

УДК 615.22:615.256.4.

О. М. БАРНА

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Оновлення документу Європейського товариства з артеріальної гіпертензії щодо артеріальної гіпертензії та еректильної дисфункції 2020 року

Резюме

Гіпертонічна хвороба давно перестала бути хворобою виключно людей похилого віку, все частіше вона вражає молодих і осіб середнього віку. Тому при призначенні терапії слід враховувати всі ймовірні її ускладнення. Особливо це стосується гіпотензивного лікування чоловіків, оскільки, як свідчать доказові дані, деякі групи препаратів для лікування артеріальної гіпертензії негативно впливають на еректильну функцію. Це призводить до значного зниження якості життя та прихильності пацієнта до лікування. Небіволол має вазодилатативні властивості і сприяє підвищенню вивільнення оксиду азоту та його біодоступності. Експериментально доведено, що небіволол, приводячи до підвищення ендотеліального оксиду азоту, здатен сприяти ендотеліалізалежній релаксації кавернозних тіл статевого члена. Такі позитивні ефекти не виявлені в дослідженнях з іншими бета-блокаторами (метопролол, атенолол), що робить небіволол препаратом вибору для лікування пацієнтів молодого/середнього віку, адже він не лише не чинить негативного впливу на статеву функцію, а й здатен її покращити.

Ключові слова: еректильна дисфункція, бета-блокатори, оксид азоту

Артеріальна гіпертензія (АГ) продовжує займати перші місця серед причин втрати працездатності населення в усьому світі й в Україні зокрема, її наслідки призводять до високого рівня смертності та інвалідизації. Поєднання артеріальної гіпертензії з іншими серцево-судинними захворюваннями, а також із хворобами інших органів та систем (цукровий діабет), призводять до таких тяжких станів як гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу тощо.

Артеріальна гіпертензія з плином часу «молодшає», на сьогодні вона вже не вважається хворобою людей поважного віку, оскільки досить часто вражає людей молодих та середнього віку. Такі пацієнти повинні отримувати відповідне лікування, щоб запобігти розвитку ускладнень, супутніх захворювань та зменшити вірогідність розвитку побічних ефектів від терапії.

Як відомо, поняття «здоров'я» ВООЗ визначило як стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не лише відсутність хвороби і фізичних дефектів. Це означає, що мало лише взяти під контроль захворювання, потрібно ще й слідкувати за впливом лікування на загальний стан організму, щоб не допустити ситуації, коли лікування спричиняє значні побічні ефекти, які впливають на якість життя. Зокрема, необхідно пам'ятати, що невід'ємною частиною життя пацієнтів є сексуальна активність, адже її якість значною мірою впливає як на психічне здоров'я, так і на фізіологічний стан організму людини. Захворювання серцево-судинної системи і порушення статевої функції мають декілька спільних рис та одні й ті ж самі фактори ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, куріння), а також однакові патогенетичні механізми розвитку – ендотеліальна дисфункція, запальний процес у судинах та атеросклеротичні зміни. Саме тому велика увага прикута до проблеми

лікування артеріальної гіпертензії та еректильної дисфункції, адже при правильно підбраному лікуванні можна покращити стан і серцево-судинної, і статевої систем. З цього приводу були представлені нові рекомендації, які були опубліковані в документі, створеному Робочою групою з сексуальної дисфункції та артеріальної гіпертензії Європейського товариства з артеріальної гіпертензії [1]. Ця робоча група впродовж останніх років дуже активно працювала для сприяння ознайомленню фахівців з АГ та лікарів, пов'язаних із лікуванням цієї патології, з проблемою еректильної дисфункції. Були оприлюднені численні лекції на національних та міжнародних заходах, створені статті, що відображають погляд товариства, інформаційні листи, рекомендації та книги, що стосуються проблеми еректильної дисфункції у пацієнтів з АГ.

У новому документі зазначено, що еректильна дисфункція передуює розвитку ішемічної хвороби. Гіпотеза про розмір артерії була запропонована як потенційне пояснення цього спостереження. Ця гіпотеза прагне пояснити різний прояв одного і того ж стану судин, виходячи з їх розмірів. Клінічні прояви атеросклеротичної та/або ендотеліальної хвороби в артеріях статевого члена можуть передувати відповідним проявам захворювання у великих артеріях (зокрема в артеріях серця). У пацієнтів з АГ, які отримують медикаментозну терапію, сексуальна дисфункція трапляється частіше, ніж у тих, хто не отримує лікування для зниження артеріального тиску. Це свідчить про негативний вплив антигіпертензивного лікування на еректильну функцію. Виникнення еректильної дисфункції, схоже, пов'язане з небажаним впливом антигіпертензивних препаратів саме на тканини статевого члена. Наявна на сьогодні інформація вказує на різноспрямований вплив антигіпертензивних препаратів на ерек-

тильну функцію, при цьому діуретики та бета-блокатори мають найгірший профіль безпеки, а блокатори рецепторів ангіотензину II та небіволол – найкращий.

Дотримання антигіпертензивної терапії

Очікується, що головними завданнями досліджень у галузі АГ у найближчі роки будуть поліпшення дотримання антигіпертензивної терапії та покращення показників контролю артеріального тиску. Погана прихильність до прийому лікарських засобів (ЛЗ) є, безсумнівно, комплексною та багатofакторною проблемою. Найважливішими факторами, які сприяють припиненню або поганому дотриманню терапії, є побічні ефекти ЛЗ (реальні чи суб'єктивні), що призводить до подальшого неадекватного контролю артеріального тиску (АТ). Еректильна дисфункція є одним із головних факторів, що призводять до нерегулярного прийому ЛЗ, аж до повної відмови від терапії.

Бета-блокатори: роль у лікуванні артеріальної гіпертензії

Численні клінічні дослідження та мета-аналізи демонструють, що бета-адреноблокатори значно знижують ризик інсульту, серцевої недостатності та головних серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, порівняно з плацебо. При порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами виявлено, що бета-адреноблокатори особливо корисні для лікування АГ у конкретних ситуаціях, наприклад, при супутній стенокардії, порушенні серцевого ритму, стані після гострого інфаркту міокарда, а також як альтернатива інгібіторам АПФ або БРА у хворих на АГ молодого віку та тих пацієнтів, які планують вагітність [2].

Бета-блокатори є неоднорідним класом препаратів. Останніми роками збільшилася частота використання вазодилататійних бета-блокаторів, таких як лабеталол, небіволол, целіпролол і карведилол, що пов'язано з їх високою ефективністю, додатковими терапевтичними ефектами та високим профілем безпеки. Дослідження застосування небівололу засвідчили, що він має більш виражений вплив на центральний АТ, жорсткість аорти, ендотеліальну дисфункцію тощо. Окрім цього, цей представник класу бета-блокаторів не має суттєвого впливу на ризик розвитку цукрового діабету та викликає менше побічних ефектів, ніж «класичні» бета-блокатори, включаючи менший вплив на показники сексуального здоров'я.

Еректильна дисфункція як предиктор серцево-судинних хвороб, можливості терапії

Еректильна дисфункція відіграє важливу роль у психологічному здоров'ї пацієнтів, безпосередньо впливаючи на їх самооцінку, впевненість у собі та настрої [3]. Пацієнти можуть мати депресивні розлади, а також відмовлятися від будь-якого лікування, якщо воно впливає на статеве здоров'я, наражаючи себе на небезпеку виникнення фатальних серцево-судинних подій.

Наявність гострого початку, переривчастий перебіг, нормальна ерекція вранці та наявність психосексуальних проблем в анамнезі вказують на психогенну еректильну дисфункцію. Органічна ж еректильна дисфункція характеризується поступовим виникненням, постійними симптомами та непослідовними профілями ранкової ерекції. Крім того, люди з серцево-судинними захворюваннями або факторами ризику, похилого віку або з порушеннями обміну речовин частіше страждають від органічної еректильної дисфункції.

Важливе клінічне значення має ще один аспект, а саме роль еректильної дисфункції як прогностичного маркера розвитку серцево-судинних захворювань [3]. Проспективні дослідження з тривалими термінами спостереження показали, що еректильна дисфункція пов'язана зі значно підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних подій [4–7]. Великий мета-аналіз (понад 92 000 пацієнтів) показав, що еректильна дисфункція пов'язана зі збільшенням ризику виникнення кардіоваскулярних подій, інфаркту міокарда, цереброваскулярних подій та інших причин смерті відповідно на 44 %, 62 %, 39 % та 25 % [8, 9].

Для лікування еректильної дисфункції застосовують консультації спеціалістів у вказаній галузі та модифікацію способу життя, однак більшість пацієнтів для боротьби із васкулогенною еректильною дисфункцією потребують фармакологічної терапії [3, 10–14]. Консультації спеціаліста мають надзвичайно важливе значення для покращення статевого життя, а отже, і якості життя пацієнтів із еректильною дисфункцією та серцево-судинними захворюваннями та/або факторами ризику. Консультування з питань порушення еректильної функції може бути довготривалим або короткочасним процесом і надається або відразу після гострої події, або як частина тривалого спостереження за пацієнтом. Основним препаратом терапії є інгібітор фосфодіестерази-5 (PDE-5), але в деяких випадках корекція антигіпертензивного лікування може мати певний позитивний вплив на еректильну функцію. Саме тому всі пацієнти, які мають в анамнезі артеріальну гіпертензію та отримують лікування з приводу еректильної дисфункції, повинні бути дообстежені для виявлення можливості корекції гіпотензивного лікування.

Кожен з п'яти основних класів антигіпертензивних засобів має свої особливості впливу на еректильну функцію. Традиційно вважають, що діуретики та бета-блокатори мають найгірший профіль впливу, а блокатори рецепторів до ангіотензину II та небіволол – найкращий (табл. 1). Однак є певні відмінності як між самими класами, так і всередині кожної окремої групи.

При вивченні впливу БРА II на еректильну функцію було відзначено, що валсартан, порівняно з карведилолом, має кращий вплив на цей показник. У той же час було визначено, що карведилол знижує сексуальну активність пацієнтів [15]. Подібні результати були отримані і в дослідженні, в якому порівнювали валсартан із ателололом. У цьому випадку бета-блокатор зменшував кількість статевих контактів і рівень загального тестостерону в крові, а застосування валсартану приводило до значного покращення статевої активності [15]. Серед подібних досліджень важливим з погляду впливу на еректильну функцію є порівняння ефектів лозартану та небівололу. Лозартан проявив себе як нейтральний стосовно сексуальної активності препарат, тоді як небіволол виявився єдиним препаратом із групи бета-блокаторів, що не має

Таблиця 1. Вплив різних класів та окремих представників антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію

Антигіпертензивні препарати	Ефект
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту	- / ↑
Блокатори рецепторів до ангіотензину II	- / ↑
Альфа-блокатори	- / ↑
Бета-блокатори	
Неселективні	↓↓
Селективні (окрім небіволулу)	↓ / -
Небіволол	↑
Блокатори кальцієвих каналів	-
Препарати центральної дії	↓↓
Діуретики	
Петльові	↓ / -
Калійзберігаючі	
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	↓
Не антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	-
Тіазидні/тіазидоподібні діуретики (крім індапаміду)	↓
Індапамід	- / ↑

негативного впливу на еректильну функцію [16]. Небіволол є бета-блокатором третього покоління, який має вазодилатаційні властивості та сприяє підвищенню вивільнення оксиду азоту та його біодоступності. Експериментальні дані доводять, що небіволулу, який приводить до підвищення рівня оксиду азоту, здатен сприяти ендотелійзалежній релаксації кавернозних тіл статевго члена. Варто зазначити, що такі позитивні ефекти не виявлені в дослідженнях з іншими бета-блокаторами (метопролол, атенолол) або блокаторами кальцієвих каналів (амлодипін). В той же час подібні результати фіксувалися в експериментах із блокаторами ренін-ангіотензинової системи – беназеприлолом та лозартамоном [17–23].

При порівнянні препаратів всередині групи кількома дослідженнями підтверджена перевага небіволулу над іншими бета-блокаторами з погляду позитивного впливу на еректильну функцію. У дослідженні, що включало в себе приблизно 1000 пацієнтів середнього та старшого віку з АГ, було доведено, що атенолол та бісопролол частіше асоціювалися з еректильною дисфункцією, тоді як у пацієнтів, які приймали небіволулу, виявлена найменша поширеність еректильної дисфункції. Слід зазначити, що пацієнти, які приймали небіволулу, мали вищі показники при опитуванні за анкетною, що визначає Міжнародний Індекс еректильної функції (IIEF), порівняно з пацієнтами, які приймали інші бета-блокатори: карведилол і метопролол були пов'язані з найвищим відсотком помірних або тяжких форм еректильної дисфункції [24].

Позитивний вплив небіволулу на еректильну функцію було продемонстровано також у декількох рандомізованих клінічних дослідженнях. Зокрема, в дослідженні MR NOED порівнювали небіволулу із метопрололом у пацієнтів із легкою гіпертензією. При оцінці результатів виявилось, що метопролол був пов'язаний зі згубним впливом на еректильну функцію, тоді як небіволулу не чинив на неї жодного негативного ефекту. Крім того, інші показники сек-

суальної активності (оргазм, сексуальне бажання, задоволення від статевого акту та загальне задоволення) значно покращились при застосуванні небіволулу, тоді як при використанні метопрололу залишалися незмінними [25].

Висновки

Оцінка статевої функції має бути частиною звичайної практики лікарів, які надають допомогу пацієнтам із АГ. Цей підхід дозволяє досягти значних і відчутних переваг у лікуванні як АГ, так і ЕД. Найважливішим першим кроком для лікаря є забезпечення відвертої розмови про сексуальну функцію та залучення до відкритого діалогу як пацієнта, так і його статевого партнера. При цьому пацієнт (пара) повинні бути поінформовані про масштаби проблеми та забезпечені ефективними і безпечними лікуваннями. Нарешті, слід розробити реалістичний план співпраці з парою з метою спільного прийняття рішень.

У лікуванні артеріальної гіпертензії особливе місце належить підбору препаратів для лікування, який має враховувати наявну супутню патологію або ймовірність її розвитку. При призначенні антигіпертензивних ліків слід обов'язково враховувати наявність у пацієнта еректильної дисфункції або передбачати її виникнення на фоні лікування АГ. Бета-блокатори є однією з груп препаратів, які широко застосовуються для контролю АГ, однак тільки представник третього покоління небіволулу не лише не має негативного впливу на еректильну функцію, а й сприяє її покращенню.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction / Margus Viigimaa, Charalambos Vlachopoulos, Michael Doumas [et al.] // Journal of Hypertension. – 2020. – No. 38 (7). – P. 1220–1234. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002382
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // European Heart Journal. – 2018. – No. 39. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Erectile dysfunction in the cardiovascular patient / C. Vlachopoulos, G. Jackson, C. Stefanadis, P. Montorsi // Eur. Heart J. – 2013. – No. 34. – P. 2034–2046.
- Erectile dysfunction and mortality / A. B. Araujo, T. G. Travison, P. Ganz [et al.] // J. Sex Med. – 2009. – No. 6. – P. 2445–2454.
- Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Impen Study / B. W. Schouten, A. M. Bohnen, J. L. Bosch [et al.] // Int. J. Impot. Res. – 2008. – No. 20. – P. 92–99.
- Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease / I. M. Thompson, C. M. Tangen, P. J. Goodman [et al.] // JAMA. – 2005. – No. 294. – P. 2996–3002.
- Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality: a prospective cohort study / E. Banks, G. Joshy, W. P. Abhayaratna [et al.] // PLoS Med. – 2013. – No. 10. – P. e1001372
- Dong J. Y. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies / J. Y. Dong, Y. H. Zhang, L. Q. Qin // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – No. 58. – P. 1378–1385.
- Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. V. Vlachopoulos, D. G. Terentes-Printzios, N. K. Ioakeimidis [et al.] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2013. – No. 6. – P. 99–109.
- Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus / G. Jackson, N. Boon, I. Eardley [et al.] // Int. J. Clin Pract. – 2010. – No. 64. – P. 848–857.

11. Montorsi P. Clinical significance of erectile dysfunction developing after acute coronary event: exception to the rule or confirmation of the artery size hypothesis? / P. Montorsi, P. M. Ravagnani, C. Vlachopoulos // *Asian J. Androl.* – 2015. – No. 17. – P. 21–25.
12. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease / A. Nehra, G. Jackson, M. Miner [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2012. – No. 87. – P. 766–778.
13. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient / P. Montorsi, P.M. Ravagnani, S. Galli [et al.] // *Eur. Urol.* – 2006. – No. 50. – P. 721–731.
14. Vlachopoulos C. Biomarkers, erectile dysfunction, and cardiovascular risk prediction: the latest of an evolving concept / C. Vlachopoulos, N. Iakovidis, C. Stefanadis // *Asian J. Androl.* – 2015. – No. 17. – P. 17–20.
15. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study / R. Fogari, A. Zoppi, L. Poletti [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – No. 14. – P. 27–31.
16. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men / R. Fogari, P. Preti, G. Derosa [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – No. 58. – P. 177–180.
17. Manolis A. Erectile function in cardiovascular disease and hypertension: the role of nebivolol / A. Manolis, M. Doumas // *J. Hypertens Open Access.* – 2016. – No. 5. – P. 2.
18. The effect of different antihypertensive drugs on cavernous tissue in experimental chronic renal insufficiency / J. E. Toblli, I. Stella, O. N. Mazza [et al.] // *J Nephrol.* – 2006. – No. 19. – P. 419–428.
19. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats. Beyond blood pressure control / J. Toblli, I. Stella, O. N. Mazza [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – No. 17. – P. 516–522.
20. In vivo and in vitro effects of nebivolol on penile structures in hypertensive rats / J. E. Toblli, G. Cao, G. Casas, O. N. Mazza // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – No. 19. – P. 1226–1232.
21. Nebivolol dilates human penile arteries and reverses erectile dysfunction in diabetic rats through enhancement of nitric oxide signaling / J. Angulo, H. M. Wright, P. Cuevas [et al.] // *J. Sex Med.* – 2010. – No. 7. – P. 2681–2697.
22. Nebivolol induces eNOS activation and NO-liberation in murine corpus cavernosum / C. Reidenbach, R. H. Schwinger, D. Steinnitz [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – No. 80. – P. 2421–2427.
23. Nebivolol, but not metoprolol, improves endothelial function of the corpus cavernosum in apolipoprotein E-knockout mice / M. Baumhake, N. Schlimmer, K. Buyukafsar [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2008. – No. 325. – P. 818–823.
24. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockers agents / A. Cordero, V. Bertomeu-Martinez, P. Mazon [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2010. – No. 28. – P. 15–22.
25. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men / K. Brixius, M. Middeke, A. Lichtenhal [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – No. 34. – P. 327–331.

Резюме

Обновления документа Европейского общества по артериальной гипертензии в отношении артериальной гипертензии и эректильной дисфункции 2020 года

О. Н. Барна

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Гипертоническая болезнь давно перестала быть болезнью исключительно пожилых людей, все чаще она поражает молодых и лиц среднего возраста. Поэтому при назначении терапии следует учитывать все возможные ее осложнения. Особенно это касается гипотензивного лечения мужчин, поскольку, как свидетельствуют доказательные данные, некоторые группы препаратов для лечения артериальной гипертензии негативно влияют на эректильную функцию. Это приводит к значительному снижению качества жизни и приверженности пациента к лечению. Небиволол имеет вазодилатационные свойства и способствует повышению высвобождения оксида азота и его биодоступности. Экспериментально доказано, что небиволол, приводя к повышению эндотелиального оксида азота, способен содействовать эндотелийзависимой релаксации кавернозных тел полового члена. Такие положительные эффекты не обнаружены в исследованиях с другими бета-блокаторами (метопролол, атенолол), что делает небиволол препаратом выбора для лечения пациентов молодого/среднего возраста, ведь он не только не оказывает негативного влияния на половую функцию, но и способен ее улучшить.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, бета-блокаторы, оксид азота

Summary

Update of the European Society of Hypertension document on arterial hypertension and erectile dysfunction 2020

O. M. Barna

O. O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hypertension has long ceased to be a disease exclusively of the elderly, now more and more often it affects young and middle-aged people. Therefore, the prescribed treatment should take into account all possible complications during therapy. This is especially true for antihypertensive treatment in men, as there is evidence of adverse effects of some groups of drugs for the treatment of hypertension on erectile function. This leads to a significant reduction in the quality of life and the patient's commitment to treatment. Nebivolol has vasodilating properties and promotes the release of nitric oxide and its bioavailability. It has been experimentally proven that nebivolol, leading to an increase in endothelial nitric oxide, is able to promote endothelium-dependent relaxation of the corpora cavernosa of the penis. Such positive effects have not been demonstrated in studies with other beta-blockers (metoprolol, atenolol), which makes it the drug of choice in young/middle-aged patients, as it not only does not have a negative effect on sexual function, but also can improve it.

Key words: erectile dysfunction, beta-blockers, nitric oxide