

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Бета-блокатори та еректильна дисфункція — який препарат є найбезпечнішим?

Еректильна дисфункція (ЕД) зазвичай трапляється у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), серцево-судинними (СС) факторами ризику та клінічно вираженими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Переважна більшість наявних відомостей виявляє згубну роль β-блокаторів (ББ) щодо впливу на еректильну функцію. На противагу, експериментальні та клінічні дані чітко вказують на сприятливу дію на ерекцію вазодилатуючого ББ небіволулу за рахунок підвищення біодоступності оксиду азоту. Позитивний ефект небіволулу в цьому контексті у хворих на АГ є унікальним серед ББ, що робить цей препарат привабливим вибором для чоловіків, які турбуються про еректильну функцію і потребують призначення ББ.

Актуальність теми

У зв'язку з тим, що сьогодні серед практичних лікарів знову розгорнулася дискусія щодо найбезпечнішого ББ у плані можливого негативного впливу на еректильну функцію в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ), необхідно провести ретельний аналіз усіх наявних клінічних даних. Певні питання виникли через розбіжності у європейських інструкціях із застосування небіволулу та біспрололу. Згідно з цими документами, частота порушень сексуальної функції на небіволулі вища, ніж на біспрололі, хоча результати сучасних наукових досліджень та положення всіх міжнародних нормативних документів щодо лікування пацієнтів з АГ свідчать про зворотне. При цьому в інструкціях, що затверджені Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та діють сьогодні, також вказано протилежне — спостерігаються зниження лібідо та імпотенція як побічні дії на тлі прийому оригінального біспрололу фумарату (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/019982s014lbl.pdf). На небіволулі ЕД як небажане явище відсутня. У розділі «Постмаркетинговий досвід» відмічено тільки ЕД, яку не пов'язують із терапією небіволулом: «Оскільки ці побічні реакції повідомлялися добровільно з популяції невизначеного розміру, неможливо оцінити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок при прийомі Бістоліку» (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021742s013lbl.pdf).

З огляду на подібні розбіжності інструкцій, необхідно розглянути основні положення щодо безпеки застосування ББ у лікуванні АГ у чоловіків та дійти кінцевого незалежного висновку. Подібний аналіз логічно зробити у хронологічному порядку оприлюднених на сьогодні різних експертних консенсусів та рекомендацій.

Дані міжнародних настанов із лікування АГ

Першим таким документом, в якому з'явився окремий розділ «АГ та еректильна дисфункція», був перегляд європейських рекомендацій із ведення та лікування АГ (2009) [1]. У ньому зазначено, що ЕД є поширеним станом у хворих на АГ і передвісником майбутніх СС-ускладнень. Виявлення та терапія ЕД покращують усунення СС-ризиків. Після початку використання інгібіторів фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) пацієнти більш схильні приймати антигіпертензивні ліки, і контроль АТ поліпшується. Раніше застосовували антигіпертензивні засоби (діуретики, ББ, препарати центральної дії) чинять негативний вплив, тоді як більш нові медикаменти мають нейтральний або позитивний ефект, а саме антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), небіволулу.

Після цього 2011 р. Європейське товариство з артеріальної гіпертензії (ESH) оприлюднило інформаційний лист «Сексуальна дисфункція та артеріальна гіпертензія», в якому детально розглянуто проблему впливу різних антигіпертензивних ліків на ЕД. Також у ньому підсумовано, що на сьогодні результати відповідних досліджень свідчать про доцільність класифікації антигіпертензивних засобів, розподіляючи їх на: такі, що негативно діють на еректильну функцію, зокрема препарати центральної дії, діуретики та ББ, за винятком небіволулу; лікарські засоби, які чинять нейтральний ефект на ЕД, включно з антагоністами кальцію, іАПФ; БРА, які, ймовірно, мають позитивний вплив на ерекцію [2]. Слід зазначити, що цей документ досі не переглядався та є діючим.

Наступними були американські рекомендації з лікування АГ у пацієнтів похилого віку (2011) [3]. У них чітко постульоване наступне положення: хоча попередні покоління ББ були пов'язані з депресією, статевою

дисфункцією, дисліпідемією і дисглікемією, таких асоціацій із небіволулом не виявлено.

Наступний розвиток проблема неоднорідності класу ББ отримала у європейських клінічних рекомендаціях з АГ 2013 р. [4]. Було зазначено, що деякі обмеження застосування традиційних ББ, здається, не відносяться до вазодилатуючих ББ, таких як целіпролол, карведилол і небіволулу, які сьогодні використовують більш широко.

Останніми на даний час у цьому переліку міжнародних документів, що унормовують питання лікування пацієнтів з АГ та особливості впливу різних антигіпертензивних засобів на перебіг захворювання, стали рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) та ESH з лікування АГ 2018 р. [5]. У розділі 7.5.1.4. «Бета-(адено)блокатори» прописане наступне положення щодо розбіжностей впливу різних препаратів цього класу на перебіг хвороби та ризик виникнення ускладнень терапії. Так, ББ не є однорідним класом. Останніми роками зросло використання судинорозширювальних ББ, таких як лабеталол, небіволулу, целіпролол і карведилол. Дослідження небіволулу показали, що він має більш позитивний ефект на центральний АТ, аортальну жорсткість, дисфункцію ендотелію тощо. Він не чинить негативного впливу на ризик розвитку нових випадків цукрового діабету (ЦД) і демонструє сприятливіший профіль переносимості, ніж класичні ББ, зокрема меншу побічну дію на сексуальну функцію.

У цьому контексті доцільно розглянути, на які дослідження посилаються вищезазначені міжнародні документи.

ББ та ЕД: дані наукових досліджень

Одним із найбільших є обсерваційне багатоцентрове дослідження за участю 1007 пацієнтів чоловічої статі з АГ (середній вік — 57,9 року), які активно лікувалися ББ упродовж принаймні шести місяців [6]. Основою оцінки впливу терапії на ЕД був розрахунок міжнародного індексу еректильної функції (ІЕФ) за даними анкетування хворих. Параметри, які аналізували за допомогою ІЕФ, включали еректильну, оргазматичну функції, сексуальне бажання, задоволеність статевим актом і загальне відчуття задоволення. Протягом чотирьох місяців пацієнти знаходилися на терапії атенололом (27,9%), біспрололом (25,9%), карведилолом (15,3%), метопрололом (3,0%), небіволулом (23,6%) та іншими ББ (0,5%). Результати дослідження показали, що хворі на АГ без ЕД частіше отримували небіволулу (34,9%), ніж карведилол (10,3%) ($p<0,01$). Пацієнти, які приймали небіволулу, мали вищі бали за кожним параметром ІЕФ порівняно з тими, які лікувалися іншими ББ ($p<0,01$).

Оскільки загальні характеристики хворих в усіх групах виявилися співставними, а також був проведений багатофакторний аналіз можливого впливу супутніх клінічних параметрів на розвиток ЕД, менша поширеність сексуальних порушень у групі небіволулу, як зазначено авторами публікації, виглядає достатньо переконливо. До того ж частота ЕД на тлі терапії небіволулом була нижчою, ніж аналогічний середній показник при застосуванні дигідропіридинових антагоністів кальцію.

Одним із найцікавіших із клінічного погляду є відкриття проспективне амбулаторне дослідження 44 чоловіків з АГ (віковий діапазон — 31-65 років), які отримували ББ атенололу, метопрололу і біспрололу щонайменше шість місяців [7]. Протягом цього часу в учасників також розраховували індекс еректильної функції за допомогою анкет ІЕФ. Після припинення прийому попередніх кардіоселективних невазодилатуючих ББ II покоління всіх пацієнтів було переведено на ББ III покоління небіволулу (середня доза — 6,45 мг/добу), який вони приймали протягом трьох місяців, після чого знову пройшли опитування за анкету ІЕФ. На початку дослідження ЕД було



Д.Д. Іванов

виявлено у 65,9% випадків (тяжка — 18,2%, середня — 29,5%, легка — 18,2%). Після переходу на небіволулу ознаки порушень статевої функції спостерігалися лише у 41% пацієнтів (тяжка ЕД — 5%, середня — 27%, легка — 9%). Середній бал ІЕФ (17 при прийманні ББ II покоління та 22 — небіволулу) показав, що еректильна функція статистично значимо ($p<0,001$) поліпшувалася через три місяці використання небіволулу. Після переведення пацієнтів на небіволулу абсолютна кількість статевих актів на місяць зросла майже вдвічі.

Розглянемо ще два досить нових дослідження, які не так добре відомі лікарям терапевтичного профілю, оскільки були надруковані у західних вузькоспеціалізованих виданнях. Одна з цих робіт вказує на те, що небіволулу посилює здатність інгібіторів ФДЕ-5 розслабляти судинні структури еректильної тканини у хворих на ЦД шляхом підвищення доступності оксиду азоту та збільшення синтезу циклічного гуанозинмонофосфату в цих тканинах. Подібні ефекти свідчать про потенційну терапевтичну користь небіволулу як доповнення до інгібіторів ФДЕ-5 для лікування ЕД, пов'язаної з ЦД [8].

Друге дослідження присвячене впливу різних ББ (а саме небіволулу, атенололу карведилолу та біспрололу) на швидкість кровотоку в артеріях статевого члена у чоловіків з АГ [9]. Обстежено 108 пацієнтів із нещодавно діагностованою АГ, що не курять, не страждають на ЦД та не мають інших супутніх захворювань. Виявлено, що серед усіх досліджуваних ББ лише небіволулу не чинив негативного впливу на швидкість кровообігу в статевих артеріях чоловіків. Спостерігалось статистично значуще зменшення швидкості розповсюдження стимульованої пікової пульсової систолічної хвилі порівняно з періодом до початку прийому ББ на атенололі ($p=0,03$), біспрололі ($p=0,05$) та карведилолі ($p=0,02$), тоді як на небіволулі достовірної зміни показника показано не було ($p=0,7$) при тенденції до його підвищення. Паралельно було виявлене значне зниження швидкості розповсюдження стимульованої кінцевої пульсової діастолічної хвилі у групі небіволулу без змін на інших ББ. Отримані результати пояснюють нейтральний або навіть сприятливий вплив небіволулу на еректильну функцію у чоловіків, що застосовували ІЕФ як оцінювальний критерій. Дослідники дійшли висновку, що небіволулу є унікальним представником класу ББ, який чинить нейтральний ефект на швидкість розповсюдження пульсової хвилі в артеріях статевого члена порівняно з іншими ББ у чоловіків з АГ.

Таким чином, усі вищенаведені дані переконливо свідчать про те, що небіволулу за своїм механізмом дії може мати переваги перед іншими ББ при використанні у лікуванні пацієнтів з АГ та ЕД. Ця точка зору співпадає з сучасними поглядами клініцистів інших країн [10, 11]. Окрім того, небіволулу як препарат, що має сприятливий вплив на статево функцію, демонструє позитивну дію не тільки в терапії осіб з АГ, але й у чоловіків після аортокоронарного шунтування (АКШ), оскільки такі хворі потребують призначення ББ [12]. Негативні наслідки приймання цього класу ліків не повинні бути проігноровані після АКШ у сексуально активних пацієнтів чоловічої статі. Автори цього дослідження, що базуються на результатах обстеження 119 хворих після АКШ (використовували ББ принаймні протягом трьох місяців у післяопераційний період), підсумували, що небіволулу слід застосовувати частіше, ніж інші ББ у цій групі пацієнтів.

Висновки

Аналіз наявних у сучасній медицині нормативних документів щодо лікування АГ та наукових публікацій дозволяє дійти висновку, що небіволулу сьогодні визнано найбезпечнішим ББ, який не викликає порушень статевої функції під час лікування кардіологічних пацієнтів.

Список літератури знаходиться у редакції.

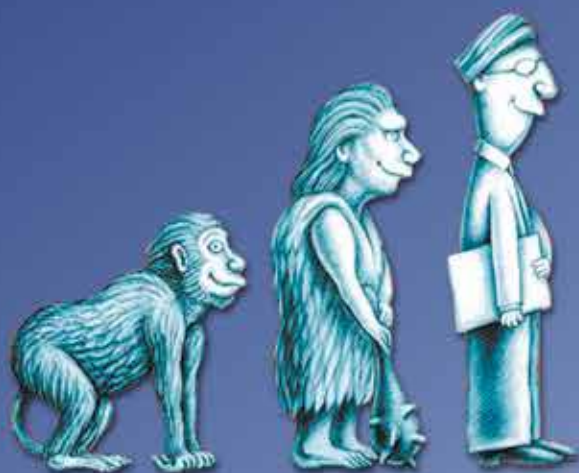
Ліки України. — № 7 (233).



Небілет®

небіволол

**β-блокатор III генерації
з вазодилатуючими властивостями¹**



Скращена інструкція для медичного застосування рецептурного лікарського засобу

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.

Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом; синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна артеріальна гіпертензія – дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету® (5 мг небівололу) на добу. Хронічна серцева недостатність – лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози з 1,25 мг на добу до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу. **Особливості застосування.** Містить лактозу. Не слід приймати хворим з непереносимістю галактози.

Побічні реакції: Часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді ($\geq 1/1000$ - $<1/100$) та дуже рідко ($\geq 1/10000$) наведені в інструкції.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Небілет® № UA/9136/01/01, що затверджена наказом МОЗ України № 2181 від 26.11.2018.

1. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different β -Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 16, 2009: 1491-9.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89