COMPARISON OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM TREATMENT BASED ON CARVEDILOL OR BISOPROLOL ON METABOLIC PARAMETERS AND ERECTILE FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY

RESULTS OF THE RANDOMIZED OPEN-LABEL PARALLEL-GROUPS STEPPED TRIAL CABRIOLET (PART 2)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpigina* on behalf of working group on the CABRIOLET trial

State Research Center for Preventive Medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky per., 10

The principal researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Iurin, E.N. Hoseva

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters and erectile function in hypertensive patients with overweight or obesity. Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part 2)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpigina* on behalf of working group on the CABRIOLET trial.
State Research Center for Preventive Medicine. 101990, Moscow, Petroverigsky per., 10
The principal researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Iurin, E.N. Hoseva

Aim. To compare antihypertensive and metabolic effects as well as influence on erectile function (EF) of long-term treatment with carvedilol or bisoprolol in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree and overweight/obesity.
Material and methods. A total of 105 patients were enrolled into randomized, an open-label comparative stepped trial. The patients were randomized into two groups: the group 1 (n=53) started treatment with carvedilol 25 mg daily and the group 2 (n=52) – with bisoprolol 5 mg daily. If the effect was insufficient a dose of a beta-blocker was doubled, then amlodipine was added in the dose of 5 mg daily with its further increase if necessary or indapamide 1.5 mg daily addition. The follow-up for each patient was 24 weeks. At the start and then 12 and 24 weeks later the frequency of target blood pressure (BP) achievement, body mass index, biochemical indices, ECG and treatment safety were evaluated. Besides, the International Index of EF (IIEF) was calculated with the special questionnaire.
Results. The effect of the treatment on BP, body mass index, biochemical parameters, indices of insulin resistance and treatment safety were presented in the first part of the article [1]. IIEF showed increase in the group 1 as compared with both baseline and its state after 12 weeks of the treatment [+2.4±5.0 (p=0.002) for all items of EF questionnaire and +0.67±2.3 (p<0.05) for the 1-5,15 items of EF questionnaire]. Patients of the group 2 showed reduction in IIEF from 12 to 24 weeks of the treatment [-1.8±7.9 (p<0.01) for all items of EF questionnaire and -0.73±2.7 (p<0.05) for the 1-5,15 items of EF questionnaire]. There were no differences in frequency and severity of adverse events between groups.
Conclusion. At similar antihypertensive efficacy, carvedilol, in contrast to bisoprolol, had not only beneficial metabolic effects, but in long-term treatment was able to improve EF in patients with HT and abdominal obesity.

1. Martsevich S.Y., Tolpygina S.N. on behalf of the CABRIOLET trial working group. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity Results of the randomized open-label parallel-groups steppped trial CABRIOLET (part I). Rational Pharmacother Card 2012;8(4):488–499

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, metabolic effects, erectile function, beta-adrenoblockers, carvedilol, bisoprolol.
Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):626–635

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, на метаболические параметры и эректильную функцию у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела или ожирением: результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 2)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина* от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10
Рабочая группа (главные исследователи в центрах, координаторы и участники) исследования: А.С. Галявич, Э.Г. Волкова, М.В. Малишевский, Г.В. Матюшин, Л.А. Соколова, В.В. Скибицкий, З.М. Галеева, А.А. Васина, И.В. Вашурина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, В.Н. Комелов, Е.А. Кудряшов, А.П. Кускаев, С.Ю. Левашов, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.Р. Маркарян, Д.В. Сиротенко, Д.В. Юрин, Е.Н. Хосева

Цель. Сравнить гипотензивный и метаболические эффекты, а также влияние на эректильную функцию (ЭФ) длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе у больных артериальной гипертонией (АГ) 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.
Материалы и методы. В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование включено 105 больных. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в группе 1 (n=53) лечение начинали с приема карведилола 25 мг/сут, а в группе 2 (n=52) – бисопролола 5 мг/сут. При недостаточном эффекте дозу бета-адреноблокатора увеличивали вдвое, затем присоединяли амлодипин 5 мг/сут с последующим повышением его дозы или добавлением индапамида 1,5 мг/сут. Продолжительность исследования для каждого пациента составила 24 нед. Исходно, через 12 и 24 нед оценивали частоту достижения целевого АД, индекс массы тела, биохимические показатели, ЭКГ и безопасность терапии, а также вычисляли Международный Индекс ЭФ (МИЭФ) по специальному опроснику.
Результаты. Влияние терапии на АД, индекс массы тела, биохимические показатели, показатели инсулинорезистентности, а также безопасности терапии представлены в 1-й части статьи [1]. Выявлено повышение МИЭФ в группе 1 как по сравнению с исходным уровнем, так и с уровнем через 12 нед терапии [+2,4±5,0 баллов (p=0,002) для всех пунктов опросника ЭФ и +0,67±2,3 баллов (p<0,05) для пунктов 1-5,15 опросника ЭФ]. В группе 2 наблюдали ухудшение ЭФ с 12 по 24 нед терапии [-1,8±7,9 (p<0,01) для общей и -0,73±2,7 (p<0,05) для пунктов 1-5,15 опросника ЭФ]. По частоте развития и тяжести нежелательных явлений группы не различались.
Заключение. При равной гипотензивной эффективности, длительная терапия, основанная на карведилоле, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе, не только оказывает благоприятное метаболическое действие, но способна улучшать состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

1.Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). РФК 2012;8(4):488–499

Ключевые слова: артериальная гипертония, избыточная масса тела, ожирение, метаболические эффекты, эректильная функция, бета-адреноблокаторы, карведилол, бисопролол.
РФК 2012;8(5):626–635

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): STolpygina@gnicpm.ru

Authors' information:
Sergey Yu. Martsevich *– PhD, MD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy. State Research Center for Preventive Medicine*
Svetlana N. Tolpigina *– PhD, MD, Leading researcher of the same department*

Сведения об авторах:
Марцевич Сергей Юрьевич *– д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*
Толпыгина Светлана Николаевна *– к.м.н., в.н.с. того же отдела*

In accordance to the CABRIOLET study data long-term treatment with carvedilol in comparison with bisoprolol therapy showed similar antihypertensive efficacy and advantages in favorable metabolic effects in patients with arterial hypertension (HT) and abdominal obesity [1].

Negative influence on erectile function (EF) is one of beta-blockers treatment limitations in men [2], at that cardioselective drugs and agents with α-adrenoblocking properties show less negative affect. According to WHO data one in ten men over 21years old has erectile dysfunction (ED) and one in three men over 60 years old can not perform coitus at all. Vascular disease is the main cause of ED in majority of men. Almost all of epidemiological studies concerning ED revealed relationship between its development and HT and atherosclerosis. Furthermore, some authors consider the detection of ED as an evidence of one of these diseases in a latent form [3].

A number of trials have reported higher prevalence of ED in hypertensive patients compared with the general population. Burchardt M. et al revealed ED of various severity in 68.3% of 476 patients aged 34-75 years (mean – 62.2 years) which significantly exceeds general population level [4]. According to Roth A. et al data the estimated prevalence of ED in hypertensive patients is 46% [5].

ED onset is more often considered to be related to thiazide diuretics and beta-adrenoblockers intake [6-8]. So, Wassertheil-Smoller S. et al revealed ED in 11% of patients treated for 6 months with a beta-blocker (atenolol) and in 28% of those received a thiazide diuretic (chlortalidone) in multicenter randomized placebo-controlled trial TAIM. First-generation beta-blockers cause ED more frequently than the latest ones. ED associated with HT or its treatment may reduce quality of life and treatment compliance in such patients [9, 10]. That is why drugs for long-term treatment of hypertension must not only provide reliable antihypertensive effect but also have no negative influence on quality of life. Thereupon, comparison of treatment with carvedilol (α,β-adrenoblocker) and bisoprolol (cardioselective β-adrenoblocker) in hypertensive men with elements of metabolic syndrome is of practical interest.

Aim of the study. To compare antihypertensive efficacy, metabolic effects and influence on EF of long-term treatment with carvedilol and bisoprolol in patients with HT of 1-2 degree and overweight/obesity.

Material and methods

The trial design, inclusion and exclusion criteria, description of study methods and statistics were presented in the previous article [1].

На основании данных, полученных в исследования КАБРИОЛЕТ, нами показано, что при равном гипотензивном эффекте терапия, основанная на карведилоле, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе, оказывает благоприятное метаболическое действие у пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ) и абдоминальным ожирением при длительном приеме [1].

Одним из ограничений применения β-адреноблокаторов (β-АБ) у мужчин является их отрицательное влияние на эректильную функцию (ЭФ) [2], в меньшей степени выраженное у кардиоселективных препаратов и препаратов с α-адреноблокирующими свойствами. По данным ВОЗ, после 21 года эректильная дисфункция (ЭД) выявляется у каждого десятого мужчины, а после 60 лет каждый третий мужчина вообще не способен выполнить половой акт. У большинства мужчин главной причиной ЭД является сосудистое заболевание. Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ и атеросклерозом. Более того, по мнению некоторых авторов, выявление ЭД может свидетельствовать о наличии у пациента одного из этих заболеваний в скрытой форме [3].

В целом ряде исследований показано, что при артериальной гипертонии ЭД встречается чаще, чем в общей популяции. В исследовании Burchardt M. и соавт. среди 476 пациентов в возрасте от 34 до 75 лет (в среднем – 62,2 года) 68,3% имели ЭД различной выраженности, что существенно превышает популяционный уровень [4]. По данным Roth A. и соавт. частота ЭД среди больных АГ составляет 46% [5].

Особенно часто возникновение ЭД связывают с приемом тиазидных диуретиков и β-АБ [6–8]. Так, по данным Wassertheil-Smoller S. и соавт., полученным в ходе многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TAIM, связанные с эрекцией проблемы выявлялись у 11% пациентов, получавших в течение шести мес β-АБ (атенолол), и у 28% пациентов, получавших тиазидный диуретик (хлорталидон). β-АБ первых поколений чаще вызывают ЭД, чем современные препараты. ЭД, связанная с АГ или с ее лечением, может снижать качество жизни таких больных и влиять на их приверженность терапии [9, 10]. Поскольку ЭД, связанная с лечением АГ, может снижать качество жизни больных и отрицательно влиять на их приверженность терапии, для длительного лечения АГ целесообразно выбирать терапию, не только высокоэффективную в плане снижения артериального давления (АД), но и не влияющую отрицательно на качество жизни пациентов. В связи с этим представляет практический интерес сравнение терапии, основанной на карведилоле (α,β-адреноблокатор) и бисопрололе (кардиоселективный β-АБ) у мужчин с АГ и компонентами метаболического синдрома.

Цель исследования. Сравнить гипотензивную эффективность, метаболические эффекты и влияние на ЭФ длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у больных АГ 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.

To estimate treatment effect on EF International Index of EF (IIEF) questionnaire [11], which comprised 15 questions was used. For maximum objectivity of the questioning a patient at visits 0, 5, 6 glued up the questionnaire by himself after filling it in and gave a signed sealed envelope to a physician for attachment to an individual patient's record. After the study completion envelopes with questionnaires were opened and elaborated by an independent expert with calculation of the total score (min - 5, max – 75) and the sum of scores of questions 1-5 and 15, which characterized proper EF (min – 1, max – 30). Statistically significant change of these parameters was interpreted as "improvement" or "worsening", in other cases "lack of influence" of therapy on EF was reported. According to the IIEF questionnaire ED severity was evaluated as follows: 5-7 points – severe ED, 8-11 – moderate ED, 12-16 – mild-to-moderate ED, 17-21 – mild ED, ⩾22 points – absence of ED [11].

Statistical analysis. Data were analyzed using system of statistic analysis Satistica 6.0 (Statsoft Inc.). Both standard methods of descriptive statistics (calculation of mean, standard deviations, rank statistics and so on) and nonparametric statistics (Spearman, Fisher, Mann-Whitney tests and so on) were used. Data are presented as M±Std. Distinctions were considered significant at $p<0.05$.

Studied drugs: carvedilol (Acridilole®, joint stock company Akrikhin, Russia), bisoprolol (Concor®, Nycomed, Merck KGaA, Germany). Amlodipine (Amlorus®, joint stock company Sintez, Russia) and indapamide (Akripamide®, joint stock company Akrikhin, Russia) were used as additional drugs in combination with carvedilol and bisoprolol.

The scheme of the trial is shown in Fig.1.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и невключения, характеристика методов исследования представлены нами ранее [1].

Для оценки влияния терапии на ЭФ использовался Международный Индекс ЭФ (МИЭФ) [11] в виде опросника, состоящего из 15 вопросов. Для обеспечения максимальной объективности получаемых при анкетировании данных, после самостоятельного заполнения опросника на визитах 0, 5, 6 пациент собственноручно запечатывал его в подписанный конверт и отдавал запечатанный конверт врачу для приобщения к индивидуальной карте пациента. После завершения исследования конверты с опросниками вскрывались, обрабатывались независимым экспертом, подсчитывался общий балл (минимум 5, максимум 75) и сумма баллов в вопросах 1–5 и 15, характеризующий собственно ЭФ (минимум 1, максимум 30). При этом под «улучшением» и «ухудшением» подразумевалось статистически значимое изменение данных показателей, в ином случае констатировалось «отсутствие влияния» терапии на ЭФ. Тяжесть ЭД по опроснику МИЭФ оценивалась следующим образом: 5–7 баллов – тяжёлая ЭД, 8–11 – средняя ЭД, 12–16 – умеренно лёгкая ЭД, 17–21 – лёгкая ЭД, >22 баллов – отсутствие ЭД [11].

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации – Statistica 6 (Statsoft Inc.). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (Спирмана, Фишера, Манн-Уитни и т.д.) методом непараметрической статистики. Данные представлены в виде M±Std. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Исследуемые препараты: карведилол (Акридилол®, ОАО Акрихин, Россия), бисопролол (Конкор®, Nycomed,

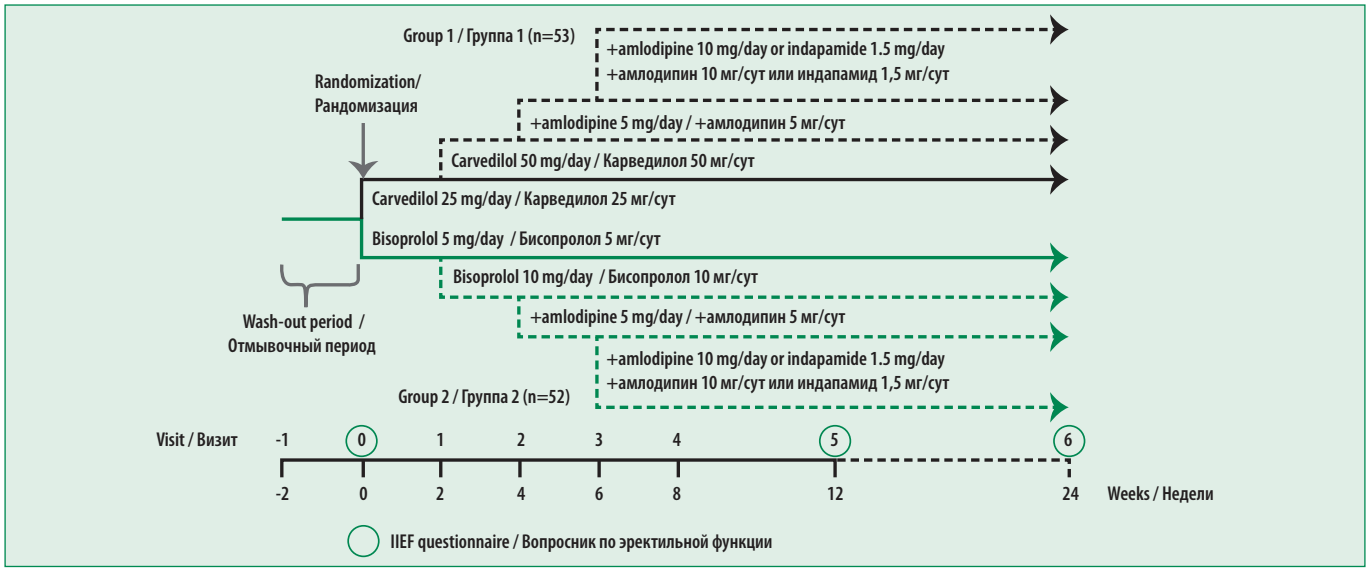

Figure 1. The CABRIOLET trial scheme
Рисунок 1. Схема исследования КАБРИОЛЕТ

Results

98 of 105 patients have completed the study entirely. The reasons for elimination of 7 patients were the following: "refusal of further participation" (n=5: 4 patients of the group 1 and 1 patient of the group 2) and "deviations from the protocol" (n=2; 1 patient from each group). The mean follow-up was 23 weeks for each patient (from 4 to 24). The main initial characteristics, data concerning cardiovascular diseases (CVD) risk factors and previous treatment were presented earlier [1]. There were no significant distinctions in the basic parameters between the groups, which testify to successful randomization.

The patients of the both groups showed significant decrease in blood pressure (BP) during 24 weeks of the treatment [p<0.001 for systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) in the both groups] (Fig. 2).There were no significant distinctions in antihypertensive effect of the treatment, necessity for additional drugs (amlodipine, indapamide) prescription and frequency of combined therapy in both groups. All the patients, who had completed the study, achieved target BP level [1].

Patients of the both groups significantly reduced body mass index, waist and hips circumference sizes in 6 months of therapy [1]. Intergroup distinctions were insignificant.

Treatment influence on erectile function. Dynamics of EF indices is shown in Table 1 and Fig. 3. Both the total score and the sum of scores of the questions 1-5,15, reflecting proper EF had opposite dynamics in the groups 1 and 2. So, the patients of the group 1 revealed increase in both the total score and the sum of scores of the questions 1-5,15 throughout the study with achievement of statistical significance in 24 weeks as compared with the initial level (p=0.002 for the total score and p<0.05 for the sum of scores 1-5,15) and the group 2 results as well. The patients of the group 2 demonstrated statistically significant reduction in the sum of scores 1-5,15 and the trend to diminishment of the total score from 12 to 24 week of the treatment, the change was insignificant as compared with the initial level. So, 24-week treatment with carvedilol resulted in significant improvement of EF unlike bisoprolol therapy.

Initial state of EF (the total score) correlated negatively with the following patients' characteristics: age (r=-0.54; p<0.001), HT duration (r=-0.3; p<0.001), smoking duration (r=-0.25; p<0.05), plasma glucose level (r=-0.23; p<0.05), diabetes mellitus occurrence (r=-0.21; p<0.05), family history of early CVD (r=-0.21; p<0.05), the total cardiovascular risk (r=-0.27; p<0.01), obesity (r=-0.20; p<0.05), hips circumference (r=-0.23;

Merck KGaA, Германия). В качестве дополнительных препаратов в комбинации с карведилолом и бисопрололом использовался амлодипин (Амлорус®, ОАО Синтез, Россия) и индапамид (Акрипамид®, ОАО Акрихин, Россия).

Схема исследования представлена на рис. 1.

Результаты

Полностью исследование завершили 98 из 105 больных. Причиной выбывания 7 пациентов послужили: отказ от дальнейшего участия (n=5: 4 – из группы 1 и 1 – из группы 2) и отклонения от протокола (n=2; по 1 в каждой группе). Продолжительность исследования для каждого пациента составила в среднем 23 нед (от 4 до 24). Основные исходные характеристики, данные по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и предшествующему лечению представлены ранее [1]. Значимых отличий по основным показателям между группами выявлено не было, что свидетельствует об успешности рандомизации.

В обеих группах на протяжении 24 нед терапии наблюдалось значимое снижение АД [p<0,001 для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в обеих группах] (рис. 2). Значимых различий в гипотензивном эффекте терапии, в потребности назначения дополнительных препаратов (амлодипин и индапамид), частоте комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД [1].

В обеих группах через 6 мес отмечено значимое снижение индекса массы тела, объема талии и бедер [1]. Межгрупповые различия были незначимы.

Влияние терапии на эректильную функцию. Динамика показателей ЭФ представлена в табл. 1 и рис. 3. Общий балл и сумма ответов на вопросы 1–5,15, отражающая собственно

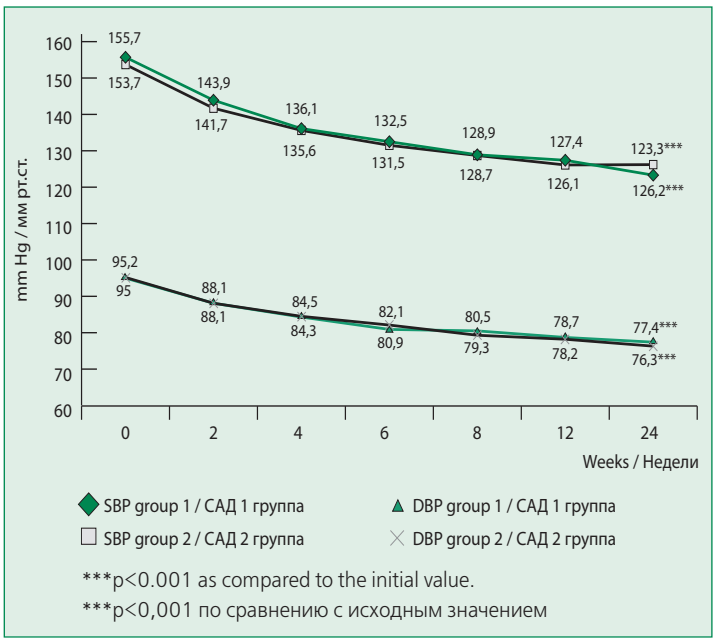

Figure 2. SBP and DBP dynamics during 24 weeks of the treatment
Рисунок 2. Динамика показателей САД и ДАД за 24 нед терапии

Table 1. Dynamics of EF indices throughout the study
Таблица 1. Динамика показателей ЭФ за время исследования

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
Total score of EF, points / ЭФ общая, баллы	56.4±13.0	57.0±13.2	58.8±12.5**††	58.3±11.9	59.7±10.2	57.5±13.5
Sum of scores 1-5,15 / ЭФ 1–5,15, баллы	23.4±5.0	23.5±5.3	24.1±5.0*††	24.3±5.4	24.8±4.7	23.9±6.0

*p<0.05, **p<0.001 as compared to initial level in the same group; ††p<0.001 as compared to the same index in the opposite group. EF – erectile function
*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением в той же группе; ††p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе.
ЭФ – эректильная функция

p<0.05), while correlation with history of HT treatment was positive (r=0.27; p<0.01).

The proper status of EF (the sum of scores 1-5,15) correlated negatively with such characteristics as age (r=-0.6; p<0.0001), HT duration (r=-0.28; p<0.01), history of medical treatment (r=-0.20; p<0.05), smoking duration (r=-0.26; p<0.05), plasma glucose level (r=-0.20; p<0.05), diabetes mellitus occurrence (r=-0.19; p=0.06), the total cardiovascular risk (r=-0.29; p<0.01), hypodynamia (r=-0.189; p=0.07), obesity (r=-0.20; p<0.05), hips circumference (r=-0.25; p<0.05) and hips/waist circumferences ratio (r=-0.20; p<0.05), SBP level (r=-0.27; p<0.01).

So, correlation analysis has determined clear relation between ED and basic CVD risk factors. Consequently, ED can be considered as a result of male genitals perfusion disorders due to endothelial dysfunction and atherosclerosis. There was no significant correlation between EF state and plasma lipid levels.

состояние ЭФ пациентов, имели противоположно направленную динамику в группах 1 и 2. Так, в группе 1 отмечался рост обоих показателей на протяжении всего исследования, достигший статистической значимости через 24 нед терапии как по сравнению с исходным уровнем (p=0,002 для общей ЭФ и p<0,05 для ЭФ 1–5,15), так и с группой 2. В группе 2 наблюдалось статистически значимое ухудшение показателя ЭФ 1–5,15 и тенденция к ухудшению показателя общей ЭФ с 12 по 24 нед терапии, по сравнению с исходным уровнем динамика оказалась незначима. Таким образом, 24-недельная терапия, основанная на карведилоле, привела к значимому улучшению состояния ЭФ, в отличие от терапии, основанной на бисопрололе.

Исходное состояние показателей ЭФ (ЭФ общая) отрицательно коррелировало с возрастом (r=-0,54; p<0,001), стажем АГ (r=-0,3; p<0,001), длительностью курения (r=-0,25; p<0,05), уровнем глюкозы крови (r=-0,23; p<0,05), наличием сахарного диабета (r=-0,21; p<0,05), наследственной отягощенностью по ранним ССЗ (r=-0,21; p<0,05), общим сердечно-сосудистым риском (r=-0,27; p<0,01), ожирением (r=-0,20; p<0,05), объемом бедер (r=-0,23; p<0,05) и положительно с лечением АГ в анамнезе (r=0,27; p<0,01).

Собственно состояние ЭФ (ЭФ 1–5,15) отрицательно коррелировало с возрастом (r=-0,6; p<0,0001), стажем АГ (r=-0,28; p<0,01), лекарственной терапией в анамнезе (r=-0,20; p<0,05), длительностью курения (r=-0,26; p<0,05), уровнем глюкозы крови (r=-0,20; p<0,05), наличием сахарного диабета (r=-0,19; p=0,06), общим сердечно-сосудистым риском (r=-0,29; p<0,01), гиподинамией (r=-0,189; p=0,07), ожирением (r=-0,20; p<0,05), объемом бедер (r=-0,25; p<0,05) и соотношением объемов талии/бедер (r=-0,20; p<0,05), уровнем САД (r=-0,27; p<0,01).

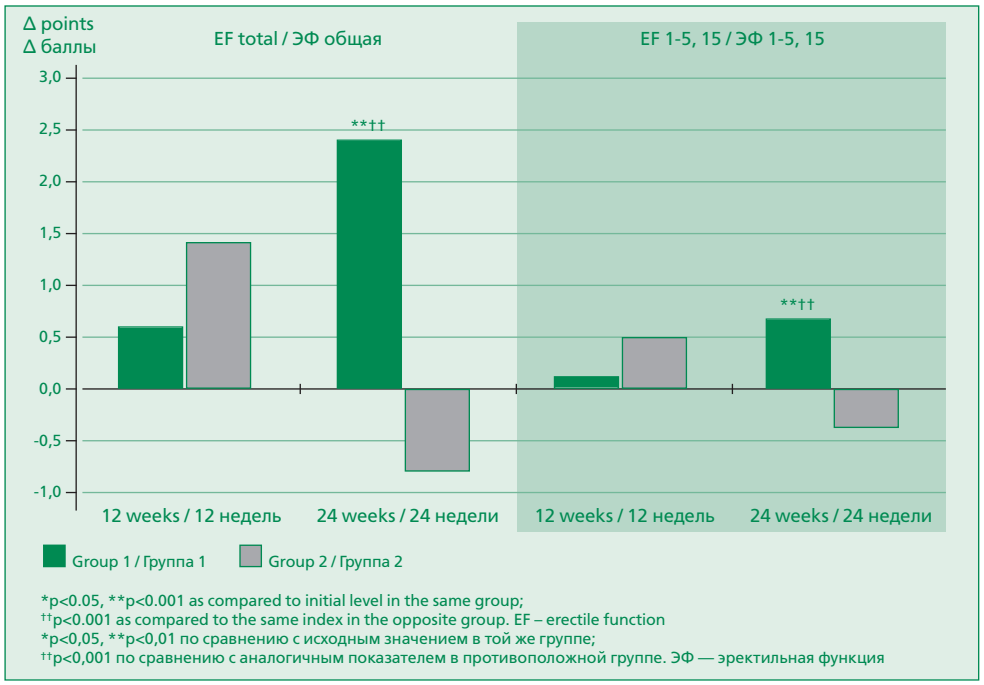

Figure 3. Change of EF after 12 and 24 weeks of the treatment
Рисунок 3. Динамика состояния ЭФ через 12 и 24 нед терапии

Dynamics of EF indices correlated with the initial EF status (r=-0.26; p<0.01), therapy variant (carvedilol or bisoprolol) (r=0.2; p<0.05) and uric acid plasma level dynamics(r=0.2; p<0.05). This may testify to wholesome impact of carvedilol on both metabolic indices and EF due to the vasodilating effect. Absence of correlation between EF dynamics and BP level may be probably explained by similar BP lowering in the both groups.

At more detailed analysis of EF dynamics in the both groups it was revealed that younger patients (<45 years) of the group 1 had improved their EF while those of the group 2 had not. Older patients (>45 years) demonstrated differently directed dynamics: improvement of EF in the group 1 and worsening in the group 2 (p<0.05).

Patients with initially normal EF (the sum of scores 1-5,15 >22) revealed differently directed dynamics from 12 to 24 week – improvement in the group 1 and worsening in the group 2 (p<0.05).

Patients with diminished EF at the start of the study showed statistically significant intergroup distinctions in dynamics of the sum of scores 1-5,15 both during the first 12 weeks (p<0.05) and in the period from 12 to 24 week – improvement in the group 1 and worsening in the group 2 (p<0.05).

So, different influence of carvedilol and bisoprolol on EF was registered both in patients with initially normal and diminished EF.

Detailed data of type and incidence of adverse events in the both groups were presented earlier [1].

Discussion

As detailed discussion of antihypertensive efficacy and metabolic effects of carvedilol and bisoprolol treatment was presented in the previous article, we would dwell upon influence of such a therapy on EF.

Almost all the epidemiological trials devoted to ED revealed its association with HT, diabetes mellitus and atherosclerosis. This is quite explainable as penis is a vascular organ, so risk factors play important role in both CVD onset and ED progression [12,13]. Taking into account high prevalence of HT, it is important to understand its role in progression of ED. Probably, one of the leading mechanisms is insufficient production of nitric oxide due to endothelial dysfunction which is an important pathogenetic component both in HT [14] and vasculogenic ED. A number of experimental studies showed that the rise of BP increases oxidative stress in vascular wall [15], which results in decrease in endothelium-dependent vasodilatation [16-19]. De-

Таким образом, корреляционный анализ продемонстрировал, что ЭД четко связана с основными факторами риска ССЗ и является, по-видимому, следствием нарушения кровоснабжения половых органов мужчин на фоне эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Значимой корреляции между состоянием ЭФ и липидов крови не выявлено.

Динамика показателей ЭФ имела взаимосвязь с исходным состоянием ЭФ (r=-0,26; p<0,01), типом терапии карведилолом или бисопрололом (r=0,2; p<0,05) и динамикой уровня мочевой кислоты (r=0,2; p<0,05). Это может свидетельствовать о наличии общей закономерности в благоприятном влиянии карведилола на метаболические показатели и состояние ЭФ за счет вазодилатирующего эффекта. Отсутствие взаимосвязи между динамикой ЭФ и АД обусловлено, по-видимому, одинаковым снижением АД в обеих группах.

При более детальном анализе динамики ЭФ в обеих группах было установлено, что если у более молодых пациентов (<45 лет) улучшение ЭФ наблюдалось только в группе 1 и отсутствовало в группе 2, то у более старших пациентов (>45 лет) выявлена разнонаправленная динамика – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 (p<0,05).

У пациентов с исходно нормальной ЭФ (ЭФ 1–5,5>22) имелась разнонаправленная динамика в период с 12 до 24 нед – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 (p<0,05).

При исходно сниженной ЭФ межгрупповые различия были значимы для динамики показателя ЭФ 1–5,5 как в первые 12 нед (p<0,05), так и в период с 12 до 24 нед – улучшение в группе 1 и ухудшение в группе 2 (p<0,05).

Таким образом, различия во влиянии карведилола и бисопролола на ЭФ наблюдались как у пациентов с исходно сохранной, так и нарушенной ЭФ.

Подробные данные о типе и частоте развития нежелательных явлений в обеих группах представлены ранее [1].

Обсуждение

Поскольку подробное обсуждение гипотензивной эффективности и метаболических эффектов терапии приведено в предыдущей статье, мы более подробно остановимся на влиянии терапии карведилолом и бисопрололом на состояние ЭФ.

Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с АГ, сахарным диабетом и атеросклерозом, что вполне закономерно, т.к. половой член является сосудистым органом, и факторы риска играют важную роль как в возникновении ССЗ, так и при развитии ЭД [12,13]. Учитывая высокую распространенность АГ, понимание ее роли в развитии ЭД у мужчин представляется важным. Одним из ведущих механизмов может быть дисфункция эндотелия и недостаточная продукция им оксида азота, которая является важнейшим патогенетическим звеном как АГ [14], так и васкулогенной ЭД. Повышение АД усиливает окислительный стресс в сосуди-

veloping vascular remodeling with reduction of elasticity and occlusion of vessels, which provide perfusion during erection, leads to vasculogenic ED onset [20-23]. Correlation of EF status with the basic CVD risk factors revealed in our trial is in line with other trials data [14-23]. Absence of significant correlation between EF and plasma lipid levels can possibly be explained by relatively young age of majority of enrolled patients as well as by statin intake by ischemic heart disease patients.

Correlation between EF indices dynamics with its baseline, therapy variant (carvedilol or bisoprolol) and uric acid plasma level dynamics testifies to general trend of beneficial influence of carvedilol on metabolic parameters and EF due to its vasodilating effect and improvement of vascular endothelial function, as was shown in many trials [24-29].

Taking into account that endothelial dysfunction is a systemic process and a link between all the vascular diseases, risk factors correction, including smoking cessation, body weight normalization, regular physical activity and elimination of lipid metabolism disorders leads to endothelial function improvement. 10-15% reduction in initial body mass has a significant therapeutic effect due to visceral fat diminishment and regression of systemic hyperinsulinemia. Body mass reduction is also accompanied by increase in testosterone level and decrease in fat mass and estrogens level [30], which in turn improves EF.

Some trials demonstrated possibility of erection dysfunction recovery after elimination of risk factors [31-33]. As Pourmand G. et al reported smoking cessation resulted in improvement of EF in more than 25% of ED patients within a year, while smoking patients of the same age did not improve their EF [32]. Esposito K. et al noted improvement of erection in 1/3 of obese men within two years after weight reduction and physical activity increase [31]. Possibility of EF recovery after dyslipidemia correction was also determined [33].

EF dynamics did not correlate with BP level which can apparently be explained by similar BP decrease in the both groups with target level achievement by the end of the study.

Whereas regulation of BP level results in improvement of quality of life [34], side effects of treatment can worsen patients' well-being, especially in cases of asymptomatic HT [35]. Particularly, sexual dysfunction caused by antihypertensive drugs can decrease quality of life [36-38]. One of beta-blockers use limitations in men is their negative influence on EF. ED is related to pharmacotherapy in one of four cases. A number of trials demonstrate

стой стенке [15], в результате чего уменьшается зависящая от эндотелия вазодилатация, что показано в ряде экспериментальных работ [16–19]. Развивающееся ремоделирование со снижением эластичности и уменьшением просвета кровеносных сосудов, обеспечивающих кровоток во время эрекции, приводит к развитию васкулогенной ЭД [20–23]. Выявленная нами взаимосвязь состояния ЭФ с основными факторами риска ССЗ соответствует приведенным данным литературы [14–23]. Отсутствие значимой корреляции между состоянием ЭФ и липидов крови обусловлено, по-видимому, относительно молодым возрастом большинства включенных пациентов и приемом статинов пациентами с ишемической болезнью сердца.

Взаимосвязь между динамикой показателей ЭФ с ее исходным состоянием ЭФ, типом терапии (карведилол или бисопролол) и динамикой уровня мочевой кислоты свидетельствует о наличии общей закономерности в благоприятном влиянии карведилола на метаболические показатели и состояние ЭФ за счет вазодилатирующего эффекта и улучшения эндотелиальной функции сосудов, что показано во многих исследованиях [24–29].

Так как эндотелиальная дисфункция является системным процессом и связующим звеном всех сосудистых заболеваний, то коррекция факторов риска, в том числе отказ от курения, нормализация массы тела, регулярная физическая активность, устранение нарушений липидного обмена сопровождаются улучшением эндотелиальной функции. Уменьшение массы тела на 10–15% от исходной дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Также снижение массы тела сопровождается улучшением уровня тестостерона, уменьшением жировой массы и уровня эстрогенов [30], и, соответственно, улучшением ЭФ.

В литературе описан ряд исследований, показавших возможность восстановления эрекции у части больных после устранения факторов риска [31–33]. Pourmand G. и соавт. изучили влияние на ЭФ прекращения курения и обнаружили, что среди пациентов с ЭД через год после отказа от курения отмечено улучшение ЭФ более чем в 25% случаев, в то время как среди больных того же возраста, продолжавших курить, улучшения ЭФ отмечено не было [32]. Esposito K. и соавт. отметили улучшение эрекции примерно у 1/3 мужчин, страдавших ожирением, через 2 года после снижения веса и увеличения физической активности [31]. Установлена возможность восстановить нарушенную ЭФ после коррекции дислипидемии [33].

Отсутствие взаимосвязи между динамикой ЭФ и АД обусловлено, по-видимому, одинаковым снижением АД в обеих группах с достижением целевого уровня у всех больных к визиту завершения исследования.

Хотя обычно контроль уровня АД связан с улучшением качества жизни [34], появление связанных с лечением побочных эффектов может ухудшить самочувствие пациентов, особенно тех, у кого АГ протекает бессимптомно [35]. В частности, ухуд-

that not all of beta-blockers are similar in their negative influence on sexual function in men [39,40]. Some research showed that metoprolol [41] and bisoprolol [42] did not worsen sexual function in men while nebivolol caused endothelium-dependent relaxation and thereby improved EF [43]. Through our review of the literature we found only one research devoted to the comparison of carvedilol and valsartan and their influence on EF, in which valsartan demonstrated favorable effect as opposed to carvedilol. However, the study included patients with a narrow age range, with newly diagnosed and untreated HT as well as other EF evaluation scale what makes it difficult to compare our results with the results of the above study and to explain the differences [6].

Our study demonstrated oppositely directed dynamics of EF status at carvedilol and bisoprolol intake. Treatment with carvedilol significantly improved EF after 24 weeks of the therapy unlike bisoprolol intake that was accompanied by EF worsening in the period from 12 to 24 week of the treatment. We did not find any data of carvedilol beneficial effect on EF in the available literature. More detailed analysis of EF dynamics in the both groups revealed that EF improved in younger patients (<45 years) of the carvedilol group and did not change in those of the bisoprolol group; at that EF improved in patients above 45 years old in the carvedilol group and worsened in those of the bisoprolol group. The similar trend was determined at patients' stratification depending on the EF at baseline (normal or diminished EF). So, patients with initially impaired EF, being the most vulnerable in regard to development of adverse effect of antihypertensive drugs, revealed the most significant distinctions in influence of carvedilol (favorable) and bisoprolol (adverse) on EF.

It is important that ED developed as a result of antihypertensive therapy can influence treatment compliance due to worsening of quality of life. For instance, the 5-year MRC study with the total of 17354 participants with HT demonstrated that sexual function disorders were the often reason for refusal of antihypertensive drugs intake. Thus within this study, patients who were administrated thiazide diuretic (12.6%, p<0.001) or a beta-blocker (6.3%, p<0.001) ceased treatment due to ED significantly more often than those who used placebo (1.3%) for 1000 man-year. About 70% of hypertensive patients with disclosed side effects do not maintain regimen of antihypertensive drugs intake, 40-60% of them cease treatment more often than patients with unchanged quality of life [10]. One of

шить качество жизни могут нарушения половой функции, вызванные гипотензивными препаратами [36–38]. Известно, что одним из ограничений применения БАБ у мужчин является их отрицательное влияние на ЭФ. Фармакотерапия ответственна за ЭД примерно в одном из четырех случаев.

Результаты ряда исследований показывают, что не все БАБ одинаково негативно влияют на сексуальную функцию мужчин [39,40]. В некоторых исследованиях было показано, что метопролол [41] и бисопролол [42] не ухудшали половую функцию мужчин, небиволол вызывал эндотелийзависимую релаксацию и улучшал ЭФ [43]. В литературе нам удалось обнаружить лишь одно исследование, сравнивавшее влияние на ЭФ карведилола с валсартаном, в котором валсартан оказал благоприятное действие на ЭФ в отличие от карведилола. Однако в исследование включались пациенты в узком возрастном диапазоне, с впервые выявленной и нелеченной АГ, а также использовалась иная шкала оценки ЭФ, что затрудняет сравнение результатов, полученных в нашем исследовании, и объяснение выявленных различий [6].

В нашем исследовании было установлено, что на фоне приема карведилола и бисопролола наблюдалась противоположно направленная динамика состояния ЭФ. Так, терапия, основанная на карведилоле, привела к достоверному улучшению состояния ЭФ через 24 нед терапии, в отличие от терапии бисопрололом, при которой имелось ухудшение ЭФ в период с 12 по 24 нед терапии. Данных о благоприятном влиянии карведилола на ЭФ в доступной литературе нами не обнаружено. Более детальный анализ динамики ЭФ у пациентов в обеих группах показал, что если у более молодых пациентов (<45 лет) ЭФ улучшалась в группе карведилола и не менялась в группе бисопролола, то у пациентов старше 45 лет происходило улучшение в группе карведиолола и ухудшение в группе бисопролола. Схожая закономерность установлена и при стратификации пациентов в зависимости от исходного состояния ЭФ (с исходно сохранной и исходно сниженной ЭФ). Таким образом, различия во влиянии карведилола (положительное) и бисопролола (отрицательное) на ЭФ были наиболее значимыми у пациентов с исходно скомпрометированной ЭФ, т.е. у наиболее уязвимых в отношении развития нежелательного действия антигипертензивных препаратов на сексуальную функцию.

Большое значение имеет то, что ЭД, развившаяся на фоне лечения АГ, может влиять на приверженность пациентов к терапии за счет ухудшения качества жизни. Так, например, проводившееся в течение пяти лет исследование MRC, включавшее 17354 пациентов с АГ, показало, что нарушения половой функции являются частой причиной отказа больных от приема гипотензивных средств. В ходе этого исследования преждевременное прекращение лечения в связи с ЭД наблюдалось значительно чаще у пациентов, принимавших тиазидный диуретик (12,6%, p<0,001) либо β-АБ (6,3%, p<0,001), по сравнению с пациентами, применявшими плацебо (1,3%) на 1000 человеко-лет. До 70% больных с АГ,

Russian studies reported that treatment compliance in hypertensive patients was only 30% after a year of antihypertensive drugs prescription; at that sexual disorders were the reason for treatment refusal in 15% [44]. So, antihypertensive drugs must not only effectively decrease BP but also not worsen patients quality of life [45,46]. That is why carvedilol is more preferable in hypertensive men with overweight/obesity than bisoprolol in regard to its influence on EF.

Conclusion

The CABRIOLET study confirmed that long-term treatment with carvedilol as opposed to bisoprolol at similar antihypertensive efficacy not only favorably impacted metabolic parameters but also improved EF in hypertensive patients with abdominal obesity.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

у которых были выявлены побочные эффекты, не соблюдают режим приема антигипертензивных препаратов и 40–60% чаще прекращают лечение по сравнению с пациентами, чье качество жизни не изменилось [10]. В одном из российских исследований было выявлено, что приверженность лечению среди больных АГ через год после подбора гипотензивной терапии составила только 30%, причем в 15% случаев причиной для отказа от терапии послужили сексуальные нарушения [44]. Таким образом, для лечения АГ целесообразно выбирать не только высокоэффективную в плане снижения АД, но и не ухудшающую качество жизни больного гипотензивную терапию [45,46]. Так, терапия карведилолом у мужчин с АГ и избыточной массой тела/ожирением, является более предпочтительной, чем бисопрололом в отношении влияния на состояние их ЭФ.

Заключение

Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равном гипотензивном эффекте терапия, основанная на карведилоле, в отличие от основанной на бисопрололе, при длительном приеме не только оказывала благоприятное метаболическое действие, но и улучшала состояние ЭФ у пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

References / Литература

1. Martsevich S.Y., Tolpygina S.N. on behalf of the CABRIOLET trial working group. Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity Results of the randomized open-label parallel-groups steppped trial CABRIOLET (part I). Rational Pharmacother Card 2012;8(4):488–499. (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1). РФК 2012;8(4):488–499).
2. The Task Force on Beta–Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β–adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004;25:1341–62.
3. Nusbaum M.R. Erectile dysfunction: prevalence, etiology, and major risk factors. J Am Osteopath Assoc 2002; 102 (12 Suppl 4): 1–6.
4. Burchardt M., Burchardt T., Baer L. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. J Urol 2000; 164: 1188–1191.
5. Roth A., Kalter–Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. Clin Cardiol 2003;26(1):25–30.
6. 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(1):27–31.
7. Mickley H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. Ugeskr Laeger 2002; 164(41): 4760–4764.
8. Ralph D., McNicholas T. UK management guidelines for erectile dysfunction. BMJ 2000; 321(19): 499–503.
9. Wassertheil–Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A. et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. Ann Intern M 1991; 114:613–20.
10. Lever A.F., Brennan P.J. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults. Clin Exp Hypertens 1993;15: 941–949.
11. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): multidimentional scale for the assessment of erectile dysfunction. Urology 1997; 49(6): 822–830.
12. Barrett-Connor E. Cardiovascular risk stratification and cardiovascular risk factors associated ith erectile dysfunction: assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. Clin Cardiol 2004; 27(4 Suppl 1): I8–13.
13. Roth A., Kalter–Leibovici O., Kerbis Y. et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1412 Israeli men. Clin Cardiol 2003;26(1):25–30.
14. Van Bortel L.M., Duprez D. Clinical application of arterial stiffnes, Task Forse III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens 2002;15 (5): 445–52.
15. Cellek S., Rodrigo J., Lobos E. et al. Selective nitrergic neurodegeneration in diabetes mellitus – a nitric oxide-dependent phenomenon. Br J Pharmacol 1999; 128(8):1804–1812.
16. Kung C.F., Luscher T.F. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. Hypertension 1995; 25(2): 194–200.
17. Li J.S., Sharifi A.M., Schiffrin E.L. Effect of AT, angiotensin-receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 30(1): 75–83.
18. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. Circulation 1990; 81(6): 1762–1767.
19. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., et al. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. Hypertension 1997; 29(1 Pt 2):274–279.
20. Jackson G., Giuilano F. Moderator's introduction. Eur Heart J 2002; 4 Suppl H: 1–6.
21. Mickley H. Incidence and treatment of sexual dysfunction in heart disease. Ugeskr Laeger 2002; 164(41): 4760–4764.
22. Okabe H., Hale T.M., Kumon H., Heaton J.P., Adams M.A. The penis is not protected: in hypertension there are vascular changes in the penis which are similar to those in other vascular beds. Int J Impot Res 1999; 11(3): 133–140.
23. Toblli J.E., Stella I., Inserra F., et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. Am J Hypertens 2000;13(6 Pt 1): 686–692.
24. Shal'nova S.A., Martsevich S.Iu., Deev A.D., et al. First results of open randomized clinical study of Acridilol in combination therapy of patients with arterial hypertension and obesity or type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD). Kardiologiia 2008;48(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилол® в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). Кардиология 2008;(8):28–33).

25. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Shilova E.V. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial. Rational Pharmacother Card 2009;(1):23–27. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В., и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метапрололе, у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования «Камелия». РФК 2009; (1): 23–27).
26. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). Heart 2007;93(8):968–73.
27. Sponer G., Bartsch W., Strein K., et al. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9(3):317–327.
28. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10(2):113–117.
29. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L., et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36(2):277–281.
30. Niskanen L., Laaksonen D.E., Punnonen K. et al. Changes in sex hormone-binding globulin and testosterone during weight loss and weight maintenance in abdominally obese men with the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab 2004; 6: 208–15.
31. Esposito K., Giugliano F., Di Palo C. et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(24): 2978–84.
32. Pourmand G., Alidaee M.R., Rasuli S. et al. Do cigarette smokers with erectile dysfunction benefit from stopping? A prospective study. BJU Int 2004; 94: 1310–3.
33. Saltzman E.A., Guay A.T., Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observ. J Urol 2004;172: 255–8.
34. Hale T.M., Okabe H., Bushfield T.L. et al. Recovery of erectile function after brief aggressive antihypertensive therapy. J Urol 2002;168(1):348–54.
35. Swanson-Fisher R.W., Clover K. Compliance in the treatment of hypertension. A need for action. Am J Hypertens 1995; 8(10 Pt 2): 82S–88S.
36. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. Blood Press Suppl 1997; 1: 47–51.
37. Weinberger M.H. Lowering blood pressure in patients without affecting quality of life. Am J Med 1989; 86(1B):94–97.
38. Prisant L.M., Carr A.A., Bottini P.B. et al. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1994; 154(7): 730–736.
39. Freis E.D. Current status of diuretics, β-blockers, α-blockers and α-, β-blockers in the treatment of hypertension. Med Clin North Am 1997; 81: 1305–17.
40. Keene L.C., Davies P.H. Drug related erectile dysfunction. Adverse Drug React Toxicol Rev 1999; 18: 5–24.
41. Franzen D., Metha A., Seifert N. et al. Effects of beta–blockers on sexual performance in men with coronary heart disease. A prospective, randomized and double blinded study. Int J Impot Res 2001;13(6):348–51.
42. Broekman C.P., Haensel S.M., Van de Ven L.L., Slob A.K. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. J Sex Marital Ther 1992; 29: 325–31.
43. Ritter J.M. Nebivolol: endothelium-mediated vasodilating effect. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38(Suppl 3): S13–6.
44. Arabidze G.G., Arabidze Gr. G. Antihypertensive therapy and sexual function in men. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya 1999;(3):49–52. Russian (Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр. Г. Антигипертензивная терапия и половая функция у мужчин. Клиническая Фармакология и Терапия 1999;(3):49–52).
45. Vertkin A.L. Erectile dysfunction in the practice of a cardiologist. In: Erectile dysfunction, diagnosis and treatment. Collected articles. M.: Praktika; 2004: 82–96. Russian (Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога. В: Эректильная дисфункция, диагностика и лечение. Сборник научных статей. М.: Практика; 2004: 82–96).
46. DeBusk R., Drory Y., Goldstein I. et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of the Princeton Consensus Panel. Am J Cardiol 2000; 86 (2A): 62F–68F.

Received/Поступила 17.07.2012
Accepted/Принята в печать 24.07.2012