

Nomesh Kumar¹, Shayan Iqbal Khan¹, FNU Versha¹, Ishan Garg², Parkash Bachani¹, Ambresha Gul³, Maha Jahangir⁴, Haya Khalid⁵, Sidrah Khan⁶, Sidra Memon⁵

¹Internal Medicine, Liaquat University of Medical and Health Sciences, Jamshoro, PAK

²Clinical Medicine, Ross University School of Medicine, Vancouver, CAN

³Internal Medicine, Peoples University of Medical and Health Sciences for Women, Nawabshah, PAK

⁴Anesthesiology, Dow University of Health Sciences, Civil Hospital Karachi, Karachi, PAK

⁵Internal Medicine, Jinnah Sindh Medical University, Karachi, PAK

⁶Internal Medicine, Jinnah Postgraduate Medical Center, Karachi, PAK

Порівняння впливу небівололу та бісопрололу на сексуальну функцію у жінок із артеріальною гіпертензією

Резюме

Вступ. Пацієнти чоловічої та жіночої статі з артеріальною гіпертензією (АГ) часто мають скарги на сексуальні розлади. Результати багатьох досліджень вказують на те, що частіше ці скарги зустрічаються у пацієнтів, які отримують бета-адреноблокатори, і скоріш за все саме ці препарати є причиною сексуальної дисфункції, а не АГ як така; проте майже всі дослідження проводили на вибірці пацієнтів чоловічої статі. Наше дослідження має на меті вивчити вплив двох часто використовуваних бета-адреноблокаторів на статеву функцію жінок з АГ.

Методи. Це відкрите рандомізоване дослідження в двох групах проводили з 1 квітня 2019 року по 30 березня 2020 року в лікарні спеціалізованої медичної допомоги в Пакистані. 150 учасниць, що були рандомізовані до групи А, отримували небіволол по 5 мг один раз на день на додаток до поточного лікування гіпертонічної хвороби. Ще 150 учасниць, рандомізованих до групи В, отримували бісопролол по 5 мг один раз на день на додаток до їх антигіпертензивної терапії. Сексуальну функцію оцінювали на 0-й та 90-й день із застосуванням опитувальника індексу статевої функції жінок (ІСФЖ).

Результати. Середній бал статевої функції у групі небівололу значуще покращився після 90 днів лікування, порівняно з 0-м днем ($24,16 \pm 2,1$ проти $26,91 \pm 2,6$; значення $p < 0,0001$), тоді як у групі бісопрололу різниця в балі статевої функції після 90-го дня була відсутня ($24,14 \pm 2,1$ проти $24,12 \pm 2,0$; значення $p = 0,91$).

Висновки. У проведеному дослідженні у групі, в якій отримували небіволол, лікування було пов'язано зі значущим поліпшенням статевої функції. Це може пояснюватися додатковими судинорозширювальними властивостями небівололу та низьким ризиком побічних дій з боку статевої функції при його застосуванні.

Категорії: Внутрішня медицина

Ключові слова: небіволол, бісопролол, сексуальна функція у жінок, артеріальна гіпертензія, статеві функції

Бета-адреноблокатори призначають для лікування різних гострих та хронічних захворювань [1]. Основним показанням до призначення бета-адреноблокаторів вважають такі серцево-судинні патології як АГ та стенокардія; крім того, препарати цієї групи можна використовувати для лікування тривожних станів, тремору, мігрені тощо [2]. До інших показань застосування бета-адреноблокаторів відносять лікування тахікардії, інфаркту міокарда, серцевих аритмій, застійної серцевої недостатності, розшарування аорти, гіпертиреозу, включаючи тиреотоксичний криз, тривожних розладів та глаукоми [3, 4].

Прийом бета-адреноблокаторів супроводжується різноманітними небажаними явищами, найпоширенішими з яких є бронхоспазм, серцева недостатність, шлунково-кишкові розлади, тривала гіпоглікемія, збільшення маси тіла, гіперглікемія, брадикардія, блокада серця та статеві розлади [5, 6]. Пацієнти чоловічої та жіночої статі з АГ часто скаржаться на сексуальні розлади. Результати багатьох досліджень вказують на те, що частіше вона трапляється у пацієнтів, які отримують лікування, ніж у тих, хто не контролює АГ. Це дозволяє сформулювати гіпотезу про те, що причиною цього побічного ефекту може бути саме антигіпертен-

зивна терапія, включаючи бета-адреноблокатори [7]. Патолофізіологія чоловічої статевої дисфункції, спричиненої АГ та антигіпертензивною терапією, докладно вивчена завдяки великій кількості досліджень на цю тему, але патолофізіологія жіночої статевої дисфункції, хоча вона більш поширена, ніж чоловіча, залишається переважно не дослідженою, однією з можливих причин цього може бути відсутність ефективного лікування [8].

У представленому дослідженні ми порівняли вплив двох найчастіше використовуваних бета-адреноблокаторів – небівололу та бісопрололу – на статеву функцію пацієнок з АГ. Це дослідження закладе підвалини для майбутнього вивчення впливу АГ та антигіпертензивних засобів на статеву функцію у жінок.

Матеріали та методи

Це відкрите рандомізоване проспективне дослідження в двох групах проводили з 1 квітня 2019 року по 30 березня 2020 року в лікарні спеціалізованої медичної допомоги в Пакистані. Після надання інформованої згоди у дослідження було залучено триста ($n = 300$) амбулаторних пацієнок із артеріальною гіпертензією у

віці від 20 до 50 років, які раніше ніколи не отримували бета-адреноблокатори і відповідали критеріям їх призначення на додаток до поточної схеми лікування. До участі у дослідженні не допускали пацієнток, які мали в анамнезі бронхіальну астму, гіпоглікемію, хронічне обструктивне захворювання легень, порушення електричного балансу чи блокаду серця, оскільки за наявності цих захворювань призначати бета-адреноблокатори протипоказано. Пацієнток рандомізували у співвідношенні 1:1 за допомогою онлайн-рандомізатора для наукових досліджень (<https://www.randomizer.org/>).

150 учасниць, яких рандомізували до групи А, отримували небіволулу по 5 мг один раз на день на додаток до поточного лікування АГ. Ще 150 учасниць, рандомізованих до групи В, отримували бісопролол по 5 мг один раз на день на додаток до їх антигіпертензивної терапії. Характеристики пацієнток, такі як вік, стать, анамнез курця, тривалість АГ та сімейний анамнез, зазначалися в структурованій анкеті.

Анкета була складена із застосуванням опитувальника індексу статевої функції жінок (ІСФЖ), питання пацієнткам ставили із повним збереженням приватності. Опитувальник ІСФЖ було перекладено місцевою мовою, кожне питання пацієнткам пояснював дослідник. Учасницям повідомляли, що їхня участь у дослідженні є добровільною, і в будь-який момент вони можуть вийти з нього, якщо відчуватимуть незручності. Опитувальник ІСФЖ, що складається з 19 запитань, є валідованою анкетною для самостійного заповнення для оцінки шести показників статевої функції, а саме: сексуальне бажання, збудження, лубрикація, оргазм, рівень задоволення та больові відчуття. Перші два питання оцінюються за шкалами від 1 до 5, а решта питань – за шкалами від 0 до 5. Оцінки, отримані для кожного конкретного показника, додають і множать на відповідний коефіцієнт (коефіцієнти для запитань 1–2 – 0,6; 3–10 – 0,3; і 11–19 – 0,4), що забезпечує однорідність оцінки впливу кожного рівня. Підраховується загальна сума балів. На здорове статеве життя вказує більш високий бал. Спостереження за пацієнтками тривало три місяці. Анкету для оцінки балів ІСФЖ повторно заповнювали на 90-й день. Контакт для подальшого спостереження було втрачено з 14 учасницями з групи бісопрололу та 11 учасницями з групи небіволулу, їхні дані було вилучено з кінцевого аналізу.

Статистичний аналіз виконували із залученням Пакета програм обробки статистичних даних суспільних наук (SPSS), версія 22.0 (IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк). Безперервні змінні наводилися у вигляді середніх значень та стандартних відхилень, якісні змінні – у вигляді відсотків та частот. Для порівняння якісних (категорійних) даних до та після застосування бета-адреноблокаторів для кожної групи використовували сучасні статистичні критерії відповідно до конкретних випадків. За значення p менше 0,05 приймали різницю між випадком і контролем, а нульова гіпотеза була невизначеною.

Результати

У нашому дослідженні середній вік учасниць в групі небіволулу становив $42 \pm 0,9$ років та $41 \pm 0,9$ років у групі бісопрололу. Інші методи лікування гіпертонічної хвороби були зіставні між обома групами (табл. 1).

Середній бал оцінки статевої функції у групі небіволулу на 90-й день значуще покращився ($24,16 \pm 2,1$ проти $26,91 \pm 2,6$; значення $p < 0,0001$). У групі бісопрололу відмінностей у балах з оцінки статевої функції не спостерігали ($24,14 \pm 2,1$ проти $24,12 \pm 2,0$; значення $p = 0,91$) (табл. 2).

Обговорення

Сексуальність відіграє ключову роль у якості життя людини. Крім АГ, відомим фактором ризику, що сприяє розвитку статевої дисфункції у жінок (СДЖ), вважають, власне, антигіпертензивні препарати [11]. Відомо, що антигіпертензивні засоби, такі як бета-адреноблокатори, викликають сексуальну дисфункцію, а, отже, впливають на якість життя, загальне самопочуття та здоров'я людини в цілому. За даними Національного дослідження здоров'я та соціального життя США, СДЖ спостерігається частіше, ніж сексуальна дисфункція чоловіків [12]. Жіноча статеві функція вважається складним явищем, на яке впливають численні біологічні та психосоціальні фактори.

Doymas et al. вивчали вплив неселективних бета-адреноблокаторів на жінок з АГ; результати виявили зв'язок між підвищеною поширеністю СДЖ та прийомом неселективних бета-адреноблокаторів [12]. Інше дослідження показало, що через тестостерон-знижуючий ефект у жінок бета-адреноблокатори можуть негативно впливати на жіночу статеву функцію [11]. Досліджень з механізму та ефектів бета-адреноблокаторів як антигіпертензивних засобів на статеву функцію жінок немає, але публікації в літературі вказують на те, що препарати цього класу однаково впливають на чоловічу та жіночу статеву функцію. Отже, жінки повинні отримувати однаково з чоловіками антигіпертензивне лікування з огляду на СДЖ [13]. Однак даних щодо впливу бета-адреноблокаторів, особливо небіволулу та бісопрололу, на статеву функцію у жінок, бракує.

Таблиця 1. Порівняння демографічних показників та терапії

Характеристики	Пацієнтки – група небіволулу (n = 139)	Пацієнтки – група бісопрололу (n = 136)	Значення p
Вік (M ± SD)	42 ± 0,9	41 ± 0,9	NS
Куріння	15 (11,0 %)	12 (8,8 %)	NS
Цукровий діабет	41 (29,4 %)	37 (27,2 %)	NS
ІМТ більший за 25 кг/м ²	51 (36,6 %)	45 (33,0 %)	NS
Гострий ІМ в анамнезі	5 (3,5 %)	4 (2,9 %)	NS
Гострий ІМ в сімейному анамнезі	8 (5,7 %)	8 (5,8 %)	NS
Інші види антигіпертензивного лікування			
ІАПФ	52 (37,4 %)	49 (36,0 %)	NS
БРА	71 (51,0 %)	68 (50,0 %)	NS
БКК	52 (37,4 %)	48 (35,2 %)	NS
Діуретики	22 (15,8 %)	21 (15,4 %)	NS

Примітка. ІАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатор рецепторів ангіотензину; БКК – блокатор кальцевих каналів; ІМТ – індекс маси тіла; ІМ – інфаркт міокарда. NS – статистично незначуща різниця. M ± SD середнє значення ± стандартне відхилення

Таблиця 2. Оцінка за ІСФЖ у групах небіволулу та біспрололу на 0-й та 90-й дні

Бал за ІСФЖ	Група небіволулу (n = 139)			Група біспрололу (n = 136)		
	0-й день	90-й день	p-значення	0-й день	90-й день	p-значення
Загальний бал статевої функції (M ± SD)	24,16 ± 2,1	26,91 ± 2,6	<0,0001	25,01 ± 2,2	24,98 ± 2,6	0,91
Учасниці з балом нижче 26	71 (51,0%)	42 (30,2%)	0,0006	72 (51,7%)	68 (48,9%)	0,23

Примітка. ІСФЖ – індекс статевої функції жінок. M ± SD середнє значення ± стандартне відхилення

Через підвищення артеріального тиску у стінках кровоносних судин відбувається ремоделювання, що призводить до порушення кровопостачання клітора та піхви, спричиняючи розвиток васкулогенної СДЖ. Оксид азоту (NO) відіграє важливу роль у розслабленні гладкої мускулатури середньої оболонки стінки аорти, завдяки чому покращується кровопостачання статевих органів і виникає статево збудження у жінок, подібне до ерекції у чоловіків [11, 12]. Через погіршення біодоступності NO, АГ спричиняє розвиток СДЖ [12]. Антигіпертензивні препарати, що впливають на сигнальний шлях NO, дозволяють поліпшити статево функцію у жінок.

Небіволулу – це препарат третього покоління, який, на додаток до блокади бета-адренорецепторів, має судинорозширювальні властивості, що пояснюється його здатністю стимулювати ендотеліальне вивільнення NO. Цей механізм вивільнення NO у відповідь на норадренергічну, нехолінергічну стимуляцію нейронів призводить до розслаблення гладкої мускулатури в печеристих тілах, завдяки чому відбувається ерекція пеніса [14]. Саме тому, небіволулу за своїм механізмом дії може мати перевагу перед іншими бета-адреноблокаторами у випадку його застосування для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У своїй роботі Weiss [15] не виявив значущої різниці у контролі артеріального тиску між атенололом та небіволулу, хоча при застосуванні атенололу пацієнти значно частіше повідомляли про статеві розлади. Клінічні дослідження із застосуванням плацебо демонстрували аналогічний профіль побічних ефектів небіволулу та плацебо з точки зору статевої дисфункції [15].

У пацієнтів із сексуальними розладами, що виникли під час лікування бета-адреноблокаторами, перехід на небіволулу привів до значного поліпшення статевої функції як у чоловіків, так і в жінок, через низький ризик виникнення побічних ефектів з боку статевої функції [13]. Це узгоджується з результатами дослідження Doumas et al., які вказали на значуще поліпшення еректильної функції без значних змін артеріального тиску після переходу на небіволулу після шести місяців лікування біспрололом [16]. Незважаючи на аналогічну ефективність у якості антигіпертензивного засобу, терапія небіволулу протягом восьми тижнів привела до статистично значущого поліпшення ендотеліальної функції, порівняно з показниками, досягнутими після лікування біспрололом (оцінювалась потік-опосередкована ендотеліалізалежна вазодилатація). Отже, за нашими припущеннями, значуще поліпшення середнього показника статевої активності у жінок, що отримували терапію небіволулу, яке спостерігалось у нашому дослідженні, спричинене його властивостями опосередковувати вивільнення NO,

різниця показника статевої функції в групі біспрололу протягом періоду спостереження не виявлено.

У цьому унікальному для даного регіону дослідженні вивчали роль бета-адреноблокаторів на фоні СДЖ. Оскільки дослідження проводилося в одному закладі, вибірка була не надто різноманітною. Отже, потрібні подальші, більш масштабні дослідження, які допоможуть зрозуміти патогенез статевої дисфункції у жінок з АГ та вплив на неї бета-адреноблокаторів.

Висновки

Біспрололу та небіволулу мають аналогічну ефективність в лікуванні артеріальної гіпертензії. Однак, з огляду на додаткові судинорозширювальні властивості та низький ризик розвитку побічних ефектів статевого характеру, небіволулу має перевагу перед біспрололом та іншими бета-адреноблокаторами. Отже, цілком доцільно переводити на небіволулу пацієнок з АГ та сексуальною дисфункцією, які отримують антигіпертензивну терапію бета-адреноблокаторами.

Додаткова інформація

Досліджувані особи: Усі учасники дослідження давали свою згоду на участь або відмовилися від неї. Лікатський медичний університет видав дозвіл на проведення дослідження № LUMHS/IRB-Ofc/2018-39-Rev. **Досліджувані тварини:** Усі автори підтвердили, що у цьому дослідженні не залучали тварин або тваринні тканини. **Конфлікти інтересів:** Відповідно до єдиної форми розкриття інформації ICMJE, усі автори заявили наступне: **Інформація про оплату/послуги:** Усі автори заявили, що вони не отримували фінансової підтримки за представлену роботу від жодної організації. **Фінансові відносини:** Усі автори заявили, що наразі або протягом останніх трьох років вони не мали фінансових відносин з будь-якими організаціями, які могли б цікавитись представленою роботою. **Інші відносини:** Усі автори заявили, що не мають жодних інших відносин або діяльності, які могли б вплинути на подану роботу.

Посилання на статтю:

Kumar N, Khan S, Versha F, et al. (May 16, 2021) Comparison of Effect of Nebivolol and Bisoprolol on Sexual Function of Hypertensive Female Patients. *Cureus* 13(5): e15062. DOI 10.7759/cureus.15062

Стаття вперше надрукована:

<https://www.cureus.com/articles/59290-comparison-of-effect-of-nebivolol-and-bisoprolol-on-sexual-function-of-hypertensive-female-patients>