

# Блокаторы бета-адренорецепторов и эректильная дисфункция

Е.Г. НЕСУКАЙ, д. мед. н., профессор

/ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев/

## Резюме

### Блокаторы бета-адренорецепторов та еректильна дисфункція

О.Г. Несукай

У статті розглядаються дані щодо поширеності еректильної дисфункції серед пацієнтів підвищеного серцево-судинного ризику, основні фактори її появи та вплив терапії деякими антигіпертензивними препаратами на дану патологію. Наведені у статті дані ґрунтуються на сучасних міжнародних нормативних документах та даних проведених клінічних досліджень.

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

## Summary

### Beta-blockers and Erectile Dysfunction

E.G. Nesukay

The article presents data on the prevalence of erectile dysfunction in patients with high cardiovascular risk, specifies main factors of its development, and analyzes the effects of therapeutic courses by certain antihypertensive drugs on erectile dysfunction.

The article is based on evidence data, international regulatory documents, and data of clinical trials.

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

Под эректильной дисфункцией (ЭД) понимают отсутствие способности достигать и поддерживать адекватную эрекцию полового члена, необходимую для успешного осуществления полового акта. По результатам крупного рандомизированного Массачусетского исследования, посвященного проблемам старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study – MMAS, 1994), распространенность ЭД среди мужчин в возрасте от 40 до 70 лет составляет 52%, к 70 годам – достигает 70% [7].

ЭД возникает вследствие ряда различных причин, среди которых сосудистые составляют около 70%. Основными факторами риска появления ЭД помимо возраста являются сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, прием лекарственных препаратов и алкоголя. Факторы риска ишемической болезни сердца (ИБС) – артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного обмена, курение, сахарный диабет – также являются доказанными факторами риска развития ЭД (рис. 1). Среди больных с АГ частота выявления ЭД составляет 15%.

В большинстве случаев ЭД является следствием атеросклеротического поражения сосудистой системы и обусловлена эндотелиальной дисфункцией. Уже на ранних стадиях развития атеросклеротического процесса повреждение эндотелия приводит к нарушению синтеза/выделения NO и других вазодилатирующих субстратов, повышению проницаемости эндотелия для липидов и увеличению толщины эндотелия, что обуславливает адгезию нейтрофилов и моноцитов к его поверхности, что приводит к потере эндотелий-зависимой вазодилатации. Возникновению ЭД в значительной мере способствует усиление свободнорадикальных процессов и перекисного окисления в тканях полового члена [8].

Возникновение ЭД связывают с применением некоторых антигипертензивных препаратов, однако по влиянию на эректильную функцию разные группы и отдельные антигипертензивные препараты существенно отличаются.

Накопленные данные о том, что ЭД является достаточно распространенной среди больных АГ и ассоциирована с сердечно-сосудистыми осложнениями [10], в дальнейшем нашли отражением в новом пересмотре Европейских рекомендаций по лечению АГ (2009), где впервые появился раздел, посвященный артериальной гипертензии и эректильной дисфункции [1], в котором сказано: «Выявление и лечение ЭД улучшает устранение сердечно-сосудистых факторов риска. После начала терапии ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) пациенты более склонны принимать антигипертензивные препараты, вследствие чего контроль артериального давления (АД) улучшается. Более старые антигипертензивные средства (диуретики, блокаторы



**Рис. 1.** Факторы риска эректильной дисфункции (ЭД) и ишемической болезни сердца (ИБС)

β-адренорецепторов [β-адреноблокаторы], препараты центрального действия оказывают негативное воздействие на эректильную функцию (ЭФ), в то время как более новые препараты имеют нейтральный или положительный эффект (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина, небиволол)».

В 2011 году на сайте Европейского общества по борьбе с АГ появилось обновленное информационное письмо «Сексуальная дисфункция и гипертония» [2]. В данном документе еще раз подтверждена точка зрения ведущих кардиологов Европы о том, что из всех β-адреноблокаторов только небиволол не имеет негативного влияния на ЭФ. «Результаты соответствующих исследований предполагают классификацию антигипертензивных средств на: препараты, негативно воздействующие на ЭФ, куда относятся препараты центрального действия, диуретики и β-адреноблокаторы, **ЕДИНСТВЕННЫМ ВОЗМОЖНЫМ ИСКЛЮЧЕНИЕМ ЯВЛЯЕТСЯ НЕБИВОЛОЛ**: препараты с нейтральным действием – ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и препараты, которые вероятно улучшают ЭФ – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АIIА)». При этом в базисной версии данного документа (2007) содержится важный клинический подход: «Перевод больных на АIIА или специфический β-адреноблокатор (небиволол) может способствовать реверсии ЭД у пациентов с АГ, которые принимают другие классы антигипертензивных средств» [3]. Данная публикация посвящена анализу исследований, которые позволили экспертам в области АГ и ЭД прийти к подобному единогласному заключению.

В 2005 году американские авторы опубликовали одну из первых работ, в которой было показано, что небиволол, как и лозартан, не оказывает негативного влияния на ЭФ [9].

Следующее клинически значимое исследование, посвященное вопросу улучшения ЭФ у пациентов с АГ при переводе пациентов с приема классических кардиоселективных β-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, бисопролол) на небиволол появилось в 2006 году [6]. В нем было установлено:

- перевод больных с классических β-адреноблокаторов на небиволол не изменил эффективность контроля уровня АД;
- международный индекс ЭФ при переводе на небиволол вырос на 28,3% (в абсолютных цифрах – 17,22 балла до лечения небивололом и 22,09 балла после перевода пациентов на небиволол);
- среднее количество половых актов в месяц до и после назначения небиволола возросло почти в 2 раза (точное значение – 1,87).

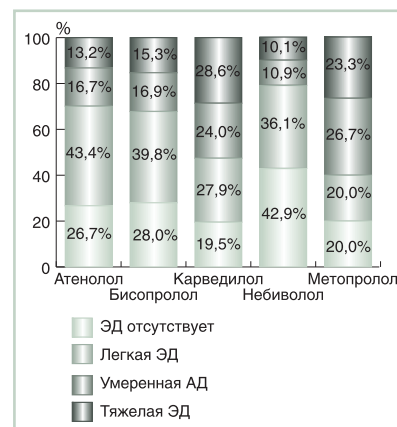
**Таблица.** Влияние блокаторов β-адренорецепторов на различные аспекты половой функции

Показатель	Все пациенты	Атенолол	Бисопролол	Карведиол	Небиволол	Метопролол	p
n (%)	1007 (100%)	281 (27,9%)	261 (25,9%)	154 (15,3%)	238 (23,6%)	30 (3,0%)	
Эректильная функция	21,0 (14,0–26,0)	21,0 (15,0–26,0)	22,0 (14,0–26,0)	16,0 (9,0–23,0)	25,0 (18,0–28,0)	15,5 (5,25–23,25)	<0,01
Оргазмическая функция	9,0 (5,0–10,0)	8,0 (5,0–10,0)	9,0 (6,0–10,0)	7,0 (3,0–10,0)	10,0 (7,0–10,0)	9,0 (2,0–10,0)	<0,01
Сексуальное желание	6,0 (5,0–8,0)	6,0 (5,0–8,0)	6,0 (5,0–8,0)	5,0 (4,0–7,0)	7,0 (6,0–8,0)	5,5 (4,0–8,0)	<0,01
Удовлетворение от половых контактов	10,0 (7,0–12,0)	10,0 (7,0–11,0)	10,0 (7,0–12,0)	8,0 (3,0–10,0)	11,0 (9,0–13,0)	10,0 (3,25–11,0)	<0,01
Общее удовлетворение	7,0 (5,0–8,0)	6,0 (4,0–8,0)	7,0 (5,0–8,0)	6,0 (4,0–8,0)	8,0 (6,0–8,0)	6,0 (6,0–8,0)	<0,01

Важным этапом в изучении данной проблемы явилось исследование NOED [4], в котором удалось установить, что в течение 12 недель терапии метопролола сукцинатом происходит снижение международного индекса ЭФ на 0,92 балла, терапия небивололом повышает величину этого показателя на 0,13 балла. При этом процент больных, которые были очень довольны эффективностью терапии, составил 45,8% в группе небиволола по сравнению с 29,2% в группе метопролола. Важно отметить, что данные различия между препаратами были получены при совершенно сопоставимых уровнях снижения АД.

Наиболее крупным исследованием, посвященным влиянию различных β-адреноблокаторов на ЭФ у пациентов высокого риска, является исследование DELTA [5], основанное на результатах лечения 1242 больных с вторичной АГ в возрасте старше 18 лет, ведущих активную половую жизнь и получавших терапию различными β-адреноблокаторами как минимум в течение последних 6 месяцев. В нем приняли участие 128 врачей амбулаторной практики. Окончательному анализу были подвергнуты результаты, полученные у 1007 пациентов, полностью соответствовавших критериям включения и исключения из исследования. Влияние различных β-адреноблокаторов на главные аспекты половой функции представлены в таблице.

В целом распространенность ЭД в исследовании DELTA у больных высокого риска на фоне приема различных β-адреноблокаторов составила 71% (средний возраст пациентов – 57,9 года), что существенно превышает



**Рис. 2.** Распространенность легкой, умеренной и тяжелой эректильной дисфункции (ЭД) на фоне терапии различными блокаторами β-адренорецепторов

шает среднестатистический показатель у пациентов с АГ. Наиболее часто ЭД наблюдалась на фоне терапии неселективным  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом и реже всего – на фоне приема высокоселективного NO-модулирующего препарата небиволол.

В данных, представленных на рисунке 2, отображено наличие (или отсутствие) ЭД различной степени тяжести на фоне терапии шестью различными  $\beta$ -адреноблокаторами рассматриваемого класса. Обращает на себя внимание тот факт, что по распространенности ЭД (с учетом степени тяжести) бисопролол не имел существенных отличий от атенолола.

Представленные результаты имеют четкое патогенетическое основание и свидетельствуют о недостаточном внимании, которое уделяется в повседневной практике правильному выбору  $\beta$ -адреноблокатора в лечении кардиологических больных, для которых адекватная сексуальная активность является важным показателем качества жизни.

Еще одна «точка» в дискуссии о возможном влиянии  $\beta$ -адреноблокаторов на ЭФ поставлена в статье «Блокаторы бета-адренорецепторов при артериальной гипертензии» [11], размещенной в электронном журнале Совета по кардиологической практике Европейского общества кардиологов в 2010 году. В публикации рассмотрены различные аспекты клинического использования пяти  $\beta$ -адреноблокаторов данного класса (пропранолол, метопролол, бисопролол, карведилол и небиволол), представлена классификация препаратов данного класса на 3 поколения:

- первое поколение – неселективные (пропранолол, соталол и др.);
- второе поколение –  $\beta_1$ -селективные («кардиоселективные») (метопролол, бисопролол, атенолол и др.);
- третье поколение – препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол).

При этом отмечено, что  $\beta$ -адреноблокаторы III поколения (карведилол и небиволол) имеют значительные отличия от препаратов I и II поколения, а именно – не имеют отрицательных метаболических эффектов. В целом большинство всех побочных реакций зарегистрированы на фоне применения препаратов I и II поколений, а не на фоне использования  $\beta$ -адреноблокаторов III поколения. По данным сравнительного анализа пяти наиболее часто используемых в клинической практике представителей данного класса лекарственных средств только небиволол рассматривается как препарат, не имеющий среди побочных реакций ЭД.

## Выводы

Гипертоническая болезнь и другие сердечно-сосудистые факторы риска повышают риск развития эректильной дисфункции, что обуславливает важность ее выявления и лечения.

В современных международных нормативных документах по ведению пациентов с артериальной гипертензией небиволол является единственным представителем класса  $\beta$ -адреноблокаторов, который оказывает нейтральный или положительный эффект на эректильную дисфункцию, при этом сегодня нет никакой доказательной базы относительно того, что подобный уровень безопасности присущ любому другому  $\beta$ -адреноблокатору.

## Литература

1. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertension*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
2. European Society of Hypertension scientific newsletter: Update on hypertension management // *Sexual dysfunction in hypertension*. Revised version. – 2011. – Vol. 12, №32.
3. European Society of Hypertension scientific newsletter: Update on hypertension management // *Hypertension and sexual dysfunction*. – 2007. – Vol. 8, №32.
4. Brixius K., Middeke M., Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34 (4). – P. 327–331.
5. Cordero A., Bertomeu-Martinez V., Mazon P. et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents // *Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 15–22.
6. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from  $\beta$ -blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients // *Asian J. Androl.* – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 177–182.
7. Feldman H.A., Johannes C.B., Derby C.A. et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study // *Prevent. Med.* – 2000. – Vol. 30. – P. 328–338.
8. Kloner R.A., Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis // *Curr. Athewscler. Rep.* – 2002. – Vol. 4. – P. 397–401.
9. van Bortel L.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of Life and Antihypertensive Effect With Nebivolol and Losartan // *AJH*. – 2005. – Vol. 18. – P. 1060–1066.
10. Manolis A., Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2074–2084.
11. Stoschitzky K. Betablockers in hypertension: acquiring a balanced view // *ESC e-journal of cardiology practice*. – 2010. – Vol. 18, №33.