических артериальных сосудов считается либо ранним результатом, либо одной из прямых причин повышенного АД.

В соответствии с новыми исследованиями на животных последние наблюдения Llisteri с коллегами [11] показали, что ЭД у пациентов с гипертонией в возрасте 30–65 лет была связана с препаратами, которые обычно не вызывали проблем с эрекцией. Таким образом, ЭД, связанная с гипертонией, может являться последствием уменьшения пенильного перфузионного давления, которое в свою очередь связано со снижением системного АД, вызванного антигипертензивными препаратами, на фоне уже сниженной эластичности сосудов полового члена. В соответствии с этим сценарием, эректильная дисфункция может быть ранним признаком заболевания периферических сосудов.

Распространенность сексуальных расстройств у пациентов с гипертонией

Несколько исследований, охватывающих несколько десятков лет показывают, что 2,4–58% мужчин с гипертонией имеют от одного и более симптомов сексуальных расстройств

Таблица 1

Распространенность мужских сексуальных проблем среди пациентов с нормальным давлением и гипертоников, получающих или не получающих терапию

Исследование	Нормальное АД	Повышенное АД без терапии	Повышенное АД с терапией
Riley et al., 1967 [15]			
Impotence	-	26%	55%**
Ejaculation failure	-	14%	45%**
Bulpitt et al., 1976 [16]			
Impotence	6,9%	17,1%	24,6%**
Ejaculation failure	0%	7,6%	25,6%**
Bauer et al., 1981 [17]			
Impotence	10%	20%	19%
Ejaculation failure	6%	10%	9%
Croog et al., 1988 [9]			
Sexual dysfunction†	-	44,2%	57,9%*
Llisteri et al., 2001 [11]			
Sexual dysfunction	-	-	42,3%

* $p \leq 0,01$, по сравнению с гипертониками, не получающими терапии; ** $p < 0,001$, по сравнению с гипертониками, не получающими терапии, или нормотониками; †сексуальная дисфункция включает проблемы с сексуальным желанием, достижением и поддержанием эрекции, или проблемы с эякуляцией.

различной степени тяжести во время получения антигипертензивной терапии [9, 11, 15–17, 19, 22, 23]. Однако также является правдой, что пациенты с гипертензией также чаще имеют сексуальные расстройства до приема препаратов, по сравнению с нормотониками. Эта находка, которая соответствует физиологическим изменениям, найденным у пациентов с гипертензией, часто не берется во внимание при общем обследовании пациентов и составлении схемы лечения. В литературе описаны различные вариации сексуальных расстройств, которые отображают различия в методологии исследований (недостаток пациентов группы контроля), разные типы принимаемых антигипертензивных препаратов, наличие сопутствующих препаратов, различия в возрасте популяций исследования, а также культурные и социально-экономические факторы. В показаниях клинической практики, распространенность сексуальных расстройств была еще выше, чем в описанных клинических исследованиях, так как интимность природы этой проблемы часто приводит к нежеланию многих пациентов и/или врачей открыто обсуждать данную тему.

Хотя большинство исследований по сексуальным расстройствам были сфокусированы преимущественно на мужчинах [24], женщины с гипертензией тоже находятся в группе риска развития сексуальных расстройств. В соответствии с исследованием 1994 года, сексуально активные женщины в возрасте 60–80 лет, которые получали антигипертензивные препараты (атенолол, эналаприл или израдипин), отмечали сексуальные расстройства, которые проявлялись в виде затруднения получения оргазма, неадекватности вагинальной смазки и снижении либидо [10]. Однако в отсутствие контрольной группы женщин с гипертензией, которые не получали препараты, снижающие давление, довольно сложно точно оценить эффект антигипертензивных препаратов на сексуальную функцию.

Влияние сексуальных расстройств на качество жизни и комплаенс терапии

Сексуальные расстройства, связанные с антигипертензивными препаратами, могут влиять на то, как пациенты будут соблюдать назначенную терапию, а также приводить к ухудшению качества жизни [6–8]. Сексуальные расстройства являются важной причиной, по которой пациенты перестают принимать гипотензивные препараты, что подтверждено результатами исследования Медицинского Исследовательского совета (MRC) на 17 354 пациентов с гипертензи-

ей, исследованных в течение 5,5 года [25]. В этом исследовании предварительный выход пациентов в связи с импотенцией оказался значительно выше у тех, кто получал либо тиазидные диуретики ($p < 0,001$), либо β -блокаторы ($p < 0,001$), чем среди получающих плацебо (12,6% и 6,3%, по сравнению с 1,3% на 1000 пациенто-лет соответственно). Однако надо отметить, что исследование MRC было заслеплено только для одной стороны (пациентов), поэтому результаты необходимо учитывать с осторожностью.

Сексуальные расстройства, связанные с антигипертензивной терапией, также могут влиять на качество жизни пациентов с гипертензией, особенно тех ее сторон, которые касаются эректильной функции [4, 26]. В 1982 г. Jachuk с коллегами [27] сообщили о связи сексуальных расстройств с нарушением качества жизни пациентов с гипертензией, которые первично получали диуретики, β -блокаторы или метилдопа (последний препарат уже обычно не используется в виде антигипертензивной терапии в связи с высокой частотой побочных эффектов). Приблизительно 78% пациентов, у которых наблюдалось значительное ухудшение качества жизни (в соответствии с данными супружеской пары), имели уменьшение или отсутствие сексуального интереса. В то же время, только у 38% пациентов с незначительным снижением качества жизни ухудшалась сексуальная функция. Необходимо отметить, однако, что не во всех исследованиях установлена связь между антигипертензивной терапией и сексуальными расстройствами, а в одном обзоре шести рандомизированных исследований было выявлено, что краткосрочное назначение антигипертензивных препаратов было обусловлено повышением частоты развития импотенции со слов пациентов, что не отличалось от группы плацебо [23]. Позже, в мультицентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании по антигипертензивным вмешательствам и ведению больных (ТАИМ) [28] у пациентов с легкой степенью гипертензии было установлено, что низкодозовая антигипертензивная медикаментозная терапия (хлорталидоном или атенололом) скорее улучшала, чем ухудшала качество жизни.

Типы антигипертензивной терапии, связанные с сексуальными расстройствами

Несколько широко назначаемых антигипертензивных препаратов, включая диуретики, метилдопу, клонидин, гуанетидин и β -блокаторы (особенно неселективные) известны, как вызывающие или ухудшающие существующие сексу-

Таблица 2

Обзор сексуальных побочных эффектов, наблюдаемых во время терапии антигипертензивными препаратами некоторых классов

Препараты	Эректильная дисфункция	Снижение либидо	Нарушение эякуляции	Гинекомастия	Приапизм
Диуретики					
Тиазиды	+	+	+		
Спиронолактон	+	+		+	
Бета-блокаторы	?			+	
Антиадренергические центрального действия	+	+	+		
Антиадренергические периферического действия	+		+	+	+
Вазодилататоры	+				+
БКК			+	+	
Ингибиторы АПФ					
БРА					

БКК – блокаторы кальциевых каналов; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – антагонисты ангиотензина II. *J Hypertens Suppl.* 1988;6(4):S649–651 (31) и *Postgrad Med.* 1999;106(2):149–157 (36).

альные проблемы (табл. 2 и 3) [6, 29, 30]. Однако не все классы антигипертензивных препаратов имеют одинаковый риск в отношении сексуальных проблем, и некоторые классы гипотензивных препаратов связаны с более высокой распространенностью сексуальных расстройств, чем другие [6, 12]. По данным табл. 2, различия между разными классами антигипертензивных препаратов были замечены среди мужчин в отношении эректильной функции, снижения либидо, нарушения эякуляции, гинекомастии и приапизма. Заключение, касающееся связи между антигипертензивной терапией и сексуальными расстройствами, ограничено тем фактом, что несколько исследований, отмеченных в табл. 3 плохо контролировались и результаты формировались на основании опросников. Это является одним из факторов, которые мешают определить, является ли сексуальная дисфункция частью гипертонической болезни, или результатом приема антигипертензивных препаратов.

По сравнению с плацебо или другими классами антигипертензивных препаратов, более высокая распространенность мужских сексуальных расстройств наблюдалась в некоторых исследованиях по диуретикам, включающим спиронолактон, который угнетает связывание дигидротестостерона, и тиазидные диуретики (например, хлорталидон), а также по β -блокаторам (табл. 3) [9, 12, 19, 22, 31–33]. Бета-блокаторы (к примеру, атенолол и пропранолол) могут сильно влиять на сексуальную функцию через различные механизмы, включая снижение тонуса симпатической нервной системы, нарушение вазодилатации кавернозных тел, влияние на выработку лютеинизирующего гормона и тестостерона, и тенденцию вызывать седирование или депрессию, таким образом снижая либидо [12, 31]. Однако следует отметить, что влияние диуретиков и β -блокаторов на сексуальную функцию не всегда бывает пагубным. Так, несколько контролируемых исследований, включая TOMHS и комбинированный анализ шести рандомизированных, слепых, проспективных исследований, нашли незначительные или вообще не нашли данных, свидетельствующих в пользу высокого риска развития побочных эффектов, направленных на сексуальную функцию, у этих препаратов, чем у других гипотензивных средств [23, 34, 35]. Вариации дизайна исследований, включение контрольной плацебо-группы и характеристика популяции исследуемых пациентов являются факторами, которые затрудняют распознавание механизмов, связывающих сексуальные расстройства с гипертензией и препаратами для ее терапии.

Центрально действующие антиадренергические препараты, такие, как метилдопа и клонидин, также повышают риск развития мужской сексуальной дисфункции, возможно через уменьшение симпатического тонуса, как и через снижение либидо и эякуляции. Прямые вазодилататоры, включающие гидралазин и миноксидил, могут вызывать ЭД и приапизм, но это случается нечасто [36]. Существуют незначительные данные, которые свидетельствуют о том, что блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут вызывать ЭД. Импотенция, связанная с верапамилом была описана [37] и в нашем исследовании, БКК были вторыми после ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в своей связи с ЭД [11]. Более того, на фоне БКК наблюдалась гинекомастия и проблемы с эякуляцией [31, 38].

Влияние БРА на сексуальную дисфункцию у пациентов с гипертензией

Терапия БРА и ингибиторами АПФ в целом не связана с развитием сексуальных расстройств у пациентов с гипертензией (табл. 2 и 3) [6, 12, 31, 39], хотя в двух исследованиях,

основанных на опросниках, сообщали об относительно высокой частоте сексуальных расстройств у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [11, 22]. Как указано Rosen «...терапия гипертензии, направленная на ренин-ангиотензиновую систему, более часто связана с улучшениями показателей сексуальной дисфункции, чем другие типы лечения, и реже приводит к нарушению сексуальной функции [6]». Это утверждение подтверждается двумя исследованиями, сравнивающими β -блокаторы либо с ингибиторами АПФ, либо с БРА [12, 39]. В этих обоих исследованиях β -блокаторы вызывали хроническое ухудшение сексуальной активности, в то время как ингибиторы АПФ и БРА не имели такого долгосрочного эффекта – фактически, БРА улучшали сексуальную активность. К примеру, в двойном слепом, перекрестном исследовании, проведенном Fogari с коллегами [12], 160 гипертоников со вновь диагностированной гипертензией были рандомизированы на получение валсартана по 80 мг один раз в день или карведилола по 50 мг один раз в день в течение 16 нед. Сексуальную активность оценивали самостоятельно пациенты при помощи опросников, содержащих группы вопросов, касающихся интереса к сексу пациентов, трудностей в возникновении или поддержании эрекции, количества раз, которые пациент имел сексуальные отношения за последние 2 нед. Несмотря на схожие эффекты двух препаратов на АД, терапия валсартаном повышала сексуальную активность (8,3 эпизода/месяц половых контактов в начале и 10,2 в конце 16-й недели), в то время как терапия β -блокаторами значительно снизила сексуальную активность, по сравнению с начальным уровнем (с 8,2 до 3,7 эпизодов в месяц; $p < 0,01$) и по сравнению с БРА ($p < 0,01$) [12]. ЭД была жалобой 15 пациентов, получавших карведилол (13,5%) и одного пациента, получающего валсартан. Эти наблюдения служат для иллюстрации значительной разницы в эффектах β -блокаторов и БРА на сексуальную функцию (несмотря на схожую эффективность в отношении снижения АД), и предполагают, что валсартан имеет терапевтические преимущества в отношении качества жизни.

Более поздние данные, поддерживающие положительный эффект БРА на некоторые аспекты сексуальной функции, включая эректильную функцию, сексуальное удовлетворение, и частоту сексуальной активности, а также на качество жизни пациентов, представлены в открытом исследовании Listerri с коллегами [11], в которое включали пациентов с гипертензией в возрасте 30–65 лет. В этом исследовании оценивали влияние БРА лозартана у пациентов с гипертензией либо с ($n=82$), либо без ($n=82$) диагноза сексуальной дисфункции, которых выбирали из клиник первой помощи. Сексуальные расстройства диагностировали при помощи хорошо воспринимаемого, самооценочного опросника, повторно оцененного в независимом исследовании 60 дополнительных пациентов с гипертензией. Из 323 гипертоников мужчин и женщин в первичной популяции 82 мужчины с сексуальными расстройствами (распространенность 42,3%; 95% доверительный интервал 35,3–49,3; возраст 30–65 лет) получили 12 нед лозартан по 50 мг в день. Терапия БРА в течение 12 нед вызвала значительное и статистически достоверное повышение сексуальной удовлетворенности, с 7,3% пациентов в начале до 58,5% пациентов после терапии БРА ($p < 0,001$). Кроме того, этот препарат увеличил часть пациентов с высокой частотой сексуальной активности (40,5% по сравнению с 62,3%), улучшил качество жизни у 73% пациентов и уменьшил часть пациентов, которые отмечали ЭД (75,3% по сравнению с 11,8%). В общем, только 11,8% пациентов, получающих лечение лозартаном, не отметили улуч-

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 3

Обзор исследований, показывающих различия влияния различных антигипертензивных препаратов на сексуальную функцию у мужчин с гипертензией

Исследование	Дизайн	Антигипертензивный препарат	Пациенты с сексуальной дисфункцией*	
			Мужчины	Женщины
Vulpitt и Dollery, 1973 [45]	Исследование на основании опросников на 373 пациентах с ГТ	Диуретик	31,8%	
		Метилдопа+диуретик	35,7%	
		Бетанидин+диуретик	66,7%	
		Гуанетидин+диуретик	54,5%	
		Резерпин+диуретик	33,3%	
Hogan с соавт., 1980 [46]	Исследование СД на основании опросников на 861 мужчине с ГТ	Метилдопа+диуретик	9% ^a	
		Клонидин+ диуретик	13% ^a	
		Пропранолол+гидралазин+диуретик	15% ^a	
		Контроль (без ГТ, без терапии)	23% ^a	
		Контроль (без ГТ, без терапии)	4%	
Curb с соавт., 1985 [47]	Исследование СД на 5485 мужчинах с ГТ	Хлорталидон	5,1%	
		Спиронолактон	1,8%	
		Резерпин	5,6%	
		Метилдопа	5,5%	
		Гидралазин	1,2%	
		Гуанетидин	10,8%	
		Другие	2,3%	
Scharf and Mayleben, 1989 [48]	Р, П, по СФ на 12 мужчинах с ГТ	ГХТ	67%	
		Празозин	42%	
Wassertheil-Smoller с соавт., 1991 [28]	Р, ПК, МЦ 6-месячное исследование ЭД на 697 пациентах с ГТ	Хлорталидон	28% ^b	
		Атенолол	11%	
		Плацебо	3%	
Chang с соавт., 1991 [49]	Р, ПК 2-месячное исследование СД на 176 мужчинах с ГТ	Тиазидный диуретик	14%	
		Плацебо	5%	
Grimm с соавт., 1997 [19]	ДС, Р, ПК, 4-летнее исследование ЭД на 557 мужчинах с ГТ	Ацебутолол	24 мес	48 мес
		Амлодипин	9,2%	11,8%
		Хлорталидон	8,3%	15,0%
		Доксазозин	17,1% ^a	18,3%
		Эналаприл	5,6%	11,1%
		Плацебо	9,7%	14,1%
Fogari с соавт., 1998 [39]	ДС, Р, 16-недельное исследование СД на 90 мужчинах с ГТ без СД в анамнезе	Лизиноприл	3%	
		Атенолол	17,3% ^c	
Prisant с соавт., 1999 [23]	Анализ самообращаемости с СД 1251 мужчины и 661 женщины, включенных в 6 ДС, Р исследований	Эналаприл	2,9%	1,9%
		Амлодипин	3,9%	0,0%
		ГХТ	1,5%	0,0%
		Бисопролол	1,8%	0,6%
		Бисопролол+ГХТ	3,0%	0,0%
		Плацебо	2,1%	0,0%
Fogari с соавт., 2001 [12]	ДС, Р, П, 16-недельное исследование по СФ на 148 мужчинах с ГТ	Карведилол	13,5% ^d	
		Валсартан	0,9%	
		Плацебо	0,9%	
Burchardt с соавт., 2000 [22]	Исследование по ЭД на основании опросников на 476 пациентах с ГТ	Тиазидные диуретики	27,9%	
		Бета-блокаторы	31,7%	
		ИАПФ	26,9%	
		К ⁺ -сберегающие диуретики	23,1%	
		БКК	18,3%	
		Альфа-блокаторы	13,5%	
		БРА	8,7%	
		Петлевые диуретики	5,8%	
		Прямые вазодилататоры	2,9%	
		Llisteri с соавт., 2001 [11]	Исследование по СД на основании опросников, проспективное, 12-недельное, на 82 мужчинах с ГТ	ИАПФ
БКК	19,5%			
Бета-блокаторы	15,9%			
Диуретики	13,4%			
Другие	61,1%			
Альфа-блокаторы	2,4%			
БРА	2,4%			

ГТ – гипертензия; СД – сексуальная дисфункция; Р – рандомизированное; П – перекрестное; СФ – сексуальная функция; ПК – плацебо-контролируемое; МЦ-мультицентровое; ЭД – эректильная дисфункция; ДС – двойное слепое; ГХТ – гидрохлортиазид; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК – блокаторы кальциевых каналов; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II;

*включает одно из следующего: достижение или поддержание эрекции, нарушение эякуляции, снижение либидо, снижение сексуальной активности, нарушение оргазма; ^a p<0,05 по сравнению с плацебо или контролем; ^b p=0,009 по сравнению с плацебо; ^c p<0,05 по сравнению с лизиноприлом; ^d p<0,001 по сравнению с валсартаном.

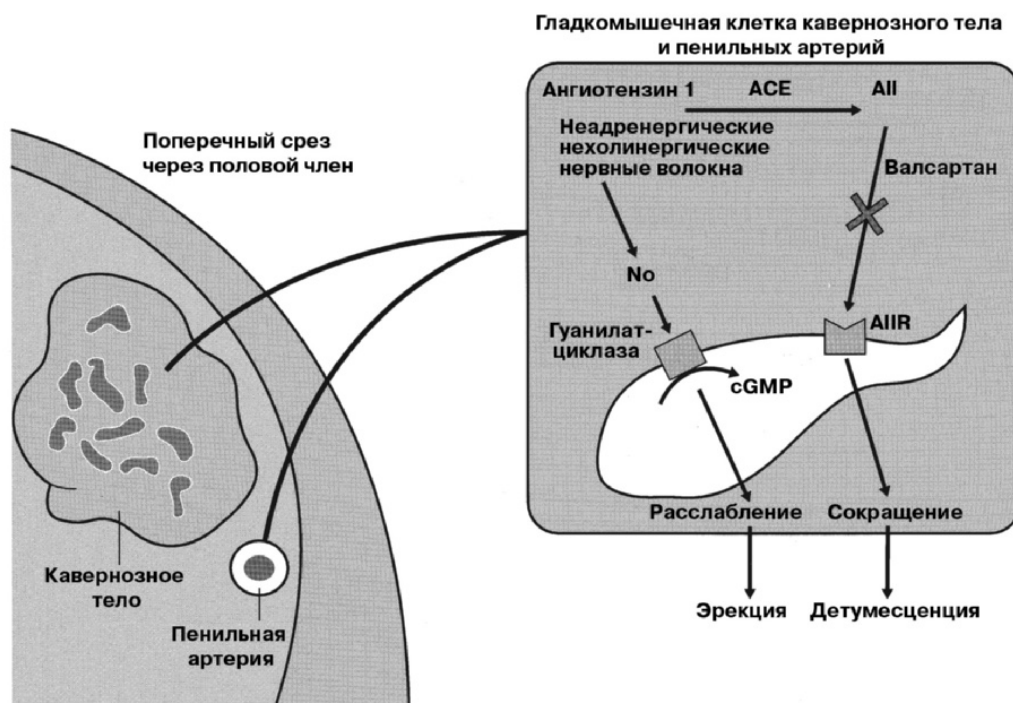


Рис. 2. Схема отображает возможную роль ангиотензина II (AII) как регулятора пенильной эрекции через контрактильное влияние на гладкомышечные клетки кавернозных тел и сосудов. Блокируя эффект AII, блокатор рецепторов AII валсартан вызывает дозозависимое повышение кавернозного давления и релаксацию гладкомышечных волокон, и, таким образом, развитие эрекции. Валсартан может, таким образом, потенциально являться новым терапевтическим подходом для профилактики и/или коррекции ЭД у пациентов с гипертензией.

ACE – ангиотензин-превращающий фермент; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; AIIР – антагонист рецепторов ангиотензина II; NO – оксид азота

шения сексуальной функции. В контрольной группе пациентов с гипертензией и без сексуальных расстройств БРА вызвали достаточное снижение АД без достоверных изменений эректильной функции, сексуальной удовлетворенности, частоты сексуальной активности или ухудшения качества жизни ($p > 0,05$). Изменения в показателях сексуальной функции не были связаны с возрастом, длительностью гипертензии, уровнем образования, семейного состояния, уровня АД или типов антигипертензивных препаратов, используемых до данного исследования.

Потенциально положительный эффект БРА на сексуальную функцию у пациентов с гипертензией сочетается с их прекрасной переносимостью и профилем побочных эффектов, наблюдаемыми как в краткосрочных, так и в долгосрочных исследованиях с участием мужчин-гипертоников [40, 41]. БРА хорошо переносят такие пациенты, о чем свидетельствуют одинаковые показатели побочных эффектов в группе лиц, получающих БРА, и в группе плацебо [40]. Это может иметь значительное влияние на то, будет ли пациент продолжать лечение или не будет, утверждение, подтвержденное результатами недавно проведенного исследования, которые свидетельствуют, что процент пациентов, продолжающих первичную терапию БРА, был выше, чем для ингибиторов АПФ, БКК, диуретиков и β -блокаторов [42].

Все вместе эти исследования выявили, что такие БРА, как, например, валсартан, могут предложить терапевтическое решение профилактики и/или коррекции ЭД у пациентов с гипертензией. Положительные эффекты БРА на сексуальную функцию могут быть обусловлены частично их возможностью

блокировать ангиотензин II, который, по последним данным, является мощным медиатором эректильной функции [42]. Кроме того БРА также могут проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое положительное действие на центральную нервную систему. Существует утверждение, подтвержденное недавно изученными данными, что лозартан, но не гидрохлортиазид, улучшает когнитивную функцию у пожилых пациентов с гипертензией [43].

Роль ангиотензина II как медиатора ЭД

Так как физиология эрекции является сложным, нейрососудистым процессом, регулируемым физиологическими и гормональными факторами [30], тонус гладкомышечных волокон кавернозных тел и сосудов, а также сократимость играют ключевую роль в модуляции пенильного кровотока, и, таким образом, в процессе эрекции. Эрекция происходит благодаря расслаблению гладкомышечных волокон кавернозных тел и сосудов, медиатором чего является азота оксид, что приводит к повышенному притоку крови в полость синусов (рис. 2) [30]. Азота оксид, который высвобождается из эндотелия и неадренергических, нехолинергических кавернозных нервов во время сексуальной стимуляции, является основным медиатором эрекции, хотя вазоактивный пептид и простагландины также могут быть вовлечены [30, 36].

Последние данные свидетельствуют, что ангиотензин II может играть важную роль в детумесценции, и, возможно, в ЭД [13, 44]. Ангиотензин II был найден в человеческих кавернозных телах (первично, в эндотелиальных клетках, выстилающих кровеносные сосуды и гладкомышечные пучки в кавер-

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

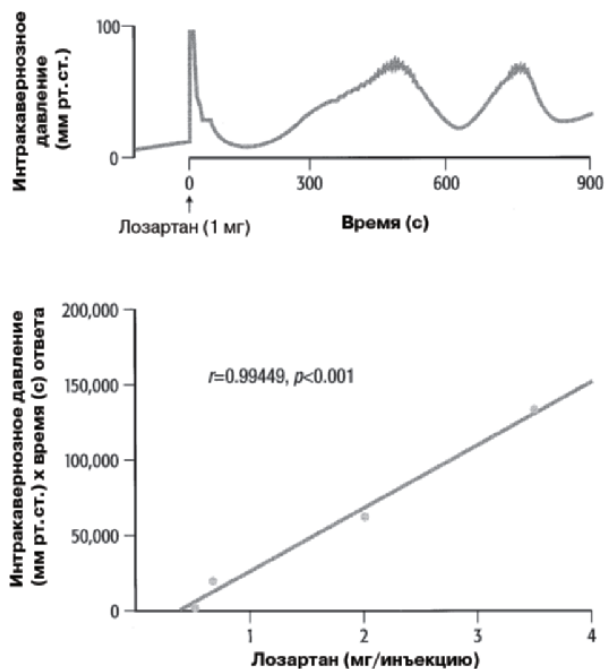


Рис. 3. Введение 1 мг лозартана (является 1/30 дозы, вызывающей снижение АД на 10%) в экспериментальной модели пенильной эрекции вызывает мгновенное увеличение интракавернозного давления, за которым следуют множественные волны повышения давления. Повышение интракавернозного давления было достоверно связано с дозой лозартана ($p < 0,001$). J Urol. 1997;157(5):1920–1925 [13]

нозных телах), где его концентрация в ткани в 200 раз выше, чем в плазме и в 10 раз выше, чем в аорте или мезентериальных сосудах [13]. Выделенная кавернозная ткань у пациентов, которым устанавливали пенильные протезы, синтезирует (преимущественно через местный эндотелиальный АПФ) и спонтанно секретирует ангиотензин II. Местный АП может таким образом регулировать тонус гладкомышечной ткани паракринно через продукцию ангиотензина II, который в свою очередь стимулирует сокращение гладкомышечных волокон кавернозных тел и сосудов через рецепторы ангиотензина II. Это уменьшает артериальный кровоток через пенильные артерии и открывает венозные сплетения, таким образом, позволяя половому члену вернуться в расслабленное состояние. Этот механизм согласуется с результатами недавних исследований, свидетельствующими, что генотип DD гена АПФ (полиморфизм делеций в гене АПФ с высокими уровнями циркулирующего и тканевого АПФ) может представлять серьезный фактор риска васкулогенной ЭД [44].

Возможное вовлечение ангиотензина II в регуляторный процесс эректильной функции проиллюстрировано результатами исследования Kifor и соавторов [13], которые брали во внимание модель эрекции на собаках. Интракавернозное введение ангиотензина II прекращало спонтанные эрекции у собак под анестезией, эффект, похожий на полученный при введении эпинефрина. Применение БРА в той же модели приводило к дозозависимому повышению кавернозного давления и расслаблению гладкомышечных волокон, таким образом, к развитию эрекции (рис. 3). Эти интересные исследования предполагают, что ангиотензин II может быть важным медиатором эректильной функции и дают механистическое объяснение улучшения эректильной функции, как и удов-

летворенности и частоты сексуальной активности, наблюдаемого в клинических исследованиях на мужчинах с гипертензией и сексуальными расстройствами [11].

Заключение

Частота сексуальных расстройств у пациентов с гипертензией может не только негативно влиять на то, будет ли пациент продолжать терапию, или нет, но также может значительно ухудшить качество жизни. Таким образом, важным для практикующих врачей является остерегаться широкого диапазона побочных эффектов на сексуальную функцию, вызываемых антигипертензивными препаратами, а также быть готовым обсуждать возможное возникновение этих реакций с пациентами.

Практикующие врачи должны при выборе антигипертензивной терапии выбирать препараты с минимально возможным отрицательным действием на сексуальную функцию, чтобы достичь оптимального баланса между антигипертензивной эффективностью и качеством жизни. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют, что БРА, особенно валсартан, могут являться хорошим вариантом для предотвращения или коррекции ЭД у пациентов с гипертензией. БРА показали положительное влияние на несколько аспектов сексуальной функции и улучшение качества жизни, что, возможно, связано с блокированием влияния ангиотензина II, в процессе пенильной дегумесценции.

ЛИТЕРАТУРА

- Burt VL, Shelton P, Rocella E. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 1995;25:305–313.
- Swanson-Fisher RW, Clover K. Compliance in the treatment of hypertension. A need for action. *Am J Hypertens*. 1995;8: 82S–88S.
- Nelson EC, Stason WB, Neutra RR, et al. Identification of the noncompliant hypertensive patient. *Prev Med*. 1980;3: 504–517.
- Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986; 314:1657–1664.
- Flack JM, Novikov SV, Ferrario CM. Benefits of adherence to anti-hypertensive drug therapy. *Eur Heart J*. 1996;17(suppl A):16–20.
- Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl*. 1997; 1:47–51.
- Weinberger MH. Lowering blood pressure in patients without affecting quality of life. *Am J Med*. 1989; 86(1B):94–97.
- Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, et al. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1994;154:730–736.
- Croog SH, Levine S, Sudilovsky A, et al. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. *Arch Intern Med*. 1988;148(4):788–794.
- Leiblum SR, Baume RM, Croog SH. The sexual functioning of elderly hypertensive women. *J Sex Marital Ther*. 1994; 20:250–270.
- Llisteri JL, Vidal JVL, Aznar Vincente JA, et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci*. 2001;321(5):336–341.
- Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens*. 2001;14:27–31.
- Kifor I, Williams GH, Vickers MA, et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile dysfunction. I. Angiotensin peptide content, secretion, and effects in the corpus cavernosum. *J Urol*. 1997;157(5): 1920–1925.
- Jensen J, Lendorf A, Stimpel H, et al. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *Am J Hypertens*. 1999;12(3):271–275.
- Riley AJ, Steiner JA, Cooper R, et al. The prevalence of sexual dysfunction in male and female hypertensive patients. *Sex Marital Ther*. 1967;2:131–138.
- Bulpitt CJ, Dollery CT, Carne S. Changes in symptoms in hypertensive patients after referral to hospital clinic. *Br Heart J*. 1976;38:121–128.
- Bauer GE, Hunyor SN, Baker J, et al. Side effects of antihypertensive treatment: a placebo-controlled study.

- Clin Sci Mol Med. 1978;55:341S–344S.
18. Bauer GE, Baker J, Hunyor SN, et al. Clinical side effects during antihypertensive therapy: a placebo-controlled, doubleblind study. *Postgrad Med Comm [special report]*. 1981;49–54.
 19. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study. Hypertension*. 1997;29(1 pt 1):8–14.
 20. Levy PJ, Yunis C, Owen J, et al. Inhibition of platelet aggregability by losartan in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2000;86(11):1188–1192.
 21. Toblli JE, Stella I, Insera F, et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 pt 1):686–692.
 22. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol*. 2000; 164(4): 1188–1191.
 23. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo, or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens*. 1999;1(1): 22–26.
 24. Lewis C, Duncan LE, Ballance DI, et al. Is sexual dysfunction in hypertensive women uncommon or understudied? *Am J Hypertens*. 1998;11(6 pt 1):733–735.
 25. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J*. 1985;291:97–104.
 26. Williams GH. Quality of life and its impact on hypertensive patients. *Am J Med*. 1987;82(1):98–105.
 27. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, et al. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract*. 1982;32:103–105.
 28. Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Oberman A, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med*. 1991;114(8):613–620.
 29. Bansal S. Sexual dysfunction in hypertensive men. A critical review of the literature. *Hypertension*. 1988;12:1–10.
 30. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;342: 1802–1813.
 31. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, et al. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens Suppl*. 1988;6(4):S649–S651.
 32. Muller SC, el-Damanhoury H, Ruth J, et al. Hypertension and impotence. *Eur Urol*. 1991;19(1):29–34.
 33. Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study. *Ann Pharmacotherapy*. 1993;27:1329.
 34. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. *JAMA*. 1995;270:713–724.
 35. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A, et al. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav*. 1994;23(2):135–152.
 36. Kochar MS, Mazur LI, Patel A. What is causing your patient's sexual dysfunction? Uncovering a connection with hypertension and antihypertensive therapy. *Postgrad Med*. 1999;106(2): 149–152, 155–157.
 37. Fogelman J. Verapamil caused depression, confusion, and impotence. *Am J Psychiatry*. 1988;145(3):380.
 38. Tanner LA, Bosco LA. Gynecomastia associated with calcium channel blocker therapy. *Arch Intern Med*. 1988;148: 379–380.
 39. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens*. 1998;11(10):1244–1247.
 40. Benedict CR. Safe and effective management of hypertension with fixed-dose combination therapy: focus on losartan plus hydrochlorothiazide. *Intl J Clin Pract*. 2000;54:48–54.
 41. Moore MA, Edelman JM, Gazdick LP, et al. Choice of initial antihypertensive medication may influence the extent to which patients stay on therapy: a community-based study of the tolerability and effectiveness of a losartan-based regimen versus usual care. *High Blood Press*. 1998;7:156–157.
 42. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther*. 1998;20: 671–681.
 43. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 1999;12(11 pt 1):1130–1134.
 44. Park JK, Kim W, Kim SW, et al. Gene-polymorphisms of angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase in patients with erectile dysfunction. *Intl J Impot Res*. 1999;11:273–276.
 45. Bulpitt CJ, Dollery CT. Side effects of hypotensive agents evaluated by a self-administered questionnaire. *Br Med J*. 1973;3:485–490.
 46. Hogan MJ, Wallin JD, Baer RM. Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction. *Psychosomatics*. 1980;21:234–237.
 47. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP, et al. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. *JAMA*. 1985;253:3263–3268.
 48. Scharf MB, Mayleben DW. Comparative effects of prazosin and hydrochlorothiazide on sexual function in hypertensive men. *Am J Med*. 1989;86(1B):110–112.
 49. Chang SW, Fine R, Siegel D, et al. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med*. 1991; 151(12):2402–2408.