

В.А. Скибчик, д.м.н., професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Вибір бета-адреноблокатора у гіпертензивних пацієнтів з еректильною дисфункцією

Протягом більше ніж півстоліття лікарська спільнота надає перевагу β-адреноблокаторам (β-АБ) з огляду на їх унікальні властивості, або, навпаки, у лікарів та пацієнтів виникають неприховані побоювання, зумовлені побічними ефектами цих препаратів та протипоказаннями до їх застосування. Невдовзі після появи β-АБ в середині 60-х років минулого століття розпочалася їх переможна хода. Тріумф β-АБ ознаменувався присудженням 1988 року Нобелівської премії професору J. Black, автору значної кількості праць у цій галузі. Нобелівський комітет оцінив переваги препаратів цієї групи порівняно з дигіталісом. У численних дослідженнях було переконливо доведено, що у деяких категорій пацієнтів тривале застосування β-АБ знижує як загальну, так і серцево-судинну смертність.

Блокада бета-адренорецепторів стала основною терапевтичною стратегією в лікуванні інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності. Однак одразу з'ясувалося, що β-АБ мають низку побічних ефектів. Практичні лікарі висловлюють побоювання з приводу можливого розвитку вираженої брадикардії, порушення провідності та периферичного кровообігу, дисліпідемій, цукрового діабету, еректильної дисфункції (ЕД), погіршення перебігу таких супутніх захворювань, як бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень. Втім, ці явища описано в дослідженнях з використанням неселективних β-АБ або селективного гідрофільного атенололу. У наш час отримано інші дані, які свідчать про те, що використання сучасних високоселективних ліпофільних препаратів дозволяє уникнути розвитку багатьох із зазначених побічних ефектів, однак цих доказів виявилось недостатньо, і лікарі надто стримано призначають ці унікальні за своїми властивостями і впливом на прогноз лікарські засоби. Одним із неприємних ускладнень, які суттєво знижують прихильність пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) до прийому β-АБ, є ЕД. Виникає бажання розібратись у непростій проблемі зв'язку β-АБ та розвитку ЕД, тим більше що за висловом деяких дослідників для чоловіків проблеми зі статевою функцією — це як Тунгуський метеорит або «кінець світу».

Еректильна дисфункція: поширеність, фактори ризику та вплив на тривалість життя

Із розвитком медицини все більшого значення для лікарів набувають питання, пов'язані не лише зі збереженням життя хворих, а й забезпеченням його якості. Однією з важливих складових цього поняття вважається повноцінне сексуальне життя, оскільки останнє підтримує у чоловіків впевненість у власних силах, підвищує настрій, загальний життєвий тонус, а також сприяє збільшенню тривалості життя [1]. І навпаки, порушення в інтимній сфері спричиняють відчуття неповноцінності, тривогу, депресію, підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань, виникає загроза руйнування сім'ї. Питання сексуальності цікавлять не лише молодих осіб. Понад 60% чоловіків похилого та старечого віку залишаються сексуально активними, хоча часто мають різноманітні фактори ризику або маніфестовану серцево-судинну патологію [10].

Чоловіча сексуальна дисфункція включає порушення, пов'язані з лібідо, еякуляцією і найчастіше з ЕД. Останню визначають як нездатність досягати і/або підтримувати ерекцію, достатню для забезпечення сексуальної активності. Актуальність проблеми ЕД зумовлена насамперед її поширеністю. Сьогодні у США на ЕД страждають близько 30 млн чоловіків, а у світі цей показник сягає 152 млн із прогнозованим збільшенням до 322 млн до 2025 року [5]. За даними ВООЗ, після 21-річного віку ЕД виявляють у кожного десятого чоловіка, а після 60 років кожен третій узагалі не здатний виконувати статевий акт. У Массачусетському дослідженні (n=513) з вивчення питання старіння чоловічої популяції

у 52% обстежених пацієнтів віком 40-70 років діагностовано ЕД. При цьому повна відсутність ерекції спостерігалася у 10% чоловіків, помірна — у 25%, мінімальна — у 17% [3].

Розвиток ЕД зумовлюють ті самі фактори, які активують атеросклероз, а саме АГ, дисліпідемія, цукровий діабет, куріння [4]. Невипадково виявлено кореляцію між ЕД і кількістю уражених атеросклерозом вінцевих артерій. В одному з досліджень за участі пацієнтів з ЕД без вираженої супутньої патології у 60% обстежених діагностували гіперхолестеринемію, причому у 90% хворих цієї групи за результатами доплерографії судин були наявні зміни в артеріях пенісу [2]. ЕД можна розглядати як клінічний прояв функціональних (дисфункція ендотелію) і структурних розладів кровопостачання статевого члена та критерій генералізованого судинного ураження [7]. Тобто сьогодні ЕД вважають ранньою ознакою системного ураження судин, яке згодом може призвести до клінічно маніфестованої ІХС. Особи з ЕД навіть за відсутності стенокардії і перенесеного інфаркту міокарда у 20% випадків мають прояви ішемії міокарда, які виявляються під час проведення навантажувальних проб [40]. Особливо прогностично несприятливим є поєднання кардіоваскулярної патології, депресії та ЕД. Недарма в іноземних публікаціях з'явився термін «взаємно посилююча триада» (mutually reinforcing triad).

Артеріальна гіпертензія та еректильна дисфункція

Протягом останніх 20-30 років з'ясовано, що серед усіх серцево-судинних захворювань провідну роль у розвитку ЕД відіграє АГ. ЕД у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ) може виникати як патологічний прояв АГ або наслідок дії деяких антигіпертензивних препаратів. У першу чергу дослідники пов'язують виникнення ЕД з нелікованою АГ, хоча в сучасних настановах з лікування АГ ЕД традиційно розглядають виключно як побічний ефект лікарських засобів, а не як стан, викликаний пошкодженням органа-мішені. Можливо, така ситуація зумовлена тим, що у клінічній практиці про сексуальні проблеми здебільшого повідомляють пацієнти, які вже отримують антигіпертензивне лікування, на відміну від нелікованих хворих або осіб з нормальним рівнем АТ [8].

Результати проведених досліджень свідчать про те, що підвищений АТ може збільшувати ризик ЕД навіть за відсутності атеросклерозу [9], оскільки тривала неконтрольована гіпертензія призводить до втрати еластичності стінок артерій. Згідно з експериментальними даними АГ спричиняє проліферацію м'язової тканини в кавернозних тілах і кровеносних судинах, викликає фіброз кавернозної тканини і збільшує в ній кількість колагену III. При цьому ступінь вираження цих змін прямо пропорційний підвищенню систолічного АТ.

У численних дослідженнях доведено, що у хворих на АГ ЕД зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції. Зокрема, в іспанському дослідженні, проведеному 2002 року, анкетування 512 чоловіків віком від 30 до 86 років (середній вік 63,4 року) виявило, що на ЕД скаржилися 46,5% пацієнтів з АГ [11]. У грецькому дослідженні поширеність

ЕД у хворих на АГ становила 35%, а в осіб з нормальним АТ — 14% [12]. Крім того, у цьому дослідженні було продемонстровано, що згідно з настановою JNC VII (2003) ЕД діагностували у 44,6% пацієнтів із II стадією АГ і лише у 24% з I стадією (p<0,001). Щодо Європейських рекомендацій ESH-ESC (2007), то частка пацієнтів з ЕД на тлі АГ 1, 2 та 3 ступеня становила відповідно 24, 37,5 і 70% (p<0,001). Припускають, що у клінічній практиці поширеність ЕД ще вища, ніж продемонстровано в клінічних дослідженнях, оскільки делікатність цієї проблеми часто призводить до її замовчування як пацієнтами, так і лікарями.

Бета-адреноблокатори та ризик виникнення еректильної дисфункції

Розлади статевої функції є одним із клінічних проявів, які перешкоджають продовженню довготривалого лікування. Зокрема, в одному з досліджень встановлено, що ЕД діагностували у 15% чоловіків з АГ, які отримували медикаментозну терапію [13]. Інші дослідники також наголошують, що до 25% пацієнтів з АГ нерідко пов'язують розвиток ЕД із прийомом лікарських засобів [14]. Окрім того, поява проблем у сексуальній сфері часто стає причиною недотримання режиму лікування, зменшення дози лікарських препаратів і їх самовільної відміни або повної відмови від застосування будь-яких гіпотензивних середників. Тобто сексуальні порушення суттєво зменшують прихильність до лікування АГ, що погіршує віддалений прогноз щодо тривалості життя.

Існує загальне переконання, що β-АБ можуть викликати або погіршувати ЕД [15-18]. Припускають, що β-АБ негативно впливають на звичні ерекції, але достовірно пригнічують спонтанні нічні [19]. Серед можливих патофізіологічних механізмів порушення еректильної функції на тлі застосування β-АБ вказують на зменшення адекватного розширення артерій та зниження кровотоку в пенісі, погіршення вазодилатації кавернозних тіл, унаслідок чого порушується ерекція [24, 39]. Крім того, β-АБ пригнічують симпатоадреналову систему та серотонінергічні рецептори мозку, можуть викликати депресію, зменшують синтез тестостерону, тобто призводять до втрати лібідо та зниження сексуального бажання [20, 21].

Уперше випадки виникнення ЕД на тлі застосування неселективного β-АБ пропранололу 45 років тому описав R.A. Miller [22]. Згодом у рандомізованих клінічних дослідженнях було показано, що частота порушень сексуальної функції у пацієнтів, які отримували пропранолол, становила 9-11% [23]. В одному з досліджень доведено, що прийом пропранололу у дозі понад 120 мг/добу може призвести до розвитку ЕД. Метааналіз американських кардіологів, у якому оцінювали безпеку використання β-АБ у пацієнтів з АГ та ІХС, довів, що препарати цієї групи незначно, але достовірно збільшують ризик виникнення ЕД, хоча цей феномен більше стосується β-АБ першого покоління, ніж їх сучасних аналогів.

Інший β₁-селективний β-АБ атенолол має менш виражений порівняно з пропранололом, але також дозозалежний негативний ефект на статевою функцію. За результатами деяких клінічних досліджень, терапія атенололом у добовій дозі 50 мг супроводжується



В.А. Скибчик

розвитком або посиленням ЕД у 11-17% пацієнтів [25]. У дослідженні ТАІМ у хворих, які отримували протягом 6 міс атенолол у дозі 100 мг/добу, ЕД виявляли частіше, ніж у групі плацебо (11 проти 3%), однак ці відмінності не були статистично достовірними [18]. Існують дані про те, що атенолол істотно погіршує еректильну функцію порівняно з лізиноприлом [25]. Так, у статті R. Fogari і співавт. (1998) повідомлялося, що частота статевих актів на тлі терапії атенололомом знизилася із 7,8 до 4,5 протягом місяця і до 4,2 через 4 міс. Серед хворих, які отримували лізиноприл, цей показник становив 7,1, 4,0 і 7,7 відповідно. Тобто у групі лізиноприлу статева активність повністю відновилася до кінця 4-го місяця спостереження. Частка хворих із порушенням сексуальної функції також була достовірно вищою в групі атенололу порівняно з групою лізиноприлу (17 і 3% відповідно).

Аналогічні дані щодо атенололу отримано під час порівняльного аналізу з антагоністом ангіотензинових рецепторів (ААР) валсартаном. В італійському дослідженні вивчали вплив антигіпертензивного лікування валсартаном 80 мг або атенололомом 50 мг протягом 16 тиж на сексуальну функцію та плазмовий рівень тестостерону у чоловіків з АГ [15]. Обстежено 110 пацієнтів з АГ віком 40-49 років (одружених, без порушення сексуальної функції). Результати показали, що спостерігалось майже подібне зниження АТ на тлі застосування обох препаратів. Поряд із цим атенолол істотно зменшував сексуальну функцію (від 6,0 до 4,2 епізоду на місяць, p<0,01, порівняно з плацебо). Валсартан помірно збільшував показники сексуальної функції (від 5,8 до 7,4 епізоду, p=0,058 порівняно з плацебо) і мав значні переваги порівняно з атенололомом (p<0,05). Рівень тестостерону знизився у групі атенололу (від 18,2 до 13,8 нмоль/л, p<0,01), а в групі валсартану навіть дещо зріс (від 17,6 до 18,3 нмоль/л). Вважається, що механізм впливу атенололу на статевою функцію пов'язаний переважно з помірним зниженням рівня тестостерону в плазмі крові.

Згодом дані більш сучасних досліджень, у яких оцінювали вплив різних β-АБ на сексуальну функцію у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями протягом 5 років, показали, що на тлі використання селективних препаратів ЕД розвивалася у 2 рази рідше, ніж у разі застосування неселективних лікарських засобів [26]. Імовірно, цим можна пояснити погіршення еректильної функції у пацієнтів, які отримували неселективний альфа- та бета-адреноблокатор карведилол. У дослідженні, проведеному в Павійському університеті (Італія), у пацієнтів з АГ порівнювали вплив валсартану або карведилолу на еректильну функцію. Із цієї метою було обстежено 160 одружених чоловіків віком 40-49 років без ЕД з недавно діагностованою АГ (діастолічний АТ (ДАТ) у межах 95-110 мм рт. ст.). Через 4 тиж рівень ДАТ істотно знизився з нормалізацією у 48% пацієнтів, які приймали валсартан, і у 45% хворих, які отримували карведилол. Сексуальна активність (оцінена за кількістю статевих актів на місяць) знизилася на тлі застосування обох лікарських засобів порівняно з її рівнем до лікування.

Поряд із цим зниження було статистично значимим у пацієнтів, які приймали карведилол (від 8,2 до 4,4 епізоду протягом місяця, $p < 0,01$), та недостовірним у хворих, які отримували валсартан (від 8,3 до 6,6 епізоду, $p > 0,05$). Через 16 тиж лікування АГ сексуальна функція на тлі застосування карведилолу погіршилася (3,7 епізоду), а внаслідок лікування валсартаном не лише відновилося, а навіть покращилася (10,2 епізоду). Скарги на ЕД висловлювали 15 пацієнтів, які отримували карведилол (13,5%), та по одному пацієнту груп валсартану (0,9%) і плацебо [27].

Чи викликають еректильну дисфункцію нові сучасні бета-адреноблокатори?

Сьогодні можна впевнено стверджувати, що не лише представники різних груп антигіпертензивних препаратів неоднаково впливають на статеву функцію, а й всередині окремих груп лікарських засобів існують щодо цього значні відмінності. Є достатня кількість аргументів на користь того, що нові сучасні β -АБ взагалі не мають негативно впливу на статево життя або можуть спричиняти ЕД в поодиноких випадках. Зокрема, в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні TOMHS у процесі вивчення ефектів представників п'яти груп антигіпертензивних препаратів (ацебутолол, амлодипін, хлорталідон, доксазозин і еналаприл) оцінювали вплив антигіпертензивної терапії на сексуальну функцію у чоловіків віком 45-69 років з АГ. Результати показали, що через два роки лікування у більшості випадків ЕД розвивалася на тлі використання діуретика хлорталідону (49,9%), тоді як в інших групах антигіпертензивних засобів (β -АБ ацебутололу) частота виникнення ЕД була співставна з плацебо (20,3%). Через чотири роки лікування цей показник зріс у всіх групах, однак достовірно порівняно з плацебо лише у пацієнтів, які приймали хлорталідон [28].

Ще в одному дослідженні доведено, що кардіоселективний β -АБ бісопролол у пацієнтів з АГ віком від 25 до 70 років з нормальною статевою активністю не тільки не спричиняє сексуальних розладів, а й позитивно впливає на еректильну функцію та збільшує задоволення від статевого акту, що істотно покращує якість життя [29].

Про позитивний ефект бісопрололу на ЕД свідчать результати низки інших робіт. Згідно з даними одного з досліджень, проведеного 2002 року, у якому вивчалася безпека низькодозових комбінацій антигіпертензивних препаратів як засобів першої лінії терапії, поєднання бісопрололу в дозі 2,5-10 мг/добу і гідрохлортиазиду по 6,25 мг/добу не провокує розвитку ЕД [30]. У подвійному сліпому проспективному дослідженні за участі 1251 пацієнта частота розвитку ЕД у групі бісопрололу була нижчою, ніж у групі плацебо (1,8 та 2,1% відповідно) [31]. С.Р. Broekman 1992 року здійснив порівняння впливу бісопрололу, метопрололу та атенололу на сексуальну функцію у пацієнтів, які мали показання до призначення

препаратів цієї групи. Як свідчать результати дослідження, кількість ускладнень, зумовлених порушеннями еректильної функції у групі бісопрололу, була достовірно меншою, ніж у пацієнтів, які отримували атенолол і метопролол (12 проти 27,2 і 28,5% відповідно) [29]. Відсутність у бісопрололу негативної дії на статево функцію деякі дослідники пояснюють позитивним впливом цього препарату на функцію ендотелію. Так, у невеликому російському дослідженні бісопролол у пацієнтів з ІХС та ЕД не спричиняв її подальшого погіршення. Водночас застосування атенололу та меншою мірою метопрололу збільшувало ступінь вираження проявів депресивних порушень, підвищувало рівень тривоги і знижувало когнітивну функцію. На підставі даних доплерографічного дослідження було встановлено, що бісопролол чинить позитивний вплив на лінійну швидкість кровотоку в а. dorsalis penis [32].

Існує думка, що частота виникнення статевих розладів на тлі прийому β -АБ залежить від того, наскільки пацієнт поінформований про можливі побічні ефекти цих препаратів. Зокрема, у дослідженні A. Silvestri та співавт. (2003) 96 чоловіків з АГ без статевих порушень було рандомізовано на три групи. Хворі першої групи не знали, який препарат приймають, хворим другої групи повідомляли лише назву лікарського засобу, третю групу інформували про можливі несприятливі ефекти атенололу щодо сексуальної сфери. Результати виявились неочікуваними – через 3 міс лікування частота виникнення статевої дисфункції у групах становила 3,1; 15,6 і 31,2% відповідно ($p < 0,01$) [17]. Тобто у групі пацієнтів, які знали про можливі побічні ефекти атенололу, ЕД розвивалася у 10 разів частіше. Результати цього дослідження продемонстрували, що розвиток ЕД у хворих, які приймають β -АБ, нерідко зумовлений психологічними проблемами. У деяких інших дослідженнях узагалі не було зареєстровано несприятливого впливу атенололу на сексуальну функцію, причому як у практично здорових осіб, так і чоловіків, які до початку терапії вже мали розлади статевої сфери [33, 34].

2007 року автори іспанського дослідження DELTA спробували розібратись у відмінностях частоти виникнення і ступеня вираження ЕД на тлі використання різних найбільш відомих селективних β -АБ [35]. Сексуальну функцію було оцінено у 1007 пацієнтів (середній вік 57,9 року) з АГ до і після 6 міс терапії β -АБ за допомогою Міжнародного індексу еректильної функції (МІЕФ). Цей опитувальник включає 15 запитань і вважається найбільш надійним та точним тестом для виявлення статевих порушень. Загальна кількість балів дозволила класифікувати ЕД на 4 ступені: немає ЕД (26-30 балів), легка ЕД (17-25 балів), помірна ЕД (11-16 балів), важка ЕД (6-10 балів).

На підставі отриманих даних автори дослідження дійшли певних висновків.

По-перше, поширеність ЕД у пацієнтів з АГ є досить високою і становить 71,0%

(легка – 38,1%; середня – 16,8%; важка – 16,1%). До ЕД можуть призводити не лише лікарські засоби, а й безпосередньо АГ, її ускладнення, а також низка факторів ризику та деякі захворювання. У групі пацієнтів з ЕД порівняно з особами без неї спостерігалися більша тривалість АГ, гірший контроль АТ, часті пошкодження органів-мішеней, супутні несерцеві захворювання, фактори ризику АГ. У хворих з АГ та ЕД найчастіше діагностували ІХС, діабет, а також серед цього контингенту пацієнтів виявляли більшу частку осіб із фібриляцією передсердь, депресією та ожирінням. Хворі з ЕД отримували більшу кількість ліків (медіана 3,0) порівняно з пацієнтами без ЕД (медіана 2,0).

По-друге, автори дослідження оцінили вплив основних селективних β -АБ на різні аспекти сексуальної функції і встановили, що за всіма параметрами (еректильна функція, оргазм, сексуальне бажання, задоволення від статевих контактів і загальне задоволення) пацієнти, які приймали небіволлол, отримали найвищі бали (табл. 1). Найгірші показники було виявлено у групах карведилолу та метопрололу.

По-третє, дослідники спробували проаналізувати ступінь важкості ЕД (легка, помірна, важка) на тлі використання різних β -АБ. Як видно з наведених даних (табл. 2), у групі небіволлолу у 42,9% пацієнтів ЕД взагалі не виявлено, що вдвічі перевищує аналогічний показник у групі карведилолу і метопрололу (19,5 і 20% відповідно). Крім того, у разі розвитку ЕД у пацієнтів, які отримували атенолол, бісопролол та небіволлол, приблизно у 40% випадків вона мала легкий перебіг. Найвища частка осіб з важкою ЕД спостерігалася серед пацієнтів групи карведилолу (28,6%), що втричі більше порівняно з небіволлолом та вдвічі – атенололом та бісопрололом. На думку авторів, слід об'єктивно визнати, що на тлі терапії небіволлолом статева функція зберігається краще, ніж під час лікування іншими β -АБ, особливо карведилолом і метопрололом.

Позитивний ефект небіволлолу на еректильну функцію у пацієнтів з АГ було продемонстровано в інших дослідженнях [37, 38]. У Європейських настановах щодо АГ 2009 року вперше серед усіх β -АБ небіволлол визначено як препарат, який не чинить негативного впливу на статево функцію.

Підсумовуючи дані проведених досліджень, можна констатувати, що існують суттєві відмінності між різними β -АБ щодо дії на сексуальну функцію у пацієнтів з АГ. При цьому небіволлол та бісопролол вирізняються серед інших β -АБ тим, що вони значно рідше призводять до розвитку ЕД, а якщо вона й виникає, то лише у легкій формі. Механізми такого позитивного ефекту небіволлолу та бісопрололу уточнюються. Припускають, що ці високоселективні β_1 -адреноблокатори мають сприятливий вплив на еректильну функцію, насамперед за рахунок модуляції вивільнення оксиду азоту. Цілком можливо, що оксид азоту відіграє ключову роль в еректильній функції, оскільки він опосередковує релаксацію трабекулярного м'язу кавернозного тіла і таким чином сприяє ерекції [36].

Висновки

• Поширеність ЕД у пацієнтів з АГ досить висока і становить приблизно 35-71%. Чинниками розвитку ЕД можуть бути не лише лікарські засоби, а й безпосередньо АГ, її ускладнення, низка захворювань (депресія, діабет, фібриляція передсердь тощо). Тому на сьогоднішній день ЕД у пацієнтів з АГ необхідно розглядати як стан, викликаний пошкодженням органа-мішені, і значно рідше – як побічний ефект антигіпертензивних лікарських засобів.

• β -АБ дещо збільшують ризик виникнення ЕД, проте цей феномен стосується лікарських засобів першого покоління. Численні рандомізовані дослідження підтверджують, що таким новим β -АБ, як небіволлол та бісопролол, цей ефект майже не властивий.

Література

- Davey Smith G., Frankel S., Yamell J. Sex and death: are they related? Findings from the Caerphilly Cohort Study BMJ. – 1997; 315: 1641-1644.
- Billups K., Friedrich S. Assessment of fasting lipid panels and Doppler ultrasound testing in men presenting with erectile dysfunction and no other problems. J Urol. – 2000; 163 (4): 147.
- Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A. et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. – 2000; 163: 460-463.
- Kloner R.A., Speakman M. Erectile dysfunction and atherosclerosis. Curr. Atheroscler. Rep. – 2002; 4, № 5: 397-401.
- McKinlay I.S. The worldwide prevalence and epidemiology of erectile dysfunction. Int J Impot Res 2000; suppl. 12: 6-12.
- Fogelman J. Verapamil caused depression, confusion, and impotence. Am J Psychiatry. – 1988; 145 (3): 380.
- Kaiser D.R., Billups K., Mason C. et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. – 2004; 43: 179-184.
- Jensen J., Lendorf A., Stimpel H. et al. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. Am J Hypertens 1999; 12: 271-275.
- Mickley H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease Ugeskr Laeger. – 2002; 164 (41): 4760-4764.
- Bretschneider I.G., McCoy N.L. Sexual interest and behavior in healthy 80-102 year olds. Arch Sex Behav 1988; 17: 109-29.
- Cuellar De Leon A.J., Ruiz Garcia V., Campos Gonzalez J.C. et al. Erectile dysfunction in patients with hypertension. Med Clin (Barc). – 2002; 119 (14): 521-526.
- Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors Affecting the Increased Prevalence of Erectile Dysfunction in Greek Hypertensive Compared With Normotensive Subjects Journal of Andrology. – 2006; 27: 469-477.
- Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994; 151: 54-61.
- O'Keefe M., Hunt D.K. Assessment and treatment of impotence. Med Clin N Am 1995; 79: 415-434.
- Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur J Clin Pharmacol. – 2002; 58: 177-180.
- Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA. – 2002; 288 (3): 351-357.
- Silvestri A., Galetta P., Cerquetani E. et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo Eur Heart J. – 2003; 24 (21): 1928-1932.
- Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., 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.
- Kostis J.B., Rosen R.C., Holzer B.C., Randolph C., Taska L.S., Miller M.H. CNS side effects of centrally-active antihypertensive agents: a prospective, placebo-controlled study of sleep, mood state, and cognitive and sexual function in hypertensive males. Psychopharmacology (Berlin) 1990; 102: 163-170.
- Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. Blood Press Suppl 1997; 1: 47-51.
- Smith E.R., Maurice J., Richardson R., Walter T., Davidson J.M. Effects of four beta-adrenergic receptor antagonists on male rat sexual behavior. Pharmacol Biochem Behav 1990; 36: 713-717.
- Miller R.A. Propranolol and impotence. Ann Intern Med 1976; 85: 682-683.
- Croog S.H., Levine S., Sudilovsky A., Baume R.M., Clive J. Sexual symptoms in hypertensive patients. A clinical trial of antihypertensive medications. Arch Intern Med 1988; 148: 788-794.
- Grotthuss B., Piasecki T., Pieniewska M. et al. The Influence of prolonged β -blockers treatment on male rabbit's sexual behavior and penile microcirculation. International Journal of Impotence Research. – 2007; 19: 49-54.
- Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol. Am J Hypertens. – 1998; 11: 1244-1247.
- Shiri R., Koskimaki J., Hakkinen J. et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. Int J Impot Res. – 2007; 19: 208-212.
- 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.
- Grimm R. Jr., Grandits G.A., Prineas R.J. 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 (TOMHS). Hypertension. 1997; 29: 8-14.
- Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. J. Sex. Marital Ther. 1992; 29: 325-331.
- Prisant L.M. Fixed low dose combination in first line treatment of hypertension J. Hypertens. – 2002; 20 (Suppl 1): 11-19.
- Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H. et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. J Clin Hypertens (Greenwich). 1999; 1(1): 22-26.
- Vertkin A.L. Конкор (бісопролол) – качественная жизнь кардиологических больных. Труды третьего Российского научного форума «Международным участием «Кардиология 2001». – М., 2001. – С. 69-74.
- Morrisette D.L., Skinner M.H., Hoffman B.B. et al. Effects of antihypertensive drugs atenolol and nifedipine on sexual function in older men: a placebo-controlled, cross-over study Arch. Sex. Behav. – 1993; 22: 99-109.
- Rosen R.C., Kostis J.B., Jekelis A., Taska I.S. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-age male hypertensives Arch. Sex. Behav. – 1994; 23: 135-152.
- Cordero A., Bertomeu-Martinez V., Mazon P. et al. Erectile Dysfunction in High-Risk Hypertensive Patients Treated with Beta-Blockade Agents Cardiovascular Therapeutics. – 2010; 28: 15-22.
- Reidenbach C., Schwinger R.H., Steinritz D. et al. Nebivolol induces eNOS activation and NO-liberation in murine corpus cavernosum. Life Sci. – 2007; 80: 2421-2427.
- Boydak B., Nalbantgil S., Fici F. et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlortalidon on the sexual function of hypertensive men. Drug Invest. 2005; 25 (6): 409-16.
- Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Beneficial effects of switching from blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. Asian J Androl. 2006; 8 (2): 177-82.
- Ferini-Strambi L., Zucconi M., Rigatti P. et al. Male impotence: a possible beta-adrenergic dysfunction in some patients. Eur. Urol. 1992; 21 332-334.
- Kawanishi Y., Lee K.S., Kimura K. et al. Screening of ischemic heart disease with cavernous artery blood flow in erectile dysfunction patients. Int J Impot Res. – 2001; 13: 100.

	Усі пацієнти	Атенолол	Бісопролол	Карведилол	Небіволол	Метопролол
n (%)	1007 (100)	281 (27,9)	261 (25,9)	154 (15,3)	238 (23,6)	30 (3)
Еректильна функція	21 (14-26)	21 (15-26)	22 (14-26)	16 (9-23)	25 (18-28)	15,5 (5,25-23,25)
Функція оргазму	9 (5-10)	8 (5-10)	9 (6-10)	7 (3-10)	10 (7-10)	9 (2-10)
Сексуальне бажання	6 (5-8)	6 (5-8)	6 (5-8)	5 (4-7)	7 (6-8)	5,5 (4-8)
Задоволення від статевих контактів	10 (7-12)	10 (7-11)	10 (7-12)	8 (3-10)	11 (9-13)	10 (3,25-11)
Загальне задоволення	7 (5-8)	6 (4-8)	7 (5-8)	6 (4-8)	8 (6-8)	6 (6-8)

Ступінь ЕД	Частота ЕД залежно від призначеного препарату, %				
	атенолол	бісопролол	карведилол	небіволол	метопролол
Відсутня	25,7	29	19,5	42,9	20
Легка	43,4	39,8	27,9	36,1	20
Помірна	16,7	16,9	24	10,9	26,7
Важка	13,2	15,3	28,6	10,1	23,3