

ОКСИД АЗОТА, ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЛЕЧЕНИЕ β -БЛОКАТОРАМИ (ИССЛЕДОВАНИЕ NOED): ПРЕИМУЩЕСТВО НЕБИВОЛОЛА ПЕРЕД МЕТОПРОЛОЛОМ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ*

К. Бриксиус¹, М. Миддеке², А. Лихтенхаль³, Е. Ян³, Р. Швингер⁴

¹Отдел молекулярной и клеточной спортивной медицины, Институт кардиологии и спортивной медицины, Немецкий Кельнский университет спорта, Кельн

²Мюнхенский институт артериального давления, Мюнхен

³Берлин-Хеми, Берлин

⁴II Медицинская клиника, Вайден, Германия

E-mail: Brixius@dshs-koeln.de

Изучено влияние двух β_1 -селективных адrenoблокаторов – небиволола и метопролола – на эректильную функцию мужчин с артериальной гипертензией (АГ). При одинаковой антигипертензивной эффективности небиволола и метопролола небиволол обладает дополнительными преимуществами, выражающимися в отсутствии при его приеме эректильной дисфункции у мужчин, страдающих АГ, и нуждающихся в длительном приеме β -блокаторов.

Ключевые слова: эректильная функция, артериальная гипертензия, метопролол, небиволол.

Эректильная дисфункция (ЭД), согласно определению Национального института здоровья (НИН) США, – это невозможность достижения или сохранения эрекции, необходимой для успешного полового акта [20]. В ряде контролируемых исследований показано, что ЭД является частым побочным эффектом антигипертензивных препаратов, а некоторые классы препаратов (особенно β -блокаторы и диуретики) особенно повышают риск ЭД [9]. В частности, в Межнациональном обзоре мужского здоровья показано, что до 20% мужчин, жаловавшихся на ЭД, получали β -блокаторы [23].

Артериальная гипертензия (АГ) – весьма частое заболевание; наименьшая его распространенность отмечается в сельских районах развивающихся стран, максимальная – в развитых странах [16]. Лечение АГ направлено на максимально возможное снижение отдаленного сердечно-сосудистого риска. Эксперты все чаще отмечают важность поддержания качества сексуальной жизни при лечении АГ. Для многих пациентов ЭД является, по-видимому, одним из важнейших побочных эффектов, влияющих на субъективную оценку общего благополучия и качество жизни, особенно в начале антигипертензивного лечения. Таким образом, ЭД представляет собой немаловажный фактор, определяющий приверженность гипотензивной терапии, а следовательно, и возможность достичь целевого АД [10].

β -Блокаторы относятся к числу препаратов выбора для лечения АГ [5]. Они различаются по механизму действия,

особенно в отношении β_1 -селективности и вазоактивного действия. Препараты целипролол, карведилол, небиволол оказывают дополнительное вазодилатирующее действие, но только у небиволола оно связано с увеличением выработки эндотелием оксида азота (NO) [25].

В недавних работах Fogari и соавт. представлены 2 исследования, в которых сравнивали лизиноприл с атенололом, а также валсартан с карведилолом по влиянию на частоту половых контактов у пациентов с АГ [11, 12]. Эти β -блокаторы различаются по своим характеристикам: атенолол – β_1 -селективный адrenoблокатор II поколения, карведилол – неселективный α , β -адrenoблокатор. Оба препарата приводили к уменьшению частоты половых актов по сравнению с таковым при приеме ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и антагониста рецепторов к ангиотензину – валсартана. Однако на сегодня практически отсутствуют исследования, в которых сравнивалось бы влияние различных β -блокаторов на эректильную функцию (ЭФ).

Целью настоящего исследования явилось сравнение воздействия двух широко используемых β -блокаторов – небиволола (β -блокатора III поколения с высокой β_1 -селективностью и дополнительными NO-вазодилатирующими свойствами) и метопролола (β -блокатора II поколения) – на ЭФ у пациентов с АГ. Для оценки ЭФ использовали Международный индекс ЭФ (МИЭФ) – надежную, валидизированную и широко используемую шкалу самооценки [22]. Опросник МИЭФ включает в себя основные аспекты определения ЭФ и состоит из 15 вопросов с предлагаемыми ответами. Он создавался как краткий, надежный и валидизированный инструмент для оценки мужской сексуальной функции в домашних условиях и на сегодня считается «золотым стандартом», используемым в большинстве исследований, в которых оценивают ЭФ.

В исследование включили мужчин в возрасте 40–55 лет с впервые диагностированной эссенциальной АГ I степени (систолическое артериальное давление – САД – 140–159 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление – ДАД – 90–99 мм рт. ст.) или получавших антигипертензивные препараты. Исследование проводили в амбулаторных условиях; все пациенты вели половую жизнь с 1 гетеросексуальным партнером на протяжении не менее 6 мес и не имели признаков сексуальной дисфункции (ЭФ – 25–30 по Шкале МИЭФ) даже в случае приема β -блокаторов и диуретиков. Из исследования исключали больных сахарным диабетом, лиц, злоупотребляющих алкоголем или употребляющих наркотики, имеющих клинически значимые сердечно-сосудистые и иные заболевания, а также получающих сопутствующую терапию по поводу АГ и(или) ЭД. Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование.

Исследование проводили в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации после одобрения локального этического комитета. Это – пилотное двойное слепое рандомизированное 1:1, перекрестное исследование в параллельных группах продолжительностью 28 дней (рис. 1). После 2-недельного вводного периода, во время которого пациенты получали плацебо, проводилась компьютеризированная рандомизация в 1 из 2 групп лечения в соотношении 1:1. В группе лечения А пациенты

* Оригинальная статья опубликована: Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2007; 34: 327–331.

получали небиволол (5 мг) 1 раз в день в течение первых 12 нед, затем – плацебо 1 раз в сутки в течение 2 нед, затем – метопролола сукцинат (95 мг) 1 раз в день в течение следующих 12 нед. Пациенты, рандомизированные в группу В, вначале получали метопролола сукцинат (95 мг) 1 раз в день в течение 12 нед, затем – плацебо в течение 2 нед, в дальнейшем – небиволол (5 мг) 1 раз в день в течение последних 12 нед. Пациентов обследовали при скрининговом визите, исходном (рандомизационном) визите, а затем – каждые 4 нед во время активного лечения (рис. 1). Визиты в клинику, как правило, делались утром, в одно и то же время. АД измеряли в положении сидя с помощью стандартного сфигмоманометра; измерение проводили после 10 мин пребывания пациента в спокойном состоянии; в качестве результата фиксировали среднее значение 3 измерений, выполненных с 2-минутным интервалом.

Во время визитов 1–8 пациенты предоставляли дневники, в которых документировалась частота сексуальных контактов в период исследования. Кроме того, в ходе каждого визита пациентам давали заполнить опросник МИЭФ.

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной конечной точкой влияния терапии на сексуальную функцию был индекс ЭФ по Шкале МИЭФ к концу 2 периодов активного лечения (12-я и 26-я недели) по сравнению с соответствующими исходными значениями (конец вводного периода плацебо и отмывочного периода плацебо). Вторичными конечными точками были полученные при анализе опросника МИЭФ показатели функции оргазма, сексуального желания, удовлетворенности половым актом и общей удовлетворенности после лечения небивололом и метопрололом. Оценивали также влияние терапии на АД. Во время 1-го и 2-го периодов двойного слепого лечения пациентам задавали 2 вопроса, касающихся: 1) удовлетворенности ЭФ; 2) общей удовлетворенности терапией. Безопасность и переносимость обоих препаратов оценивали по числу нежелательных явлений, частоте сердечных сокращений (ЧСС) и лабораторным показателям.

МОНИТОРИНГ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ

Приверженность терапии оценивали по количеству таблеток, возвращенных при каждом визите в клинику.

Статистический анализ. Поскольку исследование носило пилотный характер, формального исходного расчета объема статистической выборки не проводили. Исходно для оценки первичной конечной точки эффективности в исследование планировали включить 52 человека, затем было рассчитано, что для достижения цели исследования необходимо ран-

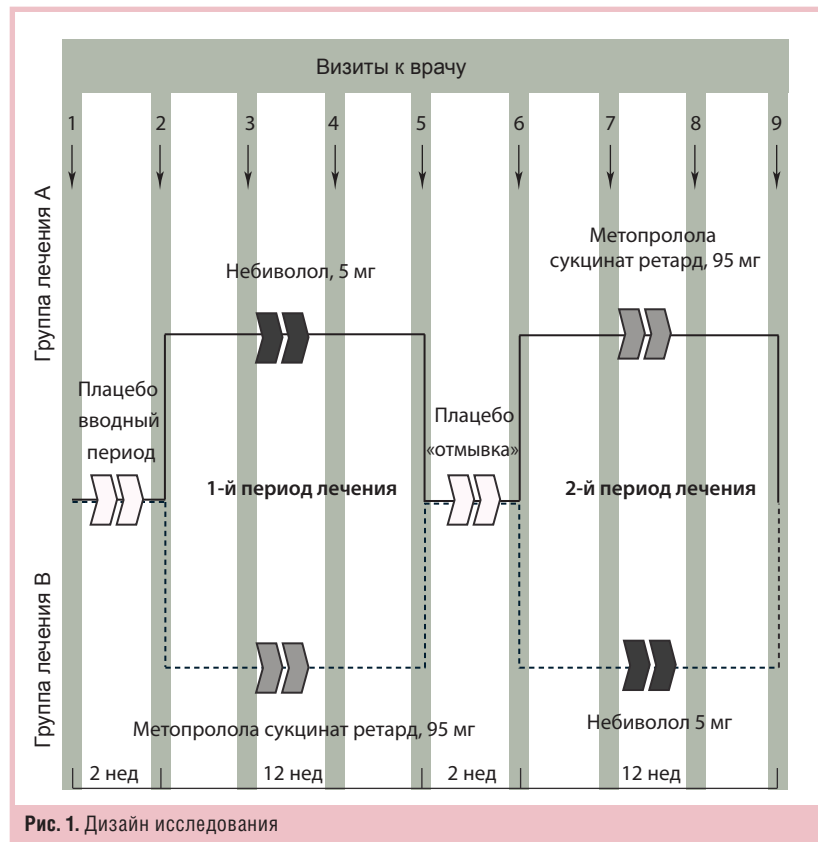


Рис. 1. Дизайн исследования

Исходная характеристика пациентов

Таблица

Характеристика	Группы	
	А	В
Количество пациентов, n	25	23
Возраст, годы	48,4±5,3	47,2±5,3
Рост, см	176,6±5,5	177,8±4,6
Масса тела, кг	87,5±14,4	86,0±7,5
ИМТ, кг/м ²	28,1±4,4	27,2±2,4
Средняя давность АГ, годы	3,3±3,2	4,0±3,6
САД, мм рт. ст.	149,4±4,3	148,2±4,8
ДАД, мм рт. ст.	92,9±1,9	93,0±1,8
Индекс ЭФ*	28,2±1,3	28,1±1,3
Предшествующая антигипертензивная терапия, n:		
Блокатор кальциевых каналов	0	1
ИАПФ	2	0
БРА	1	0
Диуретик	0	1
β-Блокатор	2	3
Число бывших курильщиков, n (%)	11 (44)	11 (48)

Примечание. Где возможно, данные представлены как среднее значение±СО; группа лечения А: период 1 – небиволол 5 мг 1 раз в день; период 2 – метопролол 95 мг 1 раз в день; группа лечения В: период 1 – метопролол 95 мг 1 раз в день; период 2 – небиволол 5 мг 1 раз в день; не выявлено статистически значимых различий исходных показателей; БРА – блокатор рецепторов к ангиотензину; * определяли перед первым лечением.

доминировать 32 пациента. Статистическую обработку данных, основанных на индексах МИЭФ, проводили с использованием ковариантного анализа (ANCOVA) с соответствующими исходными значениями в качестве коварианты. Для подтверждения исходной гипотезы перекрестного дизайна, помимо оценки эффекта периода, исследовали также наличие следового эффекта (взаимодействие лечение × период). Первичный анализ эффективности основывался на стратегиях «в зависимости от намеченного лечения» (intention-to-treat) и «в соответствии с прото-

колом» (per-protocol-data). Эффективность по вторичным конечным точкам оценивали при помощи дисперсионного анализа (ANOVA). Все статистические тесты были двусторонними при $\alpha=0,05$.

В рамках исходного скрининга обследовано 50 пациентов. Перед рандомизацией 2 пациента из группы В были исключены из-за несоответствия критериям включения в исследование. Остальные 48 пациентов, рандомизированных для лечения, полностью завершили программу исследования. Группы были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), длительности АГ, САД и ДАД (см. таблицу). Показатели ЭФ перед 1-м этапом лечения в группах также существенно не различались. Подсчет возвращенного препарата подтвердил, что приверженность терапии была хорошей и составила 80–120% в обеих группах.

СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Небиволол и метопролол одинаково снижали АД независимо от порядка назначения (рис. 2). Поскольку средние исходные значения САД и ДАД к концу отмывочного периода плацебо были существенно ниже, чем к концу вводного периода плацебо, среднее снижение САД и ДАД во время 2-го периода лечения было меньше, чем во время 1-го. Различия между группами в отношении снижения АД по сравнению с исходным уровнем были статистически незначимыми (рис. 2). В обеих группах все пациенты ответили на терапию и достигли целевого САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. Соответственно ни один пациент не выбыл из исследования из-за недостаточной эффективности антигипертензивной терапии.

ВВОДНЫЙ ПЕРИОД

Первичная конечная точка сексуальной функции. У пациентов, получавших небиволол в 1-й период лечения, индекс ЭФ достоверно не отличался от исходного (-0,08 пункта). Те же данные получены у пациентов, получавших небиволол во 2-й период лечения (+0,35 пункта; рис. 3).

Напротив, у пациентов, получавших метопролол в 1-й период лечения, отмечалось четкое снижение ЭФ на 1,17 пункта у получавших метопролол во 2-й период лечения индекс снизился на 0,68 пункта. Во время отмывочного периода после приема метопролола ЭФ восстанавливалась не полностью.

При анализе всех измерений, выполненных между началом и окончанием периода лечения, небиволол достоверно не изменял средний индекс ЭФ (+0,13), тогда как на фоне терапии метопрололом индекс ЭФ достоверно снижился (-0,92) – рис. 4.

К моменту окончания лечения динамика всех вторичных показателей эффективности, полученных при анализе МИЭФ (индексы функции оргазма, сексуального желания, удовлетворенности половым актом и общей удовлетворенности), была лучше при приеме небиволола (рис. 4). При анализе отдельных временных точек выявлено, что 5% порог достоверности был достигнут для индекса ЭФ к 4-й неделе лечения, для функции оргазма – к 8-й неделе лечения ($p=0,04$ и $p=0,038$ соответственно). Результаты анализа «в соответствии с протоколом» совпадали с результатом анализа «в зависимости от намеченного лечения». Единственным значимым различием было влияние лечения на индекс ЭФ через 4 нед терапии, который не достиг

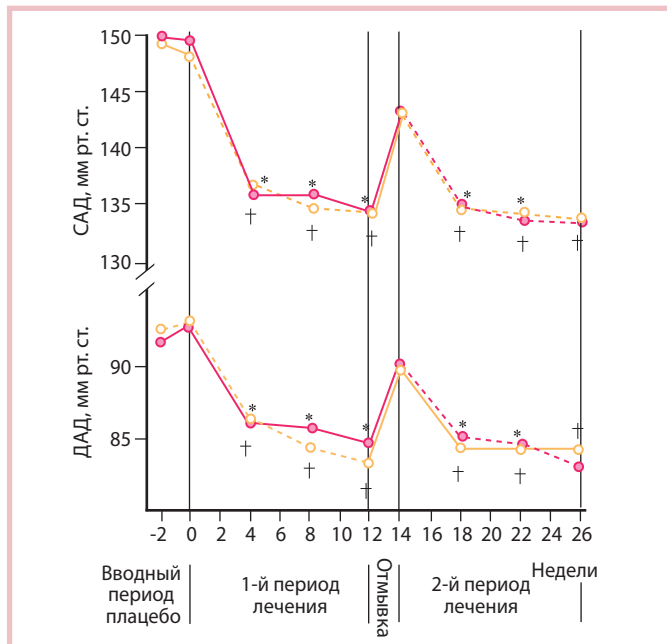


Рис. 2. Динамика САД и ДАД в группе лечения А (● – 1-й период лечения: небиволол – 5 мг 1 раз в день; 2-й период лечения: метопролол – 95 мг 1 раз в день; $n=25$) и в группе лечения В (○ – 1-й период лечения: метопролола сульфат – 95 мг 1 раз в день; 2-й период лечения: небиволол – 5 мг 1 раз в день; $n=25$); оба β -адреноблокатора одинаково снижали САД и ДАД у мужчин с АГ; * $p<0,05$ по сравнению с временем 0 в группе лечения А; † – $p<0,05$ по сравнению с временем 0 в группе лечения В

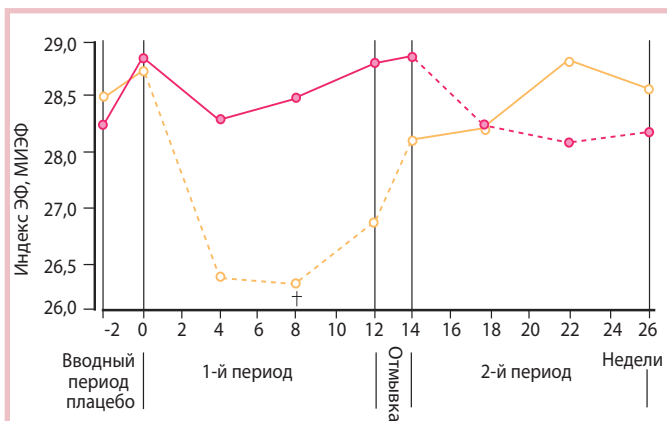


Рис. 3. Динамика индекса ЭФ по Шкале МИЭФ в группе лечения А (● – 1-й период лечения: небиволол – 5 мг 1 раз в сут; 2-й период лечения: метопролол – 95 мг 1 раз в сут; $n=25$) и в группе лечения В (○ – 1-й период лечения: метопролола сульфат – 95 мг 1 раз в день; 2-й период лечения: небиволол – 5 мг 1 раз в день; $n=25$); отмечено достоверное снижение МИЭФ через 4 нед лечения метопрололом; † – $p<0,05$ по сравнению с временем 0 в группе лечения В

5% порога достоверности при анализе «в соответствии с протоколом».

Вторичные конечные точки сексуальной функции. При анализе динамики отдельных показателей МИЭФ во всех случаях результаты были лучше у пациентов, получавших небиволол (рис. 3).

Средняя частота половых актов в месяц была сопоставимой в группах (небиволол – 5,6; метопролол – 5,8). Согласно собственным оценкам пациентов, 22,9% из них отметили, что небиволол улучшил их сексуальную функцию, тогда как при лечении метопрололом улучшение отметили только 14,6%. Когда пациентов просили напрямую сравнить 2 препарата, 25,0% сообщили, что небиволол был лучше метопролола в плане улучшения ЭФ; лишь 8,3% предпочли метопролол. Доля пациентов, которые были в целом довольны лечением, была значительно выше при лечении небивололом, чем метопрололом (45,8 против 29,2%). Что касается глобальной оценки удовлетворенности лечением, 45,8% пациентов почувствовали, что небиволол оказался лучше метопролола, лишь 20,8% утверждали, что лучше метопролол.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

В ходе исследования не выявлено критических данных, касающихся безопасности препаратов. Анализ подтвердил хорошую безопасность обоих препаратов. По крайней мере, 98% пациентов расценили переносимость препаратов как хорошую и очень хорошую.

ОБСУЖДЕНИЕ

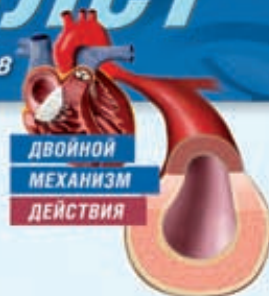
В этом пилотном исследовании оценивали влияние селективного β_1 -адреноблокатора III поколения небиволола и β_1 -адреноблокатора II поколения метопролола на сексуальную функцию у мужчин среднего возраста, страдающих АГ. Несмотря на одинаковое снижение САД и ДАД, метопролол достоверно ухудшал основные показатели сексуальной активности у мужчин-гипертоников среднего возраста, ранее не страдавших ЭД, особенно в первые недели терапии; при этом у пациентов, получавших небиволол, отмечалась даже тенденция к улучшению ЭФ.

Все пациенты независимо от проводимой терапии к концу исследования достигли целевого САД ≤ 140 мм рт. ст. и ДАД ≤ 90 мм рт. ст. В обычных условиях даже при отсутствии дополнительных факторов риска, требующих более тщательного контроля АД, целевого АД бывает достичь нелегко [4]. Недостаточное снижение АД нередко обусловлено плохой приверженностью пациентов лечению [7]. В этом исследовании приверженность была высокой, что можно объяснить, с одной стороны, хорошей переносимостью препаратов, а с другой – тщательным наблюдением за пациентами с регулярными визитами [7].





Обычный «среднестатистический» пациент, который, как правило, философски относится к побочным эффектам, может в какое-то время прекратить прием препаратов, объясняя это необходимостью «отдохнуть от лекарств» [24]. Поскольку многие пациенты беспокоятся, что антигипертензивные препараты могут негативно сказаться на их сексуальной активности, возможен соблазн делать регулярные перерывы в приеме лекарств, чтобы доставить удовольствие себе и партнерше. Осознание кратковременной «пользы» от прекращения антигипертензивной терапии может привести к попыткам все больше удлинять

Небилет

Небиволол 5 мг № 14, 28



Преимущество Небилета перед «традиционными» β -адреноблокаторами – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Рекомендован к использованию при АГ как препарат первой линии***
-  **Рекомендован для пациентов с АГ с метаболическим синдромом и высоким риском развития СД***
-  **Не оказывает неблагоприятных метаболических и диабетогенных эффектов****



Рег. Уд. П № 011417/01 от 26.10.2004

 **БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ**

* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2007

** Roseti E. A, Rizzoni D. Metabolic Profile of Nebivolol, a β -adrenoreceptor Antagonist with Unique Characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097-1107

«отдых от лекарств», пока в конце концов лечение не будет полностью прекращено.

Частота сексуальной дисфункции может различаться в зависимости от возраста изучаемой популяции [26]. Чтобы уменьшить влияние возраста, мы включали в исследование сексуально активных пациентов среднего возраста. Включение в исследование пациентов без сексуальной дисфункции позволило нам оценить частоту возникновения ЭД, связанной именно с препаратами как таковыми, а не с другими факторами.

Разное влияние небиволола и метопролола на ЭФ и другие показатели МИЭФ может быть обусловлено различным механизмом их действия. Небиволол – мощный высококардиоселективный β -блокатор с уникальным гемодинамическим профилем [14], что отличает его от других кардиоселективных β -блокаторов, в частности метопролола. Небиволол обладает способностью модулировать эндотелиальную систему NO [8], увеличивая высвобождение NO, что приводит к коронарной и системной вазодилатации и, таким образом, к снижению периферического сопротивления и уменьшению эндотелиальной дисфункции [3]. Небиволол вызывает артериальную и венозную вазодилатацию, независимую от его β_1 -адреноблокирующих свойств [14]. Действие эндотелиального NO на фоне лечения небивололом может быть связано с активацией β_3 -адренорецепторов [8] или эстрогеновых рецепторов [13]. Показано уникальное вазодилатирующее действие небиволола, основанное на высвобождении эндотелием NO, в периферических артериях и коронарных микрососудах [8, 18]. Кроме того, небиволол увеличивает ударный объем, что обусловлено снижением сосудистого сопротивления, и приводит к поддержанию сердечного выброса, несмотря на снижение ЧСС [15, 21]. Эти свойства NO, приводящие к увеличению кровотока и значительному улучшению гемодинамического профиля, могут также играть роль в улучшении ЭФ [1].

Второй первичный показатель, изученный в данном исследовании, – ЭФ, которая улучшалась на фоне лечения небивололом и ухудшалась при лечении метопрололом. Эти противоположные результаты свидетельствуют о том,

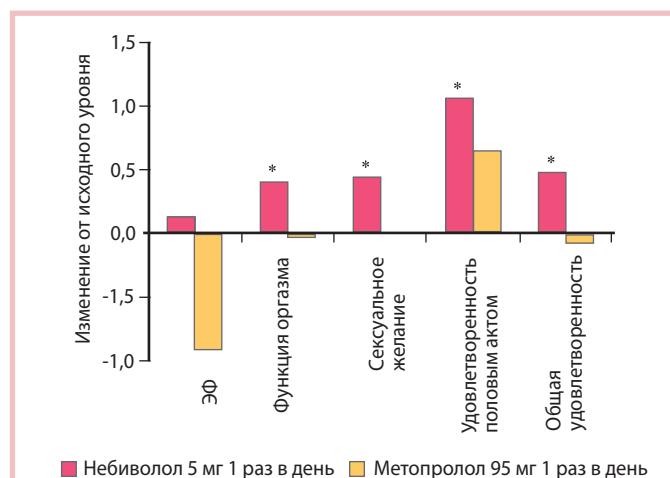


Рис. 4. Влияние 12-недельной терапии небивололом и метопрололом сукцинатом в 1-й и 2-й периоды лечения на динамику различных индексов МИЭФ

что небиволол может улучшать ЭФ вследствие увеличения перфузии в сосудах малого калибра и микрососудах. Аналогичное действие описано для ингибитора 5-фосфодиэстеразы силденафила [19].

Несмотря на доказанную способность небиволола к высвобождению NO эндотелием, остается не до конца понятным, влияет ли небиволол на высвобождение NO другими типами клеток (например, клетками пещеристого тела). В отличие от других (сосудистых) гладких мышц клетки гладкой мускулатуры пещеристого тела содержат эндотелиальную NO синтазу (eNOS) [2], и активация eNOS пещеристого тела также важна для ЭФ, поскольку вносит вклад в увеличение пенильного кровотока [1]. Имеются данные о том, что в пещеристом теле располагаются β_3 -адренорецепторы [6]. Однако чтобы ответить на вопрос, вызывает ли небиволол высвобождение NO из эндотелиальных тканей, необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, по результатам этого пилотного исследования, кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы небиволол и метопролол по-разному влияют на ЭФ мужчин, страдающих АГ. Несмотря на одинаковую антигипертензивную эффективность, небиволол обладает преимуществом, связанным с влиянием на качество сексуальной жизни, что, по-видимому, связано с его вазодилатирующим действием, опосредованным усилением высвобождения NO. Для подтверждения позитивного влияния небиволола на ЭФ мужчин-гипертоников необходимы дополнительные исследования. В исследовании с перекрестным дизайном было бы уместно увеличить продолжительность отмычного периода плацебо между периодами лечения. Для подтверждения позитивного влияния небиволола на поддержание и улучшение качества сексуальной жизни мужчин, страдающих АГ, целесообразно проведение крупномасштабных прямых сравнительных клинических исследований β -блокаторов.

Исследование проводилось на оригинальном препарате Небилет, Берлин-Хеми/Менарини.

Литература

- Andersson K., Wagner G. Physiology of penile erection // *Physiol. Rev.* – 1995; 75: 191–236.
- Bloch W., Mehlhorn U., Krahwinkel A. Evidence for the involvement of endothelial nitric oxide synthase from smooth muscle cells in the erectile function of the human corpus cavernosum // *Urol. Res.* – 1998; 26: 129–135.
- Brehm B., Bertsch D., von Fallois J. et al. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 36 (1): S401–403.
- Cheung B., Ong K., Man Y. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–02 // *J. Clin. Hypertens.* – 2006; 8: 93–98.
- Chobanian A., Bakris G., Black H. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension.* – 2003; 42: 1206–1252.
- Cirino G., Sorrentino R., di Villa Bianca R. et al. Involvement of beta 3-adrenergic receptor activation via cyclic GMP- but not NO-dependent mechanisms in human corpus cavernosum function // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003; 100: 5531–5536.
- Cramer J., Scheyer R., Mattson R. Compliance declines between clinic visits // *Arch. Intern. Med.* – 1990; 150: 1509–1510.
- Dessy C., Saliez J., Ghisdal P. et al. Endothelial beta3-adrenoreceptors mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation beta-blocker nebivolol // *Circulation.* – 2005; 112: 1198–1205.

9. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: Influence of antihypertensive drugs // *Drugs*. – 2005; 65: 773–786.
10. Fogari R., Zoppi A. Effects of antihypertensive therapy on sexual activity in hypertensive men // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2002; 4: 202–210.
11. Fogari R., Zoppi A. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: A cross-over study // *Am. J. Hypertens.* – 1998; 11: 1244–1247.
12. 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.
13. Garban H., Buga G., Ignarro L. Estrogen receptor-mediated vascular responsiveness to nebivolol: A novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2004; 43: 638–644.
14. Ignarro L. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker // *Blood Press.* – 2004; 1: 2–16.
15. Kamp O., Sieswerda G., Visser C. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 2003; 92: 344–348.
16. Kearney P., Whelton M., Reynolds K., et al. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review // *J. Hypertens.* – 2004; 22: 11–19.
17. Krousel-Wood M., Hyre A., Muntner P. et al. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: Current status and future directions // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2005; 20: 296–300.
18. Lekakis J., Protogerou A., Papamichael C. et al. Effect of nebivolol and atenolol on brachial artery flow-mediated vasodilation in patients with coronary artery disease // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2005; 19: 277–281.
19. Moore R., Derry S., McQuay H. Indirect comparison of interventions using published randomised trials: Systematic review of PDE-5 inhibitors for erectile dysfunction // *BMC Urol.* – 2005; 5: 18–34.
20. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence // *JAMA.* – 1993; 270: 83–90.
21. Nodari S., Metra M., Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. Nebivolol // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003; 5: 621–627.
22. Rosen R., Cappelleri J., Gendrano N. The international index of erectile function (МИЭФ): A state-of-the-science review // *Int. J. Impot. Res.* – 2002; 14: 226–244.
23. Shabsigh R., Perelman M., Lockhart D. et al. Health issues of men: Prevalence and correlates of erectile dysfunction // *J. Urol.* – 2005; 174: 662–667.
24. Waeber B., Burnier M., Brunner H. Compliance with antihypertensive therapy // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1999; 21: 973–985.
25. Weber M. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease // *Am. J. Hypertens.* – 2005; 18: S169–176.
26. Wespes E. Erectile dysfunction in the ageing man // *Curr. Opin. Urol.* – 2000; 10: 625–628.

NITRIC OXIDE, ERECTILE DYSFUNCTION, AND BETA-BLOCKER TREATMENT (NOED STUDY): BENEFIT OF NEBIVOLOL VERSUS METOPROLOL IN HYPERTENSIVE MEN

K. Brixius¹, M. Middeke², A. Lichtenthal³, E. Jahn³, R. H. G. Schwinger⁴

¹Department of Molecular and Cellular Sport Medicine, Institute of Cardiology and Sport Medicine, German Sport University Cologne, Cologne, ²Blutdruckinstitut Munich, Munich, ³Berlin-Chemie, Berlin, ⁴Medizinische Klinik II, Klinikum Weiden, Weiden, Germany
The effects of two β_1 -adrenoceptor-selective antagonists, namely nebivolol and metoprolol, on erectile function were studied in male patients with hypertensive men. Despite the similar antihypertensive efficacy of nebivolol and metoprolol, the former has additional benefits by avoiding erectile dysfunction in male hypertensive patients needing long-term β -blocker therapy.

Key words: erectile function, arterial hypertension, metoprolol, nebivolol.

КУПИРОВАНИЕ КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И. Решина¹, А. Калягин², кандидат медицинских наук,
Н. Середя¹, кандидат медицинских наук, **О. Ларионова¹**,

¹Иркутский областной онкологический диспансер,

²Иркутский государственный медицинский университет

E-mail: Rechina@yandex.ru

В группе онкологических больных с возникшими в ходе полихимиотерапии кардиотоксическими эффектами Кораксан (ивабрадин) способствовал уменьшению жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, отдышку, а также в обычной суточной дозе (10–15 мг) снижал ЧСС.

Ключевые слова: полихимиотерапия, кардиотоксичность, синусовый узел, синусовый ритм, купирование кардиотоксических эффектов, Кораксан (ивабрадин).

По приблизительным подсчетам ВОЗ, в 2000 г. в мире рак был диагностирован у 11 млн человек; от онкологических заболеваний умерли 7 млн человек; общее число больных со злокачественными опухолями любой локализации достигло 25 млн человек. К 2030 г. прогнозируется рост заболеваемости раком в 3 раза; в РФ прогнозируется рост онкологической заболеваемости в 4,5 раза и смертности – на 55%.

Традиционными способами лечения в онкологии являются хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия. В некоторых случаях достаточно какого-либо одного вида лечения, но зачастую оно бывает комплексным. Химиотерапия используется как самостоятельный вид противоопухолевого лечения и в комплексной терапии.

Разработаны разнообразные схемы комбинаций противоопухолевых препаратов; в большинстве схем полихимиотерапии (ПХТ) присутствует доксорубицин или цисплатин. В процессе лечения доксорубицином во многих случаях развивается кардиомиопатия: нарушение сердечного ритма, тахисистолия, боли в области сердца, нестабильное АД. При применении цисплатина кардиотоксичность проявляется развитием инфаркта миокарда, нарушения ритма и проводимости.

Среди многообразной сердечно-сосудистой патологии определенное место принадлежит кардиомиопатиям [5]; они относятся к наиболее неизученной группе болезней, однако известно, что в случае развития тахикардии прогноз значительно ухудшается [3, 4]. Среди многочисленных факторов сердечно-сосудистого риска большое значение придается частоте сердечных сокращений (ЧСС) [3, 7, 8]. По данным разных авторов, увеличение ЧСС служит маркером повышенного риска смерти (в том числе от всех причин) [5]. Результаты эпидемиологических исследований, включая Фремингемское, свидетельствуют о том, что с увеличением ЧСС возрастает число случаев внезапной смерти.