

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЮЛЬНАРА САДЫГ ГЫЗЫ НУР-МАМЕДОВА

**ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ БЕТААДРЕНОБЛОКАТОРАМИ
НА СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ
СИСТЕМЫ И ПОЛОВУЮ ФУНКЦИЮ У МУЖЧИН
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

3205.01 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2013

Работа выполнена на кафедре терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им. А.Алиева.

Научный руководитель:

— доктор медицинских наук

И.И.МУСТАФАЕВ

Официальные оппоненты:

— доктор медицинских наук, профессор

— доктор философии по медицине

В.А.АЗИЗОВ

Р.К.ДЖАББАРОВ

Ведущее учреждение: ФГБУ Государственный Научно - исследовательский Центр Профилактической медицины Минздрава РФ.

Защита состоится " 29 " 11 2013 г. в _____ часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете.

Адрес: Az1007, г. Баку, ул. Бакиханова, 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2013 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета FD 03.012

доктор медицинских наук, профессор

С.Ш.ГАСАНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Наличие АГ в несколько раз увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф. Еще в 60-е годы XX века во Фремингемском исследовании было показано, что вероятность умереть от ИБС в популяции среди лиц с АГ в 3-4 раза выше, чем у лиц без АГ. Адекватное лечение АГ, направленное на нормализацию артериального давления, улучшает прогноз жизни и является ведущим фактором предупреждения прогрессирования сердечно-сосудистой патологии (D'Agostino R.B. et al., 1994). Согласно международным рекомендациям, к препаратам первого ряда для лечения АГ относятся бета-адреноблокаторы; так как их способность по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности неоднократно доказана в различных широкомасштабных плацебо-контролируемых исследованиях (С.Ю. Марцевич, 2007; Морозова Т.Е., 2010). Однако способность БАБ вызывать различные побочные эффекты (Rosen R.C., 1997; Метелица В.И. и соавт., 1997), в частности нарушение половой функции у мужчин с АГ, особенно в молодом и репродуктивном возрасте, приводит к ограничению применения вышеназванной группы препаратов, что в свою очередь снижает приверженность больных этой категории к длительной терапии. Проведенные разрозненные и одномоментные исследования по изучению половой функции, с использованием в основном опросников, не позволяют ответить на многие вопросы по механизму возникновения и развития половых дисфункций, их продолжительность и стойкость при терапии различными группами АГС. По прогнозу I. Ayta и соавт. (1999), число пациентов с ЭД в мире вырастет от 152 млн. в 1995г. до 322 млн. к 2025г. Установлена четкая связь между развитием ЭД и возрастом, наличием АГ, ССЗ, диабета, патологии периферических сосудов и т.д. (MMAS, 1994г.). Было также отмечено, что ЭД развивается у 15% больных-гипертоников, получавших АГТ, и у 39% пациентов с ИБС, при этом у 90% из них по результатам доплеровского исследования выявляются изменения в пенильных артериях (Feldman H.A. et al., 1994). Разрешение этой проблемы значительно расширило бы возможности практического врача избегать нежелательных побочных эффектов АГС, содействовать оптимизации АГТ, улучшить эффективность и безопасность медикаментозной профилактики АГ и тем самым повысить приверженность

больных к проводимой терапии.

Внедрение в практику современных БАБ с альфа - адреноблокирующим эффектом (карведилол), или с вазодилатирующим эффектом, вследствие высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов (небиволол) открывает новые перспективы в лечении мужчин с АГ (Напалков Д.А., 2010; Bristow M.R., 1999; Маколкин В.И., 2000). В связи с этим созрела необходимость исследования влияния современных БАБ одновременно на показатели гормонального гомеостаза, гемодинамики пенильных артерий с учетом вегетативного фона исследуемых. Это позволило бы выявить их взаимозависимость и взаимообусловленность, что в свою очередь помогло бы в раскрытии механизмов возникновения половых дисфункций у больных на фоне проводимой АГТ.

Целью данного исследования явилось сравнительное исследование половой функции с одновременной оценкой динамики гормонов гипофизарно-гонадной системы, гемодинамики в артериях пещеристых тел и вегетативных сдвигов у мужчин с АГ на фоне монотерапии небивололом, биспрололом и карведилолом.

Для достижения этой цели нами поставлены нижеследующие **задачи**:

1. Исследовать состояние половой функции мужчин с АГ до и после двухмесячной монотерапии небивололом, карведилолом и биспрололом
2. Определить динамику гормонов гипофизарно-гонадной системы: Т, ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Э₂.
3. Исследовать гемодинамику в правой, левой и дорсальной кавернозных артериях пещеристых тел
4. Оценить состояние вегетативной нервной системы у исследуемых больных до и после лечения указанными АГС
5. Выявить возможные механизмы влияния на половую функцию мужчин с АГ изучаемых препаратов
6. Выбор наиболее эффективного и безопасного антигипертензивного режима на фоне лечения современными БАБ.

Научная новизна:

– Впервые у мужчин с АГ было проведено одномоментное исследование влияния современных БАБ - небиволола, карведилола и биспролола - на половую функцию, динамику гормонов гипофизарно-гонадной системы, кровотока пещеристых тел и на некоторые пара-

метры вегетативной нервной системы.

– Установлено, что бисопролол и небиволол приводят к повышению Т, ПРЛ и к снижению содержания ФСГ и Э₂, в то время как карведилол снижает концентрацию Т, ПРЛ, ЛГ и повышает уровни Э₂ и ФСГ.

– Впервые установлено, что все три изучаемых БАБ способствуют повышению сосудистого кровотока в артериях кавернозных тел и не ухудшают половую функцию мужчин с АГ.

– При оценке состояния вегетативной нервной системы на фоне лечения бисопрололом и небивололом отмечалось достоверное улучшение спектральных показателей ритма сердца обследуемых больных. Карведилол также улучшает барорецепторный контроль АД и оказывает корригирующее влияние на вариабельность ритма сердца.

Практическая ценность:

– На основе полученных данных были выявлены преимущества и недостатки используемых современных БАБ в лечении мужчин с АГ, с учетом их влияния на качество жизни больных. Это позволит выбирать оптимальные варианты длительной медикаментозной профилактики АГ с указанными БАБ у данной категории больных с учетом влияния этих АГС на гормональный гомеостаз организма, на показатели пенильной гемодинамики и ВРС, что обеспечит эффективность и безопасность проводимой продолжительной непрерывной АГТ.

– Полученные данные позволят практическому врачу в каждом конкретном случае правильно решать вопрос о целесообразности назначения препаратов группы БАБ, и тем самым улучшить качество жизни больных с АГ и повысить их приверженность к длительной медикаментозной терапии.

Внедрение результатов диссертации. Полученные результаты внедрены в практическую работу кардиологического отделения Республиканской Клинической больницы им.акад.Мир-Касумова, городских поликлиник №20, 8, 18, 4, в лекционный курс кафедры терапии Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования Врачей им.А.Алиева.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изучение вегетативных показателей обследованных больных показало, что все исследуемые препараты за двухмесячный период оказывают корригирующее влияние на тонус вегетативной нервной системы, повышая парасимпатический компонент, что является бла-

гоприятным прогнозом для течения АГ и для предупреждения развития нарушений со стороны половой функции.

2. При двухмесячной монотерапии исследуемыми препаратами у мужчин с АГ на фоне адекватного снижения артериального давления не отмечается ухудшения половой функции.

3. За изучаемый период на фоне монотерапии указанными БАБ отмечаются разнонаправленные изменения содержания половых гормонов, которые не оказывали негативного влияния на половой статус обследованных больных.

4. Двухмесячная монотерапия изучаемыми препаратами улучшает гемодинамику в артериях пещеристых тел, повышая систолический кровоток в указанных артериях, вследствие чего улучшается кровоснабжение кавернозных тел.

Связь исследования с проблемным планом медицинских наук. Диссертационная работа являлась частью тематического плана (гос. регистрация № 0100AZ00035).

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: V Конгрессе Ассоциации кардиологов стран СНГ (Ташкент, 2005); European meeting Hypertension (Madrid, 2006); European meeting Hypertension (Milan, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Артериальная гипертония и предупреждение сердечно-сосудистых катастроф» (Вологда, 2007); Российском национальном конгрессе кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи" (Москва, 2008); VIII Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии, посвященная 40-летию Советской и Российской кардиологической реабилитации (Москва, 2009); ESH (Oslo, 2010); ESH (Milan, 2011); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2011); ESH (London, 2012).

Первичное обсуждение и апробация диссертации были проведены на ученом совете терапевтических и лечебно-профилактических кафедр АзГИУВ им. А.Алиева (26.01.2012) и на заседании апробационной комиссии Диссертационного Совета FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете (02.07.2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 22 научных труда, из которых 8 статей и 14 тезисов.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке в объеме 140 страница; состоит из введения, обзора лите-

ратуры, описания материалов и методов исследования, а также обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка исследуемой литературы, содержащей 211 ссылку на отечественные и зарубежные источники. Диссертация содержит 34 таблицы, иллюстрирована 23 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Под наблюдением находились 75 мужчин в возрасте 35—55 лет (средний возраст $47,7 \pm 0,6$ года) с АГ 1-й и 2-й степени (по классификации Европейского общества кардиологов, 2007). Длительность АГ составила от 5 до 15 лет (в среднем $10,1 \pm 0,4$ года). В исследование не включали больных, имеющих противопоказания к назначению бетаадреноблокаторов, а также больных с ожирением, эндокринной, мочеполовой и другой сопутствующей патологией, требующей специального лечения. Диагноз АГ устанавливали на основании клинико-инструментального обследования, включающего общеклинические, биохимические исследования крови (определение общего холестерина, креатинина, сахара), электрокардиографию, рентгеноскопию грудной клетки, эхокардиографию (ЭхоКГ). При подозрении на симптоматические АГ больным были проведены дополнительно доплерография мозговых и почечных сосудов, ультразвуковое исследование надпочечников, почек. Все гипотензивные препараты отменяли за 10-14 дней до начала исследования. В течение этого периода пациенты получали плацебо. Если в конце периода плацебо уровень ДАД составлял ≥ 90 мм рт.ст., больных рандомизированно распределяли по 5 критериям: возраст, вес, давность АГ, тяжесть АГ, уровень АД на 3 идентичные группы по 25 человек в каждой. В 1-й группе больных проводили монотерапию биспрололом в средней дозе $6,1 \pm 0,39$ мг/сут, во 2-й группе — монотерапию небивололом в средней дозе $6,6 \pm 0,4$ мг/сут, в 3-й — монотерапию карведилолом в средней дозе $22,5 \pm 1,02$ мг/сут. Срок монотерапии составил два месяца. Изучаемые показатели определяли в конце периода плацебо и через два месяца терапии бетаадреноблокаторами. Лечение проводили в амбулаторных условиях в отделении кардиологии Республиканской Клинической больницы им.акад. Мир-Касумова, в городских поликлиниках №4; 8; 18; 20. Содержание исследуемых гормонов тестостерона, ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола определяли с помощью ра-

диоиммунологических наборов фирмы “EuCardio laboratories” (SanDiego, California, USA) на иммуноферментном анализаторе “Denley” (Германия). Для исследования вегетативных сдвигов использовали метод обработки электрокардиограммы, предложенный Р.М. Баевским и соавт. (1975). По этой методике определяли триангулярный индекс и индекс Баевского, а для точной количественной оценки взаимодействия отдельных уровней управления ритмом сердца был проведен спектральный анализ, из показателей которого определяли мощность высокочастотных (high frequency — HF) и низкочастотных (low frequency — LF) волн. Спектральный анализ вариабельности ритма сердца (BPC) проводили на основании коротких участков ритмограммы (от 2 до 5 мин). Исследования проводили с помощью компьютерного кардиографа — анализатора ритма сердца Карди-01 (Зеленоград, Россия). При помощи диагностического комплекса Ангиодин с программным обеспечением Doppler Diagnostics (БИОСС) проводили доплерографию дорсальной артерии; левой и правой кавернозных артерий с применением датчика 8 МГц, мощностью 40 мВт и усилением 40 дБ. Состояние пенильного артериального кровотока оценивали по стандартизованным параметрам доплерографической кривой: 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). Половую функцию изучали по опроснику Васильченко Г.С. (1977), который используется для сексологического обследования больных и включает вопросы, характеризующие психологический статус больных, потребность в половых отношениях, эякуляторную функцию, длительность и частоту половых отношений и их расстройства. Контроль антигипертензивной терапии осуществляли каждые 10 дней в амбулаторных условиях 3-кратным измерением АД по методу Короткова в положении больного сидя, через 10 мин предварительного отдыха, и определением ЧСС пальпаторно по пульсу и по электрокардиограмме. За основу принимали медиану из трех измерений АД и ЧСС. Для индивидуальной оценки эффективности лечения использовали следующие критерии: полный эффект — уменьшение АД ниже 140/90 мм рт.ст., частичный — снижение АД на 10% и более от исходного уровня

Для статистической обработки использованы методы вариацион-

ного (критерий t-Стьюдента), рангового (U-критерий Уилкоксона (Манна-Уитни)), дискриминантного (χ^2 -критерий Пирсона) и корреляционного (z-преобразованием Фишера) анализов. Вычисления проводились с помощью электронной таблицы EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После лечения бисопрололом у 13 больных (52%) отмечался полный гипотензивный эффект. ЧСС снизилась у 21 больного (84%), причем только у 6 больных (24%) ЧСС была до лечения в пределах физиологической нормы. После проведенной монотерапии небивололом у 7 больных (28%) отмечается полный гипотензивный эффект; снижение ЧСС отмечалось у 15 (60%) человек. Результаты нашей работы подтверждают гемодинамическую эффективность небиволола (Пшеницын А.И. и др., 2001; Леонова М.В. и др., 2001). Полный гипотензивный эффект указанного препарата достигался в основном эффективным снижением ДАД и ЧСС, что свидетельствует о более выраженной связи гипотензивного действия небиволола с его вазодилатирующей активностью. При проведении монотерапии карведилолом полный гипотензивный эффект отмечался у 10 больных (40%), при этом снижение ЧСС отмечали у 16 больных (64%), что подтверждается и данными клинических работ (Минушкина Л.О., 2009; Carlson W. et al., 1998). Корреляционный анализ показал, что при монотерапии бисопрололом отмечается обратная связь ЧСС с его исходным значением ($r=-0,49$; $p<0,05$); при терапии небивололом наблюдается прямая зависимость от возраста ($r=+0,45$; $p<0,05$), как и при терапии карведилолом ($r=+0,43$; $p<0,05$). Терапия карведилолом сопровождалась также положительной корреляцией с длительностью АГ ($r=+0,43$; $p<0,05$), от принимаемой дозы препарата ($r=+0,42$; $p<0,05$) и отрицательной связью с исходным значением САД ($r=-0,45$; $p<0,05$).

При монотерапии бисопрололом наблюдается увеличение концентрации Т и ПРЛ (соот. 75,7%; 56,8% ($p<0,001$), снижение содержания ФСГ, ЛГ и Э_2 (соот. 36% ($p<0,001$); 26,9% ($p<0,05$); 13,7% ($p<0,001$). При 2-х месячной монотерапии небивололом у обследованных больных также отмечалось повышение уровней Т и ПРЛ (соот. 54,8%; 69,7% ($p<0,001$), а содержание ФСГ, ЛГ, Э_2 снижалось (соот. 46,5% ($p<0,001$); 25,7% ($p<0,05$); 17,2% ($p<0,001$). Несмотря на позитивные сдвиги в содержании Т в плазме крови, наблюдается увели-

чение содержания ПРЛ, причем после двухмесячной терапии у одного больного оно доходило до верхней границы нормы (согласно используемым тестам). Известно, что гиперпролактинемия может быть связана со снижением высвобождения NO (Burvat J. et al., 1985). А повышение концентрации ПРЛ является неблагоприятным фактором при развитии половых нарушений. Возможно, благодаря NO – модулирующей способности небиволола только у 1 больного наблюдается повышение уровня ПРЛ до верхней границы нормы, а при монотерапии бисопрололом это отмечалось у 7 больных. Схожесть полученных данных динамики гормонов ГГС при монотерапии бисопрололом и небивололом, учитывая их различное фармакологическое действие, можно объяснить только одним объединяющим их фактором, а именно, влиянием на эндотелиальную функцию клеток (О.Д.Остроумова и др., 2006). После двухмесячной монотерапии карведилолом наблюдалось снижение уровней Т, ПРЛ и ЛГ соответственно на 19,2% ($p < 0,05$), на 40,7% и 29,3% ($p < 0,001$). Эти разнонаправленные изменения уровня гормонов ГГС при АГ трактуются нейрохимической дисфункцией как частное проявление дисрегуляции ЦНС (Туев В.И. и др., 1992). При двухмесячной монотерапии карведилолом благоприятным клиническим фактором является уменьшение ПРЛ, что может препятствовать развитию нарушений со стороны половой функции у обследуемых больных, хотя мы наблюдали и уменьшение содержания Т, и повышение концентрации Э_2 , последний ведет к гиперэстрагенизации организма. Однако можно предположить, что эти изменения будут нивелироваться повышением уровня ФСГ, который участвует в регуляции эндокринной функции клеток Сертоли и вместе с Э_2 может индуцировать синтез рецепторов к ЛГ (М.И. Балаболкин и др., 1984). При проведении корреляционного анализа установлена обратная зависимость с исходным уровнем гормонов и при терапии бисопрололом (ЛГ - $r = -0,77$; $p < 0,01$; ФСГ - $r = -0,49$; $p < 0,05$), и при монотерапии небивололом (ПРЛ - $r = -0,42$; $p < 0,05$; ФСГ - $r = -0,49$; $p < 0,05$; Э_2 - $r = -0,89$; $p < 0,001$), и при терапии карведилолом (Т - $r = -0,74$; $p < 0,001$; ЛГ - $r = -0,46$; $p < 0,05$; ПРЛ - $r = -0,79$; $p < 0,001$; Э_2 - $r = -0,51$; $p < 0,05$). Имеются данные о том, что вегетативные дисфункции могут приводить к транзиторным, компенсированным и некомпенсированным функциональным нарушениям кровообращения в пенильных артериях (Вейн А.М., 2000). С этой точки зрения нам представлялось интересным оценка показателей ВНС при одновременном исследовании половой

функции у больных с АГ при лечении БАБ. При монотерапии бисопрололом изменения спектральных параметров ВРС выражались повышением мощности низкочастотных волн в 1,7 ($p < 0,05$) и высокочастотных волн - в 2,3 раза ($p < 0,001$), т.е. повышается активность симпатического и парасимпатического звеньев ВНС, с преобладанием последнего (рис.2).

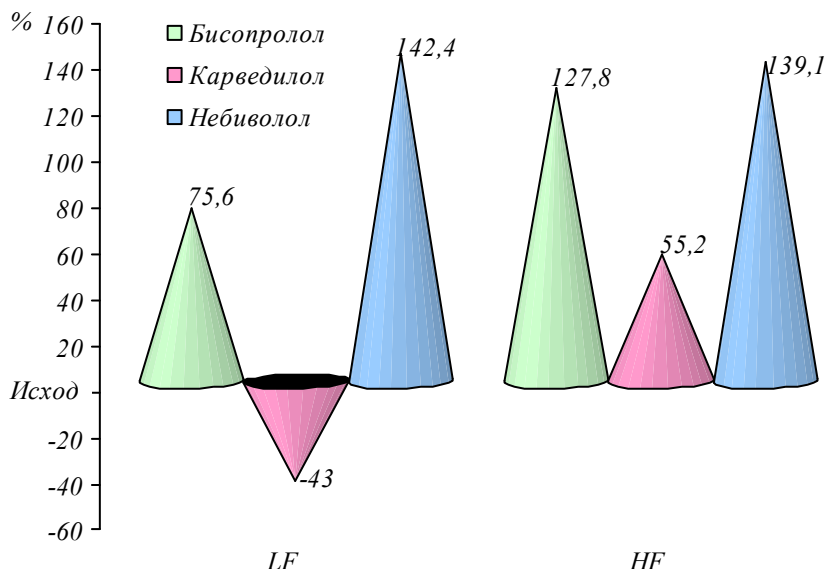


Рис.2. Сравнительное влияние исследуемых препаратов на параметры ВРС.

При терапии небивололом мощность низкочастотных волн увеличилась в 2,3 раза ($p < 0,001$), а высокочастотных волн – в 2,4 раза ($p < 0,001$). В данном случае необходимо отметить повышение тонуса обоих отделов ВНС, с небольшим преобладанием парасимпатического звена. При монотерапии карведилолом наблюдалось снижение триангулярного индекса на 17,9% и мощности низкочастотных волн на 43%, а также повышение мощности высокочастотных волн на 55,2% ($p < 0,05$), т.е. происходит снижение тонуса симпатического отдела и повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС. При монотерапии небивололом установлена статистически достоверная отрицательная зависимость низкочастотных волн с исходным значением ($r =$

0,43; $p < 0,05$); терапия бисопрололом сопровождается прямой корреляцией мощности высокочастотных волн с исходным значением ($r = +0,53$; $p < 0,05$) и обратной связью HF ($r = 0,47$; $p < 0,05$) с ЧСС ($r = -0,49$; $p < 0,05$).

Таким образом, при монотерапии современными БАБ – бисопрололом, небивололом и карведилолом отмечается повышение тонуса парасимпатического отдела ВНС в результате перераспределения вегетативного дисбаланса, что является прогностически благоприятным фактором для больных с ССЗ и для больных с АГ, в частности. Это лишний раз подтверждает тот факт, что в реальных ситуациях приспособление к меняющимся условиям внешней среды, адаптивное поведение осуществляется с выраженным участием надсегментарных аппаратов, использующих вегетативную систему как аппарат для рационального приспособления (Вейн А.М. и др., 1991).

Известно, что одной из составляющих половой функции является эрекция, составляющая. К основным причинам поражения этой составляющей относятся сосудистые нарушения. Следовательно, и наличие АГ может быть причиной развития ЭД (Васильченко Г.С., 1983). Поэтому полученные результаты, характеризующие состояние кровотока в кавернозных и дорсальной артериях при лечении современными БАБ, могут внести определенный вклад в изучение данного вопроса. При монотерапии бисопрололом у исследуемых больных увеличивался систолический кровоток в КАЛ на 35,6% ($p < 0,01$), в КАП на 32,6% ($p < 0,001$) и в ДА на 44,5% ($p < 0,05$). В исследовании Prizant L.M и соавт. (1999) показано, что степень частоты развития половых нарушений при применении бисопролола не отличается от таковой при приеме плацебо. После проведенной монотерапии небивололом у обследованных больных отмечалось увеличение систолического кровотока и в кавернозных артериях, и в дорсальной артерии соответственно: в КАЛ - на 36,8% ($p < 0,01$), в КАП – на 46,3% ($p < 0,001$), в ДА – на 34,9% ($p < 0,05$) (рис.3).

В ряде работ продемонстрировано, что БАБ с вазодилатирующими свойствами позитивно влияют на состояние микроциркуляции, уменьшают общее периферическое сосудистое сопротивление (В.И.Подзолков и др., 2004). При этом негативное влияние низкого Т в плазме крови на эректильную функцию может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции кавернозных сосудов (Т.М.Mills et al., 1996; А.Е.Nak et al, 2002).

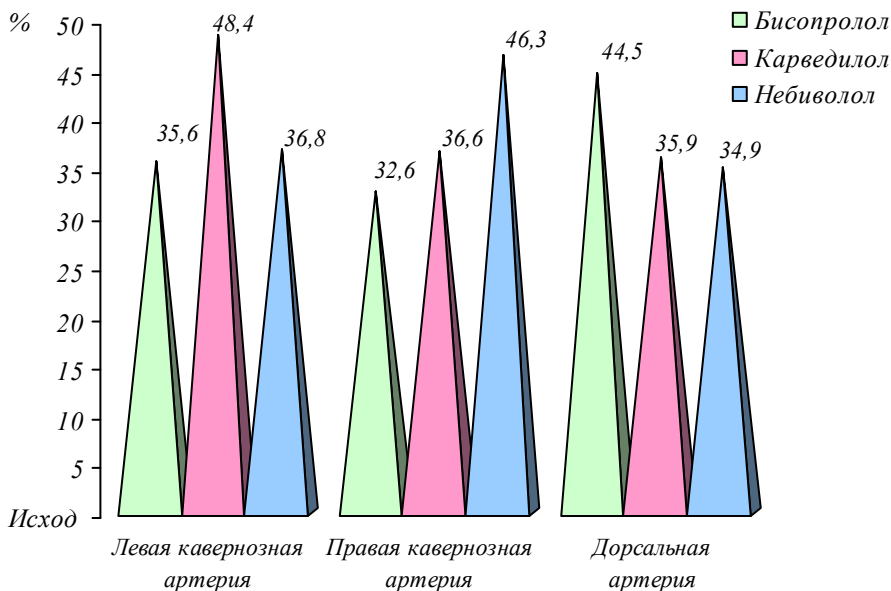


Рис.3. Динамика систолического кровотока при монотерапии исследуемыми препаратами.

Возможно, поэтому при терапии небивололом повышение уровня Т наряду с его вазодилатирующим эффектом приводит к увеличению систолического кровотока во всех пенильных артериях, с преобладанием в кавернозных артериях. После проведенной двухмесячной монотерапии карведилолом у пациентов отмечалось увеличение систолического кровотока во всех исследуемых сосудах. А именно, в КАЛ – на 48,4%, в КАП – на 36,6% ($p < 0,001$), в ДА – на 35,9% ($p < 0,05$). Улучшение кровотока в изучаемых артериях при монотерапии карведилолом можно объяснить его альфа-блокирующим действием, благодаря которому снижается тонус кровеносных сосудов (Dunn C. et al., 1997; R.A Kloner, 2005).

После проведенной двухмесячной монотерапии изучаемыми современными БАБ не только не наблюдалось каких-либо ухудшений или жалоб у обследованных больных со стороны половой функции, а даже отмечается улучшение показателей отдельных составляющих указанной функции (табл. 1).

Таблица 1

Показатели половой функции по данным анкетирования
после двухмесячной монотерапии бисопрололом, небивололом,
карведилолом

Показатели	Период исследования	Препарат		
		бисопролол (n=25)	небиволол (n=25)	карведилол (n=25)
Психологический статус	плацебо	25 100%	25 100%	25 100%
	через 2 мес	25 100%	25 100%	25 100%
Потребность	плацебо	20 80,0±8,0%	20 80,0±8,0%	20 80,0±8,0%
	через 2 мес	25 100%	25 100%	25 100%
Эякуляция	плацебо	15 60,0±9,8%	15 60,0±9,8%	16 64,0±9,6
	через 2 мес	25 ** 100	25 ** 100	25 ** 100
Длительность	плацебо	12 48,0±10,0%	17 68,0±9,3	14 56,0±9,9%
	через 2 мес	25 *** 100	25 ** 100	25 *** 100
Частота	плацебо	10 40,0±9,8%	11 44,0±9,9	12 48,0±10,0%
	через 2 мес	25 *** 100%	25 *** 100%	25 *** 100%
Расстройства	плацебо	0	0	0
	через 2мес	0	0	0

Прим.: статистически значимая разница с показателями плацебо:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Вызывает определенный интерес, почему три различных по механизму действия БАБ не вызывают никаких жалоб или нарушений половой функции? Почему при наличии отрицательных сдвигов со стороны гормонов ГГС не отмечаются признаки ЭД, а, наоборот, даже наблюдается улучшение со стороны отдельных составляющих половой функции? Как было сказано выше, центральным эндокринным

блоком коммуникации клеток в организме является гипоталамо-гипофизарный комплекс (Вейн А.М., 1973).

Гипоталамо-гипофизарная система, функционируя по принципу обратной связи, является в значительной степени саморегулирующейся (Вейн А.М., 2000). Обратное влияние гормонов периферических желез на гипоталамус и гипофиз необходимо для образования замкнутой гомеостатической репродуктивной системы. Однако эта система не является полностью закрытой – она реагирует на внешние стимулы: и физиологические, и патологические. И при патологии нарушается баланс секреции гонадотропинов и половых гормонов (Устинкина Т.И., 2007).

Можно констатировать тот факт, что нервная регуляция половой функции представляет собой динамическую функциональную систему, объединяющую клеточные структуры разных этажей нервной системы в единый регуляторный механизм. При их структурном изучении сочетаются поражения нескольких составляющих (Доморацкий В.А., 2003). Специфическое влияние гипоталамуса на половые функции связано, во-первых, с регуляцией их деятельности половых желез, во-вторых, с его участием в организации нервных механизмов, необходимых для осуществления отдельных сексуальных реакций и полового поведения в целом. Регулирующее влияние гипоталамуса на гонады и другие эндокринные железы реализуется в основном через гипофиз (Вейн А.М., 1973). Таким образом, при изучении половой функции необходимо учитывать все эти вышеизложенные факторы, тем более при терапии современными БАБ.

Следовательно, полученная нами повышенная концентрация ПРЛ при двухмесячной монотерапии биспрололом и небивололом на фоне увеличения уровня Т, увеличения сосудистого кровотока, за счет улучшения эндотелиальной функции клеток и NO- модулирующего действия, повышения тонуса парасимпатического отдела ВНС, не оказывает отрицательного существенного влияния на половую функцию обследованных больных. При монотерапии карведилолом отмечается снижение уровня Т и увеличение содержания Э₂. Но, возможно, благодаря уменьшению концентрации ПРЛ, улучшению сосудистого кровотока в артериях пещеристых тел, уменьшения тонуса симпатического и повышения парасимпатического отдела ВНС, у больных не отмечалось жалоб по поводу нарушения половой функции.

Таким образом, несмотря на разнонаправленные изменения уров-

ня гормонов ГГС и различные механизмы действия у изучаемых современных ББ, между ними имеются и схожие положительные сдвиги, которые нивелируют отдельные негативные эффекты и в конечном счете определяют позитивность полученных нами результатов.

Таким образом, можно заключить, что в результате проведенной двухмесячной монотерапии исследуемыми препаратами у обследованных больных не отмечалось статистически значимых нарушений со стороны половой функции. В то же время наблюдалось достоверное улучшение со стороны отдельных составляющих половой функции, а именно психической и эрекционной.

ВЫВОДЫ

1. При двухмесячной монотерапии бисопрололом, небивололом и карведилолом у обследованных больных на основании данных анкетирования не отмечалось ухудшений со стороны половой функции.

2. Двухмесячная монотерапия бисопрололом и небивололом приводит к статистически значимому увеличению концентрации Т (соот. в 1,8 и в 1,5 раза) и уменьшению уровня $\mathcal{E}_2$ (соот. в 1,2 и в 1,7 раза) в плазме крови, а двухмесячная монотерапия карведилолом оказывает реципрокное влияние на уровень половых гормонов, достоверно понижая содержание Т в 1,2 раза, увеличивает концентрацию $\mathcal{E}_2$ в 1,2 раза.

3. Монотерапия бисопрололом и небивололом за изучаемый период приводит к угнетению выработки гонадотропинов: ФСГ (соот. на 36% и 46,5%) и ЛГ (соот. на 26,9% и на 25,7%) при одновременном увеличении уровня уровня ПРЛ (соот. на 56,85 и на 69,7%). Двухмесячная монотерапия карведилолом оказывает разнонаправленное действие на секрецию гонадотропинов: содержание ФСГ (на 33,6%) достоверно повышается, а уровни ЛГ и ПРЛ статистически значимо понижаются, соответственно на 29,3% и на 40,7%.

4. Все изучаемые БАБ оказывают положительное коррегирующее влияние на параметры ВРС, которое проявляется повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС.

5. Все три исследуемых БАБ достоверно повышали систолический кровоток в кавернозных и дорсальной артериях пещеристых тел, наиболее выраженное действие отмечалось при терапии небивололом и карведилолом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин активного репродуктивного возраста с артериальной гипертензией необходимо контролировать уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной системы для своевременного выявления и коррекции нежелательных изменений.
2. У лиц с исходно сниженным уровнем тестостерона следует отдавать предпочтение бисопрололу и небивололу, а в условиях гиперпролактинемии – карведилолу.
3. С учетом положительного влияния на параметры вариабельности ритма сердца и улучшения качества жизни следует отдавать предпочтение исследуемым БАБ при медикаментозной профилактике АГ.
4. У мужчин молодого и среднего возраста следует назначать бисопролол, небиволол и карведилол, поскольку они повышают сосудистый кровоток в пенильных артериях и не ухудшают потенцию.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Влияние бисопролола и небиволола на уровень гормонов гипоталамико-гонадной системы, пенильный кровоток и половую функцию у мужчин с артериальной гипертензией / *Azərbaycanda tibb elmi və praktik səhiyyənin müasir nailiyyətləri*. Bakı, 2005, cild №2, s.170-177 (соавт.: Мустафаев И.И.)
2. Состояние гипоталамико-гонадной оси и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при лечении бисопрололом и небивололом / Сборник тезисов V Конгресса Ассоциации кардиологов стран СНГ. Ташкент, 2005, с.55 (соавт.: Мустафаев И.И., Гумбатов Н.Б).
3. Effect of bisoprolol and nebivolol on the state of pituitary-gonadal system, penile haemodynamics and sexual function in men with hypertension / *European meeting Hypertension*. Madrid, 2006, p.173 (coaut.: Mustafayev I.I.).
4. The state of autonomic nervous system, penile blood flow and sexual function in men with hypertension during single-drug therapy with bisoprolol and nebivolol / *European meeting Hypertension*. Milan, 2007, p.216 (coaut.: Samedov R.N.).
5. Sex hormones for long term mono- and combined antihyperten-

sive / European meeting Hypertension. Milan, 2007, p.216 (coaut.: Mustafayev I.I., Mamedova R.N.).

6. Уровень гормонов гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии биспрололом и небивололом // Кардиология, 2007, № 6, с. 50-53 (соавт.: Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И.)

7. Состояние вегетативной нервной системы, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии биспрололом и небивололом // Sağlamlıg, 2007, № 4, с. 93-100

8. Arterial hipertenzialı kişilərdə karvedilolun hipofizar-honad sistemi hormonlarının səviyyəsinə, vegetativ sinir sisteminin vəziyyətinə, penil qan dövranına və cinsi fəaliyyətinə təsiri // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2007, № 3, s. 136-139 (həmmüə.: Mustafayev I.I).

9. Влияние современных бета-адреноблокаторов на состояние гипофизарно-гонадной системы и половую функцию мужчин с артериальной гипертензией // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı 2007, cild 8, № 3, с.28-36 (соавт. Mustafayev I.I).

10. Состояние гипофизарно-гонадной оси и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при лечении биспрололом, небивололом и карведилолом / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и предупреждение сердечно-сосудистых катастроф» Вологда, 2007, с.71-72 (соавт.: Мустафаев И.И.).

11. The state of pituitary-gonadal system, penile blood flow, sexual function and autonomic nervous status in men with hypertension during monotherapy with carvedilol // Journal of Hypertension, 2008, v.26 (suppl.1), S184. ESH, Berlin (соавт. Mustafayev I.I).

12. Влияние бета-адреноблокаторов на уровень половых гормонов при антигипертензивной терапии / Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи". Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»; Москва, 2008; 7(6): 267-268 (соавт. Мустафаев И.И., Мамедова Р.Н.)

13. Sex hormones in long term antihypertensive therapy: effect beta blockers // Europace Journal, 2009, v. 11 (S6), abs. 947 (coaut.: Mustafayev I.I).

14. Состояние автономной нервной системы, пенильного

кровотока и половой функции у мужчин с артериальной гипертонией при монотерапии современными бета-адреноблокаторами / Тезисы УПР Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии, посвященная 40-летию Советской и Российской кардиологической реабилитации. Москва, 2009, с. 156-157 (соавт.: Mustafayev I.I).

15. State of hemodynamic of penile arteries, pituitary-honadal system and sexual function in men with essential hypertension in short-term monotherapy with modern beta-blockers / ESH, Oslo, 2010, p. 216 (coaut.: Mustafayev I.I).

16. Influence of modern beta-blockers on the state of autonomic nervous system, penile hemodynamic and sexual function in men with arterial hypertension / ESH, Oslo, 2010, p. 216(coaut.: Mustafayev I.I).

17. Haemodynamic in penile arteries and dynamic of sexual hormones in men with essential hypertension in short-term monotherapy by bisoprolol, nebivolol, carvedilol / ESH, Milan, 2010, p.549 (coaut.: Mustafayev I.I).

18. Показатели спектрального анализа, состояние кровотока в кавернозных артериях и половая функция у мужчин с артериальной гипертонией при монотерапии небивололом и карведилолом / Материалы Российского национального конгресса кардиологов "Повышение качества и доступности кардиологической помощи". Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика»; Москва, 2011; 10(6): 222 (соавт. Мустафаев И.И.).

19. Influence monotherapy of nebivolol and carvedilol on the sexual function in men with essential hypertension / ESH, London, 2012, p.177 (coaut.: Mustafayev I.I).

20. Arterial hipertoniyalı kişilərdə Bisoprolol, Nebivolol, Karvedilol ilə monoterapiyanın karvedilolun penil hemodinamika, hipofizar-qonad sistemi hormonları və cinsi fəaliyyətinə təsiri // Azərbaycan Kardiologiya Jurnalı, 2012, № 1, c. 39-44 (həmmüəll.: Mustafayev I.I)

21. Анализ вариабельности ритма сердца и половая функция у мужчин с артериальной гипертонией при монотерапии бисопрололом и небивололом // Клиническая медицина, 2012, № 12, с. 56-59

22. Влияние монотерапии небивололом, бисопрололом, карведилолом на состояние вегетативной нервной системы и половую функцию у мужчин с артериальной гипертонией // Кардиология, 2013, № 2, с. 48-54

GÜLNARƏ SADIQ qızı NUR-MƏMMƏDOVA

ARTERİAL HİPERTONİYASI OLAN KİŞİLƏRDƏ BETA-ADRENOBLOKATORLARLA MÜALİCƏNİN HİPOZAR-HONAD SİSTEMİNİN VƏZİYYƏTİNƏ VƏ CİNSİ FƏALİYYƏTİNƏ TƏSİRİ

XÜLASƏ

İşin məqsədi cinsi funksiyanın, hipofizar-qonodal sistem hormonların dinamikasının, məsəmli cisim arteriyalarının hemodinamikasının və kişilərdə arterial hipertoniya (AH) vegetativ dəyişikliklərin nebiolol, bisoprolol və karvedilolla monoterapiya fonunda eyni vaxtda müqayisəli öyrənilməsindən ibarətdir. Göstərilən məqsədlərə çatmaq üçün 75 I II AH-lı 35-55 yaşlı kişilərdə nebiolol, bisoprolol və karvedilolla 2 aylıq monoterapiyadan əvvəlki və sonrakı dövrlərdə cinsi funksiyanın vəziyyətini Vasilchenko anketi üzrə sorğu, testosteron (T), prolaktin (PRL), estradiol (E₂), luteinləşdirici hormon (LH) və follikul-stimullaşdırıcı hormonun (FSH) qanda səviyyəsini müəyyən olunmuşdur; kavernoza və dorsal arteriyaların hemodinamik vəziyyəti ultrasəs doppler müayinəsi köməyi ilə aparılmışdır. Əldə olunmuş nəticələrə əsaslanaraq qeyd etmək olar ki, bisoprolol və nebiololla 2 aylıq monoterapiya statistik dərəcədə qanın plazmasında T-nin konsentrasiyasının artması və E₂-nin səviyyəsinin azalmasına səbəb olur, karvedilol isə T-nin miqdarını azaldaraq, E₂-nin konsentrasiyasını artıraraq cinsi hormonların səviyyəsinə qarşılıqlı təsir göstərir. Bisoprolol və nebiololla monoterapiya tədqiqat müddətində qonodotropinlərin (FSH və LH) ifrazının qarşısının alınması ilə eyni vaxtda PRL-in səviyyəsinin artmasına səbəb olur. Karvedilolla monoterapiya qonodo-tropinlərin sekresiyasına müxtəlif istiqamətli təsir göstərir: FSH-nin miqdarı keyli artır, amma LH və PRL statistik əhəmiyyətli azalır. Bütün tədqiq olunan beta-adrenoblokatorlar (BAB) məsəmli cismin dorsal və kavernoza arteriyalarında sistolik cərəyanı kifayət qədər artırır, daha çox təsir nebiolol və karvedilolla müalicədə qeyd olunur. Bütün tədqiq olunan BAB-lar ürək ritminin spektral parametrlərinə müsbət korreksiyaedici təsir edir və parasimpatik sinir sisteminin tonusunun artması ilə nəticələnir. Bisoprolol, nebiolol və karvedilolla 2 aylıq monoterapiya zamanı tədqiq olunan xəstələrin cinsi funksiyalarında statistik əhəmiyyətli digərlərindəki dəyişiklikləri proqnozlaşdırmasına imkan verir. İşin praktik əhəmiyyəti ondan ibarətdir ki, AH- lı kişilərin müalicəsində istifadə olunan müasir BAB-ın üstünlük və çatmamazlıqlarının xəstələrin həyat şəraitinə təsiri aydınlaşdırıldı. Bu da öz növbəsində AH-ın medikamentoz profilaktikasında optimal variantın seçilməsində göstərilən BAB-ın bu kateqoriyadan olan xəstələrdə orqanizmin hormonal homeostazına, kavernoza arteriyaların hemodinamik göstəricilərinə, ürək ritminin dəyişikliklərinə təsirinə öyrənilməsi aparılan fasiləsiz antihipertenziv terapiyada təhlükəsizlik və effektivliyi təmin edir. Alınan məlumatlar praktik həkimə hər bir konkret halda BAB qrupundan olan preparatın təyinatında məsələnin məqsədəuyğun həllinə imkan verir ki, bu da AH-lı xəstələrin həyat şəraitini yaxşılaşdırmağa və onların medikamentoz müalicəyə etibarını artırır.

GULNARA SADIQ NUR-MAMMADOVA

**THE INFLUENCE OF BETA-ADRENOBLOCKERS
ON THE PITUITARY-GONADAL SYSTEM AND SEXUAL
FUNCTION IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

SUMMARY

The aim of the work was to study effect of bisoprolol, nebivolol, carvedilol on the sexual function, levels of hormones of pituitary –gonadal system, heart rate variability (HRV) and penile blood flow in men with arterial hypertension (AH) . 75 men aged 35-55 years with grade I and II AH received either drug for 2 months. Levels of hormones - testosterone (T), estradiol (E₂), prolaktin (PRL), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), the spectral parameters of HRV, Dopplerography of penile arteries (cavernosus and dorsal), questionnaire study (as described by Vasilchenko) were conducted. Results of our research showed that the single-drug therapy with carvedilol was resulted by decrease of T, PRL, LH, but the levels of E₂ and FSH were increased. The investigated preparation exerted corrected influence upon heart rate variability and improved the baroreceptor control of arterial pressure at patients. Bisoprolol and nebivolol significantly increased concentration of T and PRL, lowered levels of estradiol and FSH, improved systolic blood flow in penile arteries, and did not worsen sexual function. Practical value of the work is that on the base of received data-there were occurred advantages and disadvantages of using of modern BAB to the men with AH, with taking into account an influence on the quality of life of the patients. It allows to choose the optimal variants of long secondary prevention of AH with indicated BAB in given category of patients, with taking into consideration influence of the antihypertensive therapy on the levels of the sexual hormones, on the indicators of the penile hemodynamics and HRV, that provides effectivity and safety of prolong and continuous AHT

Список условных обозначений:

АГ	– артериальная гипертония
АГС	– антигипертензивные средства
АГТ	– антигипертензивная терапия
АД	– артериальное давление
БАБ	– бетаадреноблокаторы
ВНС	– вегетативная нервная система
ВРС	– вариабельность ритма сердца
ГГС	– гипофизарно-гонадная система
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДА	– дорсальная артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КАЛ	– левая кавернозная артерия
КАП	– правая кавернозная артерия
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ПРЛ	– пролактин
САД	– систолическое артериальное давление
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
Т	– тестостерон
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЦНС	– центральная нервная система
ЧСС	– частота сердечных сокращений
Э ₂	– эстрадиол
ЭД	– эректильная дисфункция

Format 60 x 84 1/16
Sifariş № . Tiraj 100.
Azərbaycan Tibb Universitetinin mətbəəsi

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

GÜLNARƏ SADIQ QIZI NUR-MƏMMƏDOVA

**ARTERİAL HİPERTONİYASI OLAN KİŞİLƏRDƏ
BETA-ADRENOBLOKATORLARLA MÜALİCƏNİN
HİPOZAR-HONAD SİSTEMİNİN VƏZİYYƏTİNƏ
VƏ CİNSİ FƏALİYYƏTİNƏ TƏSİRİ**

3205.01 – Daxili xəstəliklər

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru alimlik dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2013