

АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПРИ МОНОТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ И НЕБИВОЛОЛОМ

Г. С. Нурмамедова, И. И. Мустафаев

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедра терапии

Цель исследования — изучить влияние бисопролола и небиволола на половую функцию у мужчин с артериальной гипертонией (АГ) при 2-месячной монотерапии.

У 30 мужчин с АГ I и II степени (по классификации ВОЗ) в возрасте 35—55 лет ($48 \pm 3,5$ года) в течение 2 мес проводили монотерапию изучаемыми препаратами. В конце 4-недельного периода плацебо и после 2-месячной монотерапии у больных определяли параметры variability ритма сердца, проводили доплерографию пенильных артерий, анкетирование по Васильченко.

Терапия бисопрололом и небивололом сопровождалась достоверным повышением тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, улучшением систолического кровотока в кавернозных и дорсальной артериях. При анализе данных анкетирования больных по опроснику Васильченко не было установлено значимых изменений, в том числе и ухудшений, со стороны половой функции обследованных.

Бисопролол и небиволол не ухудшают половую функцию у мужчин с АГ, улучшают спектральные показатели variability ритма сердца и сосудистый кровоток в артериях пещеристых тел.

Ключевые слова: артериальная гипертония, мужчины, бисопролол, небиволол, variability ритма сердца, пенильный кровоток, половая функция

ANALYSIS OF VARIABILITY OF CARDIAC RHYTHM AND SEXUAL FUNCTION IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING THERAPY WITH BIOSPOROLOL AND NEBIVOLOL

G.S. Nurmamedova, I.I. Mustafayev

A.A. Aliev Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training

The aim of the work was to study effect of bisoprolol and nebivolol therapy on the sexual function of men with AH. 20 men aged 35-55 (48 ± 3.5) yr with grade I and II AH received either drug for 2 months. Cardiac rhythm variability (CRV) was estimated in the end of the 4-week placebo period and after 2-month monotherapy. Dopplerography of penile arteries and a questionnaire study (as described by Vasilchenko) were conducted. Both drugs significantly increased the tone of the parasympathetic component of the vegetative nervous system, improved systolic blood flow in cavernous and dorsal arteries. The questionnaire study failed to reveal significant changes of the sexual function. It is concluded that biosporolol and nebivolol did not compromise the sexual function of men with AH; they improve spectral CRV characteristics and blood flow in cavernous arteries.

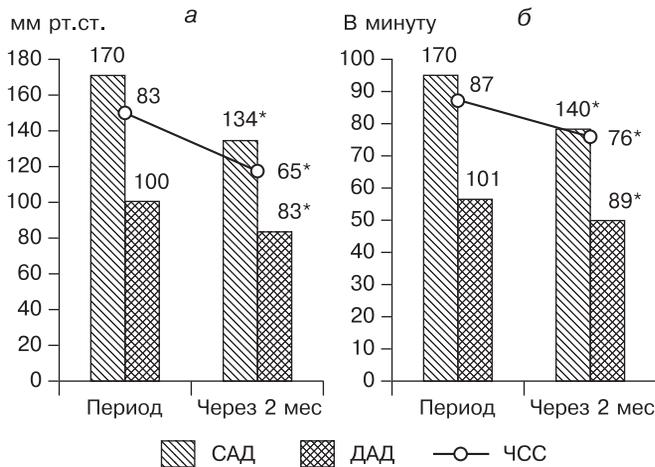
Key words: arterial hypertension, men, biosporolol, nebivolol, cardiac rhythm variability, penile blood flow, sexual function

Одной из важнейших проблем артериальной гипертензии (АГ) является рациональный подбор антигипертензивной терапии (АГТ), которая должна быть не только эффективной, но и безопасной. Согласно международным рекомендациям β -адреноблокаторы (БАБ) относят к основным препаратам при лечении АГ [1]. На фоне их длительного применения, однако, отмечаются множественные побочные эффекты, в том числе нарушение половой функции [2, 3], которое может ограничивать применение этих препаратов. Между тем точный механизм, лежащий в основе этого крайне нежелательного для мужчин побочного действия, по сей день не установлен. Исследование вегетативной нервной системы (ВНС) в этом контексте обусловлено тем, что оценка вегетативного обеспечения различных форм деятельности несет важную информацию о состоянии ВНС [4—6], а также в оценке терапевтического действия БАБ. В связи с изложенным выше целью работы явилось изучение влияния двух современных высококардиоселективных БАБ — бисопролола и небиволола — на половую функцию у мужчин с АГ, а также (для уточнения возможных механизмов развития половых дисфункций) оценка со-

стояния ВНС и уровня кровотока в артериях пещеристых тел.

Материал и методы

Под наблюдением находились 30 мужчин с АГ I и II степени (по классификации ЕОК, ЕОГ, 2007) в возрасте 35—55 лет (в среднем $48 \pm 3,6$ года). Давность АГ составила в среднем $7,4 \pm 2,9$ года. В исследование не включали больных с эндокринной патологией и сопутствующими заболеваниями, требующими специального лечения, не имеющих противопоказаний к назначению БАБ. До включения больных в исследование им отменяли все виды АГТ и назначали плацебо в течение 4 нед. Если в конце периода плацебо уровень артериального давления (АД) оставался выше 140/90 мм рт. ст., то больные были рандомизированы по 5 стратификационным критериям (возраст, масса тела, давность АГ, стадия АГ, уровень АД) на 2 идентичные группы: 15 больным назначали монотерапию бисопрололом — $7 \pm 1,3$ мг/сут, а 15 — монотерапию небивололом — $7 \pm 1,3$ мг/сут. Срок проводимой терапии — 2 мес. Эффективность и переносимость проводимой АГТ оценивали каждые 10 дней по



Сравнительная динамика показателей АД и ЧСС при монотерапии бисопрололом (а) и небивололом (б).

* — $p < 0,001$.

гемодинамическим параметрам: АД измеряли по методу Короткова трехкратно в положении сидя через 10 мин предварительного отдыха, частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли пальпаторно и по ЭКГ. Изучаемые показатели определяли в конце периода плацебо и через 2 мес монотерапии БАБ.

Для исследования вегетативных сдвигов использовали метод обработки ЭКГ, предложенный в 1975 г. Р. М. Баевским и А. П. Берсеновой [7]. По этой методике определяли статические показатели — триангулярный индекс и индекс Баевского, а также для точной количественной оценки взаимодействия отдельных уровней управления ритмом сердца был проведен спектральный анализ, к которому относится определение мощности высокочастотных (high frequency — HF) и низкочастотных волн (low frequency — LF). Исследования проводили при помощи компьютерного кардиографа — анализатора сердечного ритма «Карди-01» (Зеленоград, Россия).

Допплерографию пенильных артерий: дорсальной артерии (ДА), левой и правой кавернозных артерий (КАЛ и КАП) проводили при помощи диагностического комплекса «Ангиодин» с программным обеспечением Doppler Diagnostics НПФ «БИОСС» (Россия) с применением датчика с частотой 8 МГц, мощностью 40 мВт и усилением 40дБ. Оценку пенильного артериального кровотока осуществляли по стандартизованным параметрам доплерографической кривой. Проводили измерение пиковой систолической скорости кровотока (S), конечной диастолической скорости кровотока (D), средней скорости (M), пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI), индекса Стюарта (SD) и индекса спектрального расширения (SB).

Опросник Васильченко включал вопросы, характеризующие психологический статус больных, потребность в половых актах, эякуляторную функцию, длительность и частоту половых актов и их расстройств.

Показатели доплерографии, измерения ЧСС и АД, длительности заболевания, кардиоритмографии, полученные в ходе исследования были сравнены с помощью критерия Вилкоксона в программе Statistica 99 Edition Kemel release 5.5A.

Признаки, отмеченные пациентами в психоэмоциональной и сексуальной сферах до и после лечения, во всех группах были сравнены по критерию χ^2 . Обработку данных

вели при помощи компьютерной программы Premier of Biostatistics, версия 4.03.

Результаты и обсуждение

На фоне 2-месячной монотерапии бисопрололом и небивололом отмечается достоверное снижение как систолического АД—САД, так и диастолического АД—ДАД (см. рисунок). Как и следовало ожидать, лечение исследуемыми БАБ приводило к достоверному снижению ЧСС ($p < 0,001$).

Анализ данных по вегетативным сдвигам (табл. 1) показал, что в конце периода плацебо обследованных больных отмечался вегетативный дисбаланс: уменьшение variability ритма сердца (ВРС), снижение мощности HF на фоне повышения мощности LF, т. е. преобладает симпатическое звено регуляции и повышена активность высших вегетативных центров. После проведенной монотерапии изучаемыми препаратами отмечается достоверное улучшение показателей спектра за счет повышения мощности HF.

При монотерапии бисопрололом (табл. 2) отмечается достоверное повышение показателя S в ДА и КАП и статистически незначимое — в КАЛ. Это приводит к повышению показателя M, отражающего интегральное значение максимальной и минимальной скорости кровотока за сердечный цикл, однако лишь для КАЛ этот показатель статистически достоверен. Лечение бисопрололом не приводит к статистически значимым изменениям PI и RI. Показатель SB в кавернозных артериях, характеризующий степень стеноза в сосудах (в процентах), достоверно повышается.

В условиях монотерапии небивололом (табл. 3) также отмечается достоверное повышение показателя S в изучаемых артериях и статистически незначимое увеличение PI, RI и M. В КАП установлено повышение SB. Следовательно, при монотерапии и бисопрололом, и небивололом отмечается повышение показателя S в артериях пещеристых тел и тенденция к повышению PI, RI, SB.

Согласно данным анкетирования, обследованные больные не отмечали ухудшения половой функции за период проведения монотерапии бисопрололом и небивололом, что подтверждается результатами статистической обработки этих данных с определением критерия согласия Пирсона (табл. 4). Представленные результаты свидетельствуют о недостоверности изменений изученных показателей.

Нарушения половой функции часто встречаются в условиях длительного применения многих антигипертензивных средств, в частности при лечении БАБ [8]. В связи с этим представляет определенный интерес уточнить, дают ли изучаемые нами препараты указанный негативный эффект, поэтому для установления возможного механизма половых дисфункций, возникших на фоне приема исследуемых препаратов, было проведено одновременное изучение пенильного кровотока, показателей ВНС и уровня половых гормонов. Результаты этого исследования частично опубликованы ранее [9].

Таблица 1. Показатели ВРС при монотерапии бисопрололом и небивололом ($M \pm m$)

Препарат	Время исследования	Триангулярный индекс	Индекс Баевского	LF (M/c^2)	HF (M/c^2)
Бисопролол	Период плацебо	$6,0 \pm 2,0$	$399,4 \pm 220,0$	$201,8 \pm 145,0$	$163,2 \pm 121,8$
	Через 2 мес	$7,9 \pm 1,4^{**}$	$272,0 \pm 150,0$	$467,8 \pm 223,0^*$	$461,8 \pm 201,8^{**}$
Небиволол	Период плацебо	$6,6 \pm 4,4$	$329,0 \pm 11,3$	$195,4 \pm 128,5$	$114,0 \pm 52,0$
	Через 2 мес	$7,8 \pm 1,7$	$210,8 \pm 120,0^*$	$367,9 \pm 141,9^*$	$350,8 \pm 168,0^{**}$

Примечание. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Таблица 2. Влияние монотерапии бисопрололом на показатели доплерографии пенильных артерий ($M \pm m$)

Сосуд	Время исследования	S, см/с	D, см/с	M, см/с	HR	PI	RI	S/D	SB
ДА	Период плацебо	12,4±3,5	0,1±0,2	2,0±0,8	59,2±20,5	5,92±1,5	0,99±0,01	11,6±12,9	54,0±10,0
	Через 2 мес	14,6±5,4**	0	2,66±0,8	53,0±14,4	5,3±1,0	0,98±0,01	18,5±20,2	47,0±12,0
КАП	Период плацебо	7,4±1,7	0	1,0±0,3	54,8±21,5	8,27±3,7	0,98±0,02	11,9±6,5	41,3±10,1
	Через 2 мес	9,2±3,3	0	1,53±0,6	65,7±16,8	6,02±1,5	0,98±0,01	16,1±10,4	50,1±21,7**
КАП	Период плацебо	6,9±1,7	0	1,1±0,2	48,4±21,6	7,5±4,3	1,3±0,6	10,4±7,8	40,0±9,1
	Через 2 мес	9,3±1,9*	0	1,5±0,6	46,3±14,7	7,3±1,6	0,9±0,0	12,6±11,4	57,5±11,3**

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 3. Влияние монотерапии небивололом на показатели доплерографии пенильных артерий ($M \pm m$)

Сосуд	Время	S, см/с	D, см/с	M, см/с	HR	PI	RI	S/D	SB
ДА	Период плацебо	9,9±2,9	0,1±0,1	1,9±0,7	73,5±11,9	5,2±1,2	0,9±0,01	14,4±13,7	47,7±9,5
	Через 2 мес	13,7±2,6**	0,1±0,1	2,5±0,8	55,6±22,4	5,5±1,3	0,9±0,01	22,5±16,2	47,3±10,0
КАП	Период плацебо	7,9±2,4	0	1,3±0,6	58,4±20,9	8,9±5,4	0,9±0,03	10,1±5,1	41,9±7,8
	Через 2 мес	10,3±3,6	0	1,7±0,5	70,1±9,3	6,1±1,1	0,9±0,002*	11,3±6,9	40,7±9,2
КАП	Период плацебо	6,8±1,5	0	1,27±0,6	53,4±21,4	8,7±5,8	0,9±0,03	10,1±8,2	34,7±14,4
	Через 2 мес	10,0±2,3*	0	1,67±0,5	40,0±12,7	6,5±1,6	0,9±0,02	16,8±9,8	46,4±8,8

В последние годы в клиническую практику широко внедряется новый метод диагностики и контроля за лечением — спектральный анализ ВРС [10—12]. Физиологический смысл этого анализа состоит в том, что с его помощью оценивается активность соответствующих уровней регуляции сердечного ритма. Уменьшение ВРС служит одним из проявлений автономного дисбаланса, являющегося важным механизмом формирования АГ и осложнений, а также имеет неблагоприятное прогностическое значение при наличии ишемической болезни сердца. Так, по данным Фремингемского исследования, снижение показателей ВРС повышает риск развития АГ и смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. При АГ изменения мощности высокочастотных волн являются самыми частыми, причем в основном доминирует уменьшение их амплитуды [13]. Назначение БАБ больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к восстановлению парасимпатической модуляции ВРС [14, 15]. Необходимо также отметить, что развитие эректильной дисфункции тесно связано с нарушениями в парасимпатической нервной системе, высвобождении NO [16, 17]. Эти механизмы обуславливают общность патогенеза гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и нарушений эрекции [18, 19]. Согласно полученным нами данным, после 2-месячной монотерапии бисопрололом и небивололом отмечается достоверное повышение показателей ВРС и мощности высокочастотных волн, т. е. увеличение защитного вагусного влияния на сердце, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [13]. Это является позитивным фактором для улучшения половой функции у обследованных больных [20].

В то же время анализ показателей доплерографии артерий пещеристых тел показывает улучшение систолического кровотока в кавернозных артериях и ДА обоими тестируемыми БАБ. Следовательно, это должно было сопровождаться также улучшением половой функции у обследованных нами мужчин с АГ, особенно на фоне терапии небивололом, поскольку препарат имеет вазодилатирующее свойство [21, 22] вследствие увеличения синтеза NO (подобно силденафила цитрату) [23]. Данные анкетирования больных, однако, свидетельствуют о том, что оба исследуемых препарата не

влияют на половую функцию у мужчин с АГ, хотя отмечается улучшение отдельных составляющих. Возможно, это связано с гиперпролактинемией [9, 24], которая нивелирует ожидаемое улучшение потенции, так как в условиях гиперпролактинемии даже целенаправленное повышение уровня тестостерона в плазме крови путем его парентерального введения не улучшает потенцию у мужчин [24].

Ухудшения половой функции на фоне терапии БАБ не отмечено и другими исследователями [25], что объяснялось улучшением кровотока в ДА. Имеются данные, свидетельствующие о том, что в норме кровотока ДА имеет второстепенное значение в обеспечении эрекции по сравнению с кровотоком в кавернозных артериях [26]. Результаты нашей работы продемонстрировали улучшение кровотока и в кавернозных артериях на фоне лечения изучаемыми препаратами.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что исследуемые БАБ являются эффективными и безопасными при лечении мужчин с АГ, так как наряду с адекватной клинической эффективностью не вызывают нарушений половой функции, улучшают кровоток в пенильных артериях и показатели вегетативного фона.

Таблица 4. Результаты статистической обработки данных анкетирования мужчин с АГ при 2-месячной монотерапии бисопрололом и небивололом

Показатели	Бисопролол (n = 15)			Небиволол (n = 15)		
	χ^2	r	p	χ^2	r	p
Психологический статус	0,050	1	0,82	0,050	1	0,82
Потребность	0,001	1	0,97	0,022	1	0,88
Эякуляция	0,046	1	0,83	0,001	1	0,97
Длительность	0,004	1	0,95	0,056	1	0,81
Частота	0,023	1	0,88	0,050	1	0,88

Примечание. χ^2 — критерий согласия Пирсона; r — число степеней свободы; p — вероятность значения.

Выводы

1. На фоне лечения бисопрололом и небивололом отмечается достоверное улучшение спектральных показателей ритма сердца у обследуемых больных вследствие повышения тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы.

Сведения об авторах:

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

Кафедра терапии

Мустафаев Исах Исмаилович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Нурмамедова Гюльнара Садык — ассистент кафедры; e-mail: GulnaraNyr<guln_61@mail.ru

2. В условиях лечения бисопрололом и небивололом отмечается улучшение кровотока в артериях пещеристых тел.

3. Бисопролол и небиволол не ухудшают половую функцию у мужчин с артериальной гипертензией по крайней мере при 2-месячной монотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по лечению гипертензии (1999 г.) Всемирной организации здравоохранения и Международного общества по изучению артериальной гипертензии. *Клин. фармакол. и тер.* 1999; 3: 18—22.
2. **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.
3. **Susuki H., Tominaga T., Kumagai H., Saruta T.** Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J. Hypertens. Suppl.* 1988; 6 (4): S649—S651.
4. **Рашап Б. Я.** Исследование функционального состояния вегетативной нервной системы при гипертонической болезни. *Врач. дело* 1965; 6: 139.
5. **Вейн А. М.** Заболевания вегетативной нервной системы. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1991. 308—323
6. **Смирнов В. А.** О вегетативной нервной системе и ее роли в патологии. *Журн. невропатол. и психиатр.* 1986; 86 (8): 1173—1177.
7. **Баевский Р. М., Берсенева А. П.,** Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина; 1997. 61—82.
8. **Морозов А. М., Горбов В. Г.** Лечение половых расстройств у мужчин, больных вегетативной дистонией. *Врач. дело* 1990; 7: 95—97.
9. **Нурмамедова Г. С., Гумбатов Н. Б., Мустафаев И. И.** Уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом. *Кардиология* 2007; 6: 50—53.
10. **Котовская Ю. В., Нажажра С. И., Кобалава Ж. Д.** Динамика вариабельности сердечного ритма, показателей суточного мониторирования артериального давления и перекисного окисления липидов у больных артериальной гипертензией очень высокого риска на фоне лечения лацидипином. *Кардиология* 2001; 12: 39—43.
11. **Подпалов В. П., Деев А. Д., Сиваков В. П., Розум Л.А.** Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии. *Кардиология* 2006; 1: 39—42.
12. **Рябыкина Г. В., Соболев А. В.** и др. Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. *Тер. арх.* 1997; 3: 55—58.
13. **Флейшман А. Н., Филимонов С. Н., Климина Н. В.** Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа вариабельности ритма сердца. *Тер. арх.* 2001; 12: 33—39.
14. **Соколов Д. В., Мясоедова С. Е., Воробьева Е. В.** и др. Особенности нейровегетативных нарушений у больных гипертонической болезнью с сопутствующим ожирением и подходы к гипотензивной коррекции. *Кардиология* 2005; 5: 43—45.
15. **Небиеридзе Д. В.** Гиперактивность нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваск. тер. профил.* 2004; 3: 94—99.
16. **Pagani M.** Hypertension, stress and erectile dysfunction: potential insights from the analysis of heart rate variability. *Curr. Med. Res. Opin.* 2000; 16 (Suppl. 1): 3—8.
17. **Khan M. A., Calvert R. C., Sullivan M. E.** et al. Normal and pathological erectile function: the potential clinical role of endothelin-1 antagonists. *Curr. Drug Targets* 2000; 1: 247—260.
18. **Solomon H., Man J. W., Jackson G.** Erectile dysfunction and the cardiovascular patient: endothelial dysfunction is the common denominator. *Heart* 2003; 89: 251—254.
19. **Тепляков А. Т., Пушникова Е. Ю., Степачева Т. А.** и др. Сексуальная дисфункция у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Тер. арх.* 2002; 10: 77—80.
20. **Rampin O., Giuliano F.** Physiology and pharmacology of ejaculation. *J. Soc. Biol.* 2004; 198 (3): 231—236.
21. **Гельцер Б. И., Котельников В. Н.** Динамика суточного профиля артериального давления и функционального состояния сосудистого эндотелия при лечении небивололом (небилет) больных артериальной гипертензией. *Клин. мед.* 2003; 8: 53—56.
22. **Гельцер Б. И., Котельников В. Н., Савченко С. В.** Функционально-биохимическая характеристика вазодилатирующих эффектов небиволола у больных артериальной гипертензией. *Тер. арх.* 2002; 12: 34—37.
23. **Raifer J., Aronson W. J., Bush P. A.** et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to non-adrenergic, neurotransmission. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 90—94.
24. **Burvat J., Lemaire A., Burvat-Herbant M.** Hyperprolactinemia and sexual function in man. *Hormone Metabol. Res.* 1985; 22: 131—137.
25. **Верткин В. В., Лоран О. Б., Тополянский А. В.** и др. Клиническая эффективность и влияние β-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2002; 9: 39—42.
26. **Lui P. Z., Hwang T. I., Yang C. R.** Evaluation of penile dorsal arteries and deep arteries in arteriogenic impotence. *J. Urol. (Baltimore).* 1991; 146: 46—49.

Поступила 13.01.12