

13. Whyne E.Z., Jeon-Slaughter H., Kelly K., Dowell J.E. Effects of concurrent administration of spironolactone in veterans with metastatic prostate cancer receiving abiraterone: a real-world retrospective study. *Prostate*. 2025; 85 (2): 148–155.
14. Bommareddy K., Hamade H., Lopez-Olivo M.A., et al. Association of spironolactone use with risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022; 158 (3): 275–282.
15. Nagaraja A.S., Sadaoui N.C., Lutgendorf S.K., et al. β -blockers: a new role in cancer chemotherapy? *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2013; 22 (11): 1359–1363.
16. Lourenço T., Vale N. Pharmacological efficacy of repurposing drugs in the treatment of prostate int. *J. Mol. Sci*. 2023; 24 (4): 4154.
17. Zahalka A.H., Fram E., Lin W., et al. Use of beta-blocker types and risk of incident prostate cancer in a multiethnic population. *Urol. Oncol*. 2020; 38 (10): 794.
18. Mao Y., Xu X., Wang X., et al. Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget*. 2016; 7 (6): 6765.
19. Cao L., Zhang S., Jia C.M., et al. Antihypertensive drugs use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 21 observational studies. *BMC Urol*. 2018; 18 (1): 17.
20. Yang H., Yu Y., Hu X., et al. Association between the overall risk prostate cancer and use of calcium channel blockers: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Ther*. 2020; 42 (9): 1715–1727.
21. Rotshild V., Rabkin N., Matok I. The risk for prostate cancer with calcium channel blockers: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann. Pharmacother*. 2023; 57 (1): 16–28.
22. Loosen S.H., Schöler D., Luedde M., et al. Antihypertensive therapy and incidence of cancer. *J. Clin. Med*. 2022; 11 (22): 6624.
23. Xiao Y., Chen X., Li W., et al. Impact of ACEI/ARB use on the survival of hypertensive patients with cancer: a meta-analysis. *Oncol. Lett*. 2024; 28 (5): 534.
24. Iheanacho C.O., Enechukwu O.H. Role of antihypertensive medicines in prostate cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2024; 24 (1): 542.
25. Miyamoto K., Sujino T., Kanai T. Tryptophan metabolic pathway of the microbiome and host cells in health and disease. *Int. Immunol*. 2024; 36 (12): 601–616.
26. Li Z., Ding B., Ali M.R.K., et al. Dual effect of tryptamine on prostate cancer cell growth regulation: a pilot study. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23 (19): 11087.
27. Crump C., Stattin P., Brooks J.D., et al. Mortality risks associated with depression in men with prostate cancer. *Eur. Urol. Oncol*. 2024; 7 (6): 1411–1419.
28. Biber A., Durusu İ.Z., Özen C. In vitro anticancer effect of tricyclic antidepressant nortriptyline on multiple myeloma. *Turkish J. Biol*. 2018; 42 (5): 414–421.
29. Duarte D., Vale N. Antidepressant drug sertraline against human cancer cells. *Biomolecules*. 2022; 12 (10): 1513.
30. Chinnapaka S., Bakthavachalam V., Munirathinam G. Repurposing antidepressant sertraline as a pharmacological drug to target prostate cancer stem cells: dual activation of apoptosis and autophagy signaling by deregulating redox balance. *Am. J. Cancer Res*. 2020; 10 (7): 2043–2065.
31. Lin W.Y., Chen V.C., Chiu W.C., et al. Prostate cancer and antidepressants: a nationwide population-based nested case-control study. *J. Affect. Disord*. 2018; 227: 834–839.
32. Haque R., Reading S., Irwin M.R., et al. Antidepressant medication use and prostate cancer recurrence in men with depressive disorders. *Cancer Causes Control*. 2022; 33 (11): 1363–1372.
33. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020; 43 (2): 487–493.
34. Gales L., Forsea L., Mitrea D., et al. Antidiabetics, anthelmintics, statins, and beta-blockers as co-adjuvant drugs in cancer therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (9): 1239.
35. Ahn H.K., Lee Y.H., Koo K.C. Current status and application of metformin for prostate cancer: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (22): 8540.
36. Wang N.F., Jue T.R., Holst J., Gunter J.H. Systematic review of antitumour efficacy and mechanism of metformin activity in prostate cancer models. *BJUI Compass*. 2022; 4 (1): 44–58.
37. Zhang X., Li Z. Does metformin really reduce prostate cancer risk: an up-to-date comprehensive genome-wide analysis. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2024; 16 (1): 159.
38. Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. Негликемические эффекты метформина при заболеваниях предстательной железы (обзор литературы). *Фармакология и фармакотерапия*. 2024; 1: 56–63.
39. Cui H., Wang Y., Yang S., et al. Antidiabetic medications and the risk of prostate cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol. Res*. 2022; 177: 106094.
40. Najafi F., Rajati F., Sarokhani D., et al. The relationship between metformin consumption and cancer risk: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Int. J. Prev. Med*. 2023; 14: 90.
41. Chen C.B., Eskin M., Eurich D.T., et al. Metformin, Asian ethnicity and risk of prostate cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18 (1): 65.
42. Feng Z., Zhou X., Liu N., et al. Metformin use and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (12): e14955.

43. Ghiasi B., Sarokhani D., Najafi F., et al. The relationship between prostate cancer and metformin consumption: a systematic review and meta-analysis study. *Curr. Pharm. Des.* 2019; 25 (9): 1021–1029.
44. Yao X., Liu H., Xu H. The impact of metformin use with survival outcomes in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5311828.
45. Yang J., Yang H., Cao L., et al. Prognostic value of metformin in cancers: an updated meta-analysis based on 80 cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (49): e31799.
46. Liu Y., Zhang Q., Huang X. Effect of metformin on incidence, recurrence, and mortality in prostate cancer patients: integrating evidence from real-world studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025; 28 (1): 210–219.
47. Chen K., Li Y., Guo Z., et al. Metformin: current clinical applications in non-diabetic patients with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (4): 3993–4009.
48. Tiwari R., Fleshner N. The role of metformin, statins and diet in men on active surveillance for prostate cancer. *World J. Urol.* 2022; 40 (1): 61–69.
49. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/752_1 (дата обращения: 25.01.2025).
50. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F., et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2013 (1): CD004816.
51. Mariampillai J.E., Kjeldsen S.E. Real-world data show the effect of statins in primary prevention. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023; 30 (17): 1881–1882.
52. Park H.S., Schoenfeld J.D., Mailhot R.B., et al. Statins and prostate cancer recurrence following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (6): 1427–1434.
53. Tan P., Zhang C., Wei S.Y., et al. Effect of statins type on incident prostate cancer risk: a meta-analysis and systematic review. *Asian J. Androl.* 2017; 19 (6): 666–671.
54. Alfaqih M.A., Allott E.H., Hamilton R.J., et al. The current evidence on statin use and prostate cancer prevention: are we there yet? *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (2): 107–119.
55. Kim H., Kim J.K. Evidence on statins, omega-3, and prostate cancer: a narrative review. *World J. Men's Health.* 2022; 40 (3): 412–424.
56. Li Y., Cheng X., Zhu J.L., et al. Effect of statins on the risk of different stages of prostate cancer: a meta-analysis. *Urol. Int.* 2022; 106 (9): 869–877.
57. Yin P., Han S., Hu Q., Tong S. The association of statin use and biochemical recurrence after curative treatment for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (1): e28513.
58. Meijer D., van Moorselaar R.J.A., Vis A.N., Bijnsdorp I.V. Prostate cancer development is not affected by statin use in patients with elevated PSA levels. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 953.
59. Yang H., Pang L., Hu X., et al. The effect of statins on advanced prostate cancer patients with androgen deprivation therapy or abiraterone/enzalutamide: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2020; 45 (3): 488–495.
60. An Y., Sun J.X., Xu M.Y., et al. Statin use is associated with better prognosis of patients with prostate cancer after definite therapies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Oncol.* 2022; 2022: 9275466.
61. Jayalath V.H., Clark R., Lajkosz K., et al. Statin use and survival among men receiving androgen-ablative therapies for advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2022; 5 (11): e2242676.
62. Xu M.Y., An Y., Liu C.Q., et al. Association of statin use with the risk of incident prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *J. Oncol.* 2022; 2022: 7827821.
63. Xu W., Chan L., Danaei G., et al. Long-term statin use and risk of cancers: a target trial emulation study. *J. Clin. Epidemiol.* 2024; 172: 111425.
64. Cao Z., Yao J., He Y., et al. Association between statin exposure and incidence and prognosis of prostate cancer: a meta-analysis based on observational studies. *Am. J. Clin. Oncol.* 2023; 46 (7): 323–334.
65. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P., et al. EAU Guidelines on sexual and reproductive health. *European Association of Urology*, 2024.
66. Samidurai A., Xi L., Das A., Kukrej R.C. Beyond erectile dysfunction: cGMP-specific phosphodiesterase 5 inhibitors for other clinical disorders. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2023; 63: 585–615.
67. D'Este F., Della Pietra E., Badillo Pazmay G.V., et al. Role of nitric oxide in the response to photooxidative stress in prostate cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 182: 114205.
68. Drehmer D., Mesquita Luiz J.P., Hernandez C.A.S., et al. Nitric oxide favours tumour-promoting inflammation through mitochondria-dependent and -independent actions on macrophages. *Redox Biol.* 2022; 54: 102350.
69. Soni Y., Softness K., Arora H., Ramasamy R. The yin yang role of nitric oxide in prostate cancer. *Am. J. Men's Health.* 2020; 14 (1): 1557988320903191.
70. Burke A.J., Garrido P., Johnson C., et al. Inflammation and nitrosative stress effects in ovarian and prostate pathology and carcinogenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 26 (18): 1078–1090.
71. Chavez A.H., Scott Coffield K., Hasan Rajab M., et al. Incidence rate of prostate cancer in men treated for erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors: retrospective analysis. *Asian J. Androl.* 2013; 15 (2): 246–248.
72. Machen G.L., Rajab M.H., Pruszyński J., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors usage and prostate cancer: a match-paired analysis. *J. Transl. Androl. Urol.* 2017; 6 (5): 879–882.

73. He Q., Liao B.H., Xiao K.W., et al. Is there a relationship between phosphodiesterase type 5 inhibitors and biochemical recurrence after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2018; 50 (12): 2113–2121.
74. Wu Y., Qu X., Wang Y., et al. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on prostate cancer risk and biochemical recurrence after prostate cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2019; 51 (2): e13198.
75. You Y.L., Wang S.F. Progress in research of association between phosphodiesterase 5 inhibitors and cancer incidence. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2023; 44 (9): 1486–1490.
76. Lee J., Kim H.R., Heo J.E., et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor use in robot assisted radical prostatectomy patients is associated with reduced risk of death: a propensity score matched analysis of 1,058 patients. *World J. Men's Health.* 2023; 41 (4): 892–899.
77. Bahmad H.F., Demus T., Moubarak M.M., et al. Overcoming drug resistance in advanced prostate cancer by drug repurposing. *Med. Sci. (Basel).* 2022; 10 (1): 15.
78. Turanli B., Grötli M., Boren J., et al. Drug repositioning for effective prostate cancer treatment. *Front. Physiol.* 2018; 9: 500.
79. Wang P., Chen B., Huang Y., et al. The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence: an umbrella review. *Heliyon.* 2024; 10 (2): e23203.
80. Qiao Y., Yang T., Gan Y., et al. Associations between aspirin use and the risk of cancers: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2018; 18 (1): 288.
81. Shang Z., Wang X., Yan H., et al. Intake of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Front. Oncol.* 2018; 8: 437.
82. Ma S., Xia W., Wu B., et al. Effect of aspirin on incidence, recurrence, and mortality in prostate cancer patients: integrating evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023; 79 (11): 1475–1503.
83. Fan L.L., Xie C.P., Wu Y.M., et al. Aspirin exposure and mortality risk among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9379602.
84. Zhou J., Xia S., Li T., Liu R. Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality? An update systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1186.

Risk Factors for Prostate Cancer Associated with Taking Medications

E.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov, PhD, Prof.², A.V. Smirnov³

¹ *Clinic Hormone Life, Moscow*

² *Medical Center Tandem Plus, Yaroslavl*

³ *City clinical hospital No. 31, St. Petersburg*

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. *Based on scientific literature data, to assessing the effect of long-term administration of the drugs most commonly used for the treatment of chronic non-oncological diseases on the risks of detection and outcomes of prostate cancer in men.*

Key points. *Prostate cancer, despite the revolutionary successes achieved in recent decades in its early diagnosis and treatment, is an urgent problem of modern oncology. At the same time, the main trend in the management of this disease remains its active prevention, aimed, on the one hand, at identifying and modifying diseases and pathological conditions associated with a high risk of developing prostate cancer, and, on the other hand, at assessing the prostatic oncological safety of medicines used for their drug correction. The literature review, based on the results of recent systematic reviews and meta-analyses, is devoted to assessing the effect of long-term administration of the most common pharmacological classes of drugs used to treat various chronic non-oncological diseases on the risks of detection and outcomes of prostate cancer in men taking them. The available data shows that the use of most pharmacological classes of antihypertensive drugs (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics and beta-blockers) is safe, as it is associated with a reduction in the risk of developing prostate cancer and/or an improvement in its prognosis, while only calcium channel blockers in most studies demonstrates a slight but significant increase in the risk of developing prostate cancer. There was no significant increase in the risk of developing prostate cancer when taking biguanides (metformin), PDE-5 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, statins and antidepressants, while statins additionally reduce the rates of total mortality and cancer-specific mortality in diagnosed prostate cancer, and antidepressants additionally reduce the frequency of biochemical recurrence of prostate cancer by an average of 34% in depressed men with diagnosed prostate cancer.*

Conclusion. *These results obtained should be taken into account in clinical practice when prescribing appropriate classes of medicines to men with various chronic non-oncological pathologies in order not to have an additional drug-mediated negative effect on the risks of prostate cancer.*

Keywords: *prostate cancer, risk, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, diuretics, beta-blockers, calcium channel blockers, metformin, statins, phosphodiesterase type 5 inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*



Учебный план циклов повышения квалификации врачей-урологов
на кафедре урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ на 2026 год

Название цикла	Часы (количество баллов НМО)	Слушатели	Даты
Современная клиническая урология с основами паллиативной помощи	144	Врачи-урологи	23.02.26–21.03.26 05.10.26–31.10.26
Современная клиническая урология. Нейроурология и уродинамика	144	Врачи-урологи, неврологи	30.03.26–25.04.26
Эндоурология и лапароскопия	144	Врачи-урологи, хирурги	11.05.26–06.06.26 30.11.26–26.12.26
Современная клиническая урология	144	Врачи-урологи	07.09.26–03.10.26
Клиническая андрология	144	Врачи-урологи	02.11.26–28.11.26
Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний мочевых путей и мужских половых органов	36	Врачи-урологи общей практики	02.03.26–07.03.26 14.09.26–19.09.26
Современные аспекты нейроурологии. Уродинамические методы исследования	36	Врачи-урологи, неврологи	06.04.26–11.04.26 12.10.26–17.10.26
Эндовидеохирургическое лечение урологических заболеваний	36	Врачи-урологи, хирурги	18.05.26–23.05.26 07.12.26–12.12.26
Современные аспекты клинической андрологии	36	Врачи-урологи	09.11.26–14.11.26

Для сотрудников государственных учреждений здравоохранения обучение проходит на бюджетной основе, негосударственных учреждений – на платной

(подробная информация на сайте университета по ссылке <https://www.1spbgmu.ru/obrazovanie/dpo/394-glavnaya/obrazovanie/poslediplomnoe-obrazovanie/otdel-dopolnitelnogo-professionalnogo-obrazovaniya/473-otdel-dopolnitelnogo-professionalnogo-obrazovaniya>)

Все программы включены в систему непрерывного медицинского образования (НМО) врачей и внесены в реестр образовательных программ Министерства здравоохранения РФ.

Для записи на программы повышения квалификации и уточнения информации обращаться по электронной почте urolog.kaf@mail.ru.

Кафедра урологии с курсом урологии с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54, 3-й этаж).



¹ Клиника
Hormone Life,
Москва

² Медицинский центр
«Тандем Плюс»,
Ярославль

³ Городская
клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

«Эректильная» безопасность фармакотерапии метаболического синдрома у мужчин глазами уролога-андролога

Е.А. Греков¹, И.А. Тюзиков, к.м.н.², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Греков Е.А., Тюзиков И.А., Смирнов А.В. «Эректильная» безопасность фармакотерапии метаболического синдрома у мужчин глазами уролога-андролога. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (6): 28–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-6-28-41

Метаболический синдром (МС) по-прежнему представляет собой актуальную медико-социальную проблему, хотя его дефиниции, критерии, диагностические и лечебные опции уже давно и четко регламентированы в клинических рекомендациях различных научных сообществ. Однако любая фармакотерапия должна быть не только эффективной, но и безопасной.

Цель. На основе результатов современных доказательных исследований рассмотреть проблему возможного влияния медикаментозного лечения различных кардиометаболических нарушений (компонентов), составляющих суть МС, на эректильную функцию мужчин. Представить подробную информацию о возможном влиянии и его механизмах основных классов лекарственных препаратов, традиционно применяемых для коррекции ключевых компонентов МС (антигипертензивные препараты (различные классы), дислипидемические препараты (статины), средства для коррекции инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (бигуаниды – метформин)).

Основные положения. В литературном обзоре продемонстрировано отсутствие влияния блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), положительное влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также отсутствие влияния или даже положительное действие статинов на эректильную функцию у мужчин с МС. «Старые» (неселективные) β -адреноблокаторы по-прежнему рассматриваются как класс препаратов, прием которых чаще всего ассоциируется с эректильной дисфункцией (ЭД), однако новый селективный β -адреноблокатор небиволол демонстрирует положительное влияние на эректильную функцию мужчин с артериальной гипертензией.

«Эректильная» безопасность диуретиков, очевидно, зависит от класса препаратов. Так, агонисты альдостерона (калийсберегающие диуретики) имеют убедительную доказательную базу негативного влияния на эректильную функцию у мужчин, в то время как тиазидные и петлевые диуретики демонстрируют лишь определенные тенденции ухудшения эрекции у части больных, которые необходимо оценить в будущих доказательных исследованиях.

Результаты экспериментальных исследований бигуанидов (метформина), свидетельствующие о положительном влиянии данных препаратов на эректильную функцию у животных, зачастую не совпадают с результатами клинических исследований, которые демонстрируют совершенно разнонаправленные и противоречивые изменения эректильной функции у мужчин при лечении данными препаратами: от улучшения эрекции до способности усугублять уже имеющуюся ЭД, что связано с отсутствием до сих пор крупных рандомизированных клинических исследований.

Заключение. Практическая информация об «эректильной» безопасности различных классов лекарственных препаратов для коррекции МС играет критически важную роль для клиницистов, занимающихся лечением мужчин, у которых сохранение или улучшение эректильной функции в ходе лечения сопровождается существенным повышением приверженности к его продолжению на постоянной основе, улучшает конечные результаты фармакотерапии МС и ЭД, а в итоге – качество жизни.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, эректильная дисфункция, антигипертензивные препараты, диуретики, статины, метформин, побочные эффекты

Введение

Среди множества хронических неинфекционных заболеваний современного человека метаболический синдром (МС), впервые описанный более 100 лет назад, по-прежнему остается в центре внимания исследователей и клиницистов, поскольку его частота в мировой популяции неуклонно увеличивается как среди мужчин, так и среди женщин [1]. В современных условиях МС характеризуется феноменом «омоложения» и, как правило, прогрессирует без соответствующего лечения, представляя непосредственную угрозу здоровью и жизни человека за счет своих выраженных полиорганных гормонально-метаболических негативных последствий [2]. Существует огромное количество определений МС, в большинстве которых он трактуется как комплекс кардиометаболических нарушений, характеризующийся увеличением объема висцерального жира (абдоминальным ожирением), снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью, ИР), развитием нарушений углеводного (сахарный диабет 2 типа, СД2), липидного (дислипидемия) и пуринового (гиперурикемия) обмена, а также формированием хронического субклинического воспаления и эндотелиальной дисфункции, проявлением которой являются атеросклероз и артериальная гипертензия (АГ) [1–3].

Главные цели лечения больных МС:

- снижение массы тела;
- достижение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня артериального давления (АД);
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений [3].

Лечение МС включает в себя немедикаментозные и медикаментозные методы [1–3]. Краеугольным камнем в лечении МС считают немедикаментозные мероприятия, направленные прежде всего на снижение массы тела и особенно массы висцерального жира, что способствует лучшей коррекции метаболических наруше-

ний, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД, значительно уменьшая и отдаляя риск осложнений МС. Кроме того, необходимо изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек (курение и злоупотребление алкоголем), повышение регулярной физической активности умеренной интенсивности, то есть формирование так называемого здорового образа жизни [3].

Медикаментозное лечение МС у мужчин должно строиться на основе комплексного подхода, направленного на фармакологическую коррекцию его компонентов: ожирения, нарушений липидного обмена, АГ, ИР и других метаболических нарушений. Выбор препаратов зависит от конкретных проявлений МС, его длительности и тяжести, а также от индивидуальных особенностей пациента [3]. При этом важно, что все медикаментозные мероприятия должны осуществляться только на фоне продолжающихся немедикаментозных вмешательств [3].

При лечении мужчин с МС очень часто вне поля зрения врачей-терапевтов и/или кардиологов остается важная проблема фармакотерапии МС, связанная как с частым наличием у таких пациентов еще до начала лечения эректильной дисфункции (ЭД), так и с потенциальными негативными (эректолитическими) эффектами некоторых назначаемых классов лекарственных препаратов, что вызывает у мужчин обеспокоенность по поводу возможных негативных последствий терапии МС для эректильной функции.

Наиболее распространенным сексуальным расстройством у мужчин является ЭД, она поражает мужчин разных возрастных групп и оказывает негативное влияние на качество их жизни. Частота ЭД в среднем в мировой мужской популяции колеблется от 3 до 76,5% и существенно зависит от возраста мужчины [4]. Так, уже в возрасте 40 лет примерно 40% мужчин страдают ЭД, более 50% мужчин в возрасте 40–70 лет в той или иной степени страдают ЭД (при этом 10% из них имеют тяжелую ЭД), а у мужчин в возрасте

70 лет и старше этот показатель увеличивается почти до 70–80% [4, 5].

В современных исследованиях убедительно показано, что МС достоверно и существенно повышает риски развития ЭД у мужчин независимо от возраста, а тяжесть ЭД достоверно коррелирует с количеством и степенью выраженности основных компонентов МС [5, 6]. Более того, практически между всеми основными компонентами МС и ЭД существуют настолько убедительные патогенетические связи, что ЭД нередко рассматривают как дополнительный компонент МС у мужчин [6–8]. С этой точки зрения представляется, что ликвидация МС у мужчин должна бы приводить к улучшению у них эректильной функции, однако здесь не все так просто.

Дело в том, что лекарственные препараты, направляющие свое действие на благие цели ликвидации компонентов МС, сами по себе могут оказывать независимое негативное влияние на эректильную функцию мужчин в процессе лечения. В данном случае речь идет о так называемой «эректильной» безопасности длительной медикаментозной терапии МС, которая направлена на то, чтобы не только эффективно устранить клинико-лабораторные проявления МС у мужчины, но и сохранить, а в идеале улучшить эректильную функцию. В противном случае можно ожидать отказ пациента от предлагаемого лечения, поскольку наличие адекватной эрекции для многих мужчин важнее, чем управление ожирением, ИР/СД2 и снижение кардиометаболических рисков, и они не всегда понимают, что ЭД у них как раз и является самым ранним маркером системных гормонально-метаболических нарушений и одним из звеньев единой патогенетической цепи под названием МС. В этом случае важная роль отводится лечащему врачу, который должен, помимо стандартных диагностических мероприятий в рамках МС, обязательно интересоваться эректильной функцией мужчины, а перед началом фармакотерапии обсуждать его пожелания и ожидания по этому вопросу. К сожалению, клиницисты достаточно редко интересуются вопросами «эректильной» безопасности при лечении МС у пациентов мужского пола.

S.E. Bedell и соавт. (2002) с целью выяснения ожиданий пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца того, что кардиологи будут обсуждать с ними вопросы, связанные с сексуальностью, и насколько предпочтения пациентов соответствуют реалиям клинической практики, провели анкетирование, разослав анкеты 393 респондентам (296 мужчинам и 97 женщинам), которые, согласно результатам первоначального опроса, вели активную половую жизнь. Из них 52 респондента (31 мужчина, 21 женщина) отказались от участия, а 105 респондентов (77 мужчин, 28 женщин) не вернули анкеты. После двух рассылок 188 мужчин и 48 женщин вернули заполненные анкеты, что составило 64% от числа ответивших среди мужчин и 49% от числа ответивших среди женщин, то есть общий показатель отклика составил 60%. Результаты анкетирования 188 мужчин (средний возраст 75 лет)

показали, что среди каких-либо существующих преград для обсуждения сексуальных проблем с кардиологом пациенты чаще всего упоминали об испытываемом во время беседы дискомфорте (16%), конфиденциальности предоставляемых врачу сведений (15%), о недостатке времени (7%) или недостатке опыта подобных бесед (4%), и только 3% мужчин отказались от обсуждения своих сексуальных проблем в ходе лечения ишемической болезни сердца по причине женского пола врача-кардиолога. Таким образом, пациенты-мужчины считают, что врач-кардиолог должен и может обсуждать с ними проблемы сексуальной жизни, и не видят никаких сложностей, если бы кардиолог начал такое обсуждение. Однако при этом только 25% кардиологов интересовались состоянием половой функции у своих пациентов мужского пола [9]. Очевидно, что с тех пор мало что кардинально изменилось, и вопросы «эректильной» безопасности фармакотерапии МС по-прежнему волнуют клиницистов гораздо меньше, чем, например, необходимость достижения целевых уровней АД, углеводного и липидного обменов любой ценой. Целью данного обзора литературы стало рассмотрение возможных последствий для эректильной функции мужчин приема различных классов лекарственных препаратов, традиционно применяющихся для медикаментозного лечения МС.

Коррекция артериальной гипертензии и эректильная функция

АГ является неотъемлемым компонентом МС и одновременно рассматривается как доказанный фактор повышенного риска развития ЭД у мужчин, поскольку в основе обоих заболеваний лежит общий универсальный патогенетический механизм – системная эндотелиальная дисфункция, наиболее ранним маркером которой в настоящее время считается именно ЭД [10, 11]. Результаты эпидемиологических исследований также свидетельствуют, что ЭД примерно в два раза чаще встречается у мужчин с АГ по сравнению с мужчинами, имеющими нормальные показатели АД [12, 13], а в целом около 70% мужчин с АГ в той или иной степени страдают от ЭД [14, 15].

Согласно российским клиническим рекомендациям 2024 г., основой фармакотерапии АГ в настоящее время являются пять классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), или антагонисты кальция, диуретики (тиазидные – гидрохлоротиазид и тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид) и β -адреноблокаторы [16].

При проведении пожизненной антигипертензивной терапии у мужчин следует учитывать два важных клинических момента.

Во-первых, как нелеченая АГ, так и ее медикаментозное лечение ассоциированы с возможным ухудшением эректильной функции. При нелеченой АГ имеются выраженная эндотелиальная дисфункция всего сосудистого русла (прежде всего, самых мелких в ор-

ганизме пенильных артерий) и снижение перфузии кавернозных тел полового члена вследствие системной вазоконстрикции, в частности за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), всегда имеющей место при АГ. При лечении АГ прием антигипертензивных препаратов может также уменьшить АД в сосудах полового члена и затруднить развитие эрекции.

Во-вторых, некоторые классы антигипертензивных препаратов сами по себе уже исходно могут обладать механизмами действия, потенциально небезопасными для эректильной функции. Поэтому правильному выбору соответствующих классов антигипертензивных препаратов при лечении мужчин с АГ следует уделять особое внимание с учетом их различной «эректильной» безопасности.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II

В раннем популяционном исследовании TOMHS (1997) не было выявлено каких-либо преимуществ раннего иАПФ эналаприла в отношении сохранения эректильной функции по сравнению с плацебо [17]. Напротив, исследование T.G. Sreef и соавт. (2005), проведенное с участием 59 пациентов с атеросклеротической формой ЭД, показало, что прием иАПФ квинаприла был связан с улучшением кровотока в сосудах полового члена и течения ЭД по шкале Международного индекса эректильной функции 5 (МИЭФ-5) по сравнению с плацебо [18]. В нескольких более поздних исследованиях и метаанализах последних лет также сообщалось об улучшении эректильной функции, связанном с приемом БРА [19–22], которое можно объяснить позитивным влиянием обоих классов данных антигипертензивных препаратов на состояние РААС.

Ангиотензин II вырабатывается и высвобождается эндотелиальными и гладкомышечными клетками артерий полового члена и кавернозных тел под контролем АПФ. На этом уровне ангиотензин II участвует в регуляции пенильной дегумесценции посредством прямого воздействия на эндотелиальные клетки и опосредованно путем стимуляции экспрессии фермента фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) [23]. Кроме того, ангиотензин II участвует в усилении выработки активных форм кислорода посредством стимуляции АТ1-рецепторов, а также активирует никотинамидадениндинуклеотид- и никотинамидадениндинуклеотидфосфатаоксидазу [24]. В нескольких исследованиях также было показано, что представитель БРА валсартан улучшает эректильную и оргазмическую функцию, сексуальное влечение, удовлетворенность и частоту половых контактов у мужчин с АГ. Считается, что основным механизмом этого препарата, обуславливающим его антигипертензивную эффективность и органопротекторное действие, служат ингибирование местного АПФ, хотя могут быть задействованы и другие опосредованные механизмы. Это позволяет некоторым экспертам считать валсартан безопасным средством для лечения мужчин с АГ и ЭД, особенно страдающих ожирением и сахарным диабетом [25–27].

Недавний метаанализ, включавший четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с участием 2809 человек, показал, что применение БРА было связано с общим улучшением сексуальной активности, но эректильная функция при этом существенно не улучшалась [28]. Сетевой метаанализ, включавший пять РКИ, из которых как минимум одно показало негативное влияние приема иАПФ на эректильную функцию, и восемь РКИ, среди которых также было одно РКИ, показавшее негативное влияние БРА на эректильную функцию, в целом продемонстрировал при сравнении с плацебо отсутствие влияния приема обоих классов препаратов на эректильную функцию у мужчин с АГ [29].

Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)

В некоторых ранних исследованиях показано, что прием нифедипина был связан с ухудшением эректильной функции по сравнению с плацебо у пациентов с АГ [30] или заболеваниями коронарных артерий [31], хотя результаты последнего исследования не подтвердились при проведении многократных курсов медикаментозного лечения. При этом в раннем исследовании TOMHS (1997) не выявлено никакой разницы при сравнении ацебутолола, амлодипина, хлорталидона, доксазозина или эналаприла с плацебо [17]. Исследования *in vitro* показали, что нифедипин, дилтиазем и верапамил способны противодействовать индуцированному норадреналином сокращению клеток гладкой мускулатуры кавернозной ткани полового члена [32]. Аналогичные данные были получены при применении амлодипина у самцов крыс с экспериментальной моделью АГ [33]. Авторы сетевого метаанализа 2022 г., включившего пять клинических РКИ с высоким риском предвзятости и несогласованности данных, выявили только одно клиническое РКИ, посвященное влиянию данного класса антигипертензивных препаратов на эректильную функцию и продемонстрировавшее отсутствие такого влияния у мужчин с АГ [29].

Диуретики

Данные исследований о влиянии различных классов диуретиков на эректильную функцию мужчин, несмотря на недостаточно высокий уровень их доказательности и определенную противоречивость, тем не менее в подавляющем большинстве либо свидетельствуют о негативном воздействии на эректильную функцию (антагонисты альдостерона, или тиазидные калийсберегающие диуретики), либо демонстрируют тенденции к ухудшению эректильной функции (тиазидные и петлевые диуретики), которые предстоит еще оценить в дальнейших крупных РКИ.

С.А. Derby и соавт. (2001) в рамках Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS) выделили отдельные группы из 1476 мужчин на начальном этапе исследования (1987–1989 гг.) и 922 мужчин на заключительном этапе (1995–1997 гг.), в которых изучили истории болезни, принимаемые на момент исследования препараты

и состояние эректильной функции (методом опроса на дому). В некорректированном анализе они выявили, что прием тиазидных и нетиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, БКК, иАПФ, бензодиазепинов, препаратов наперстянки, нитратов, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы и антагонистов гистаминовых H_2 -рецепторов был достоверно связан с более высокой частотой распространенности ЭД у больных [34]. Однако с учетом сопутствующих заболеваний и образа жизни эти связи несколько ослабевали и статистически значимыми оставались только связи ЭД с приемом нетиазидных диуретиков (петлевых и антагонистов альдостерона) и бензодиазепинов [34].

Позднее R. Shiri и соавт. (2007) с целью изучения влияния приема различных профильных лекарственных препаратов на частоту возникновения ЭД у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполнили проспективное пятилетнее клиническое исследование, в рамках которого провели два этапа анкетирования мужчин: первое анкетирование в 1999 году 2837 мужчин в возрасте 55–75 лет с сердечно-сосудистой патологией, получавших лечение, а повторное анкетирование – у 2510 мужчин спустя 5 лет [35]. В итоговую выборку было включено 1665 мужчин (66% от числа имеющих право на участие), у которых исходно не было ЭД средней или тяжелой степени, ответивших как на исходную, так и на повторную анкеты. Эректильная функция оценивалась с помощью двух вопросов, касающихся способности испытуемых достигать эрекции, достаточной для полового акта, или поддерживать ее. Выявлено, что риск развития ЭД был выше у мужчин, принимавших ингибиторы кальциевых каналов (скорректированный относительный риск (ОР) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,4), антагонисты ангиотензина II (ОР 2,2; 95% ДИ 1,0–4,7), неселективные β -адреноблокаторы (ОР 1,7; 95% ДИ 0,9–3,2) или любые диуретики (в целом, без указания класса) (ОР 1,3; ДИ 0,7–2,4), по сравнению с теми, кто их не принимал. ЭД не была связана с применением органических нитратов, иАПФ, селективных β -адреноблокаторов и гиполипидемических средств [35].

M. Baumhäkel и соавт. (2011) в систематическом обзоре указывают, что существует немало исследований с длительным применением тиазидных диуретиков как наиболее часто используемого класса диуретиков в составе комбинированной терапии АГ, но их изолированное влияние на эректильную функцию крайне сложно анализировать из-за потенциальных взаимодействий в рамках комбинированной терапии этого класса препаратов с другими антигипертензивными средствами, поскольку, как известно, тиазидные диуретики практически никогда не являются средствами монотерапии АГ [36].

V. Czyżewski и соавт. (2025) полагают, что описанные в литературе потенциально эректолитические эффекты тиазидных диуретиков можно объяснить возможной стимуляцией центральных α -адренорецепторов вследствие истощения клеточных запасов натрия на фоне

длительного приема данных препаратов, при этом влияние тиазидов на половые гормоны, участвующие в механизмах эрекции, маловероятно, поскольку уровни тестостерона, эстрадиола или пролактина не изменяются при их приеме [37]. По мнению тех же авторов, хотя тиазиды могут оказывать негативное влияние на эректильную функцию у некоторых мужчин с АГ, имеющиеся данные не подтверждают наличие у них значительного риска индукции ЭД [37].

К настоящему времени более однородные и убедительные доказательные данные с точки зрения негативного влияния на эректильную функцию у мужчин получены в отношении антагонистов альдостерона (калийсберегающих диуретиков) (спиронолактона); эти данные однозначно свидетельствуют о высоком риске развития ЭД на фоне длительного приема указанных препаратов даже после корректировки на сопутствующие факторы из-за их антиандрогенных эффектов и возможной негативной роли в механизмах центральной регуляции синтеза и секреции гонадотропинов, обеспечивающих синтез тестикулярного тестостерона как необходимого патофизиологического компонента механизмов эрекции [36, 37].

Предполагается также, что спиронолактон снижает эректильную функцию и сексуальное влечение из-за конкуренции с тестостероном и его наиболее активным метаболитом – 5 α -дигидротестостероном – за периферические андрогеновые рецепторы, поэтому спиронолактон рассматривается как слабый антиандроген, снижающий надпочечниковый стероидогенез [36, 37]. В новейшем российском исследовании А.А. Камалова и соавт. (2025) выявлено, что пациенты с умеренной/выраженной ЭД по сравнению с пациентами с отсутствием/легкой ЭД почти в пять раз чаще принимали спиронолактон (18,9 и 4,8% соответственно, $p = 0,036$) и в 2,5 раза чаще – другие диуретические препараты (24,3 и 9,5% соответственно, $p = 0,087$) [38]. Общее количество кардиологических препаратов, принимаемых пациентами с умеренной/выраженной ЭД, по результатам мониторинга ночных пенильных тумесценций, оказалось в два раза выше, чем у пациентов с отсутствием/легкой ЭД [38]. Частота приема β -блокаторов, статинов, метформина и ингибиторов РААС в изучаемых группах была сопоставима. При приеме спиронолактона и диуретиков шанс умеренной/выраженной ЭД повышается в 4,7 (отношение шансов (ОШ) 4,667; 95% ДИ 1,126–19,340; $p = 0,034$) и 3,1 раза (ОШ 3,054; 95% ДИ 0,989–9,431; $p = 0,052$) соответственно. Помимо этого, количество принимаемых сердечно-сосудистых препаратов повышает шанс умеренной/выраженной ЭД по результатам мониторинга ночных пенильных тумесценций. Каждый следующий принимаемый препарат увеличивал шанс умеренной/выраженной ЭД в 1,3 раза (ОШ 1,304; 95% ДИ 1,003–1,694; $p = 0,047$) преимущественно за счет снижения длительности ночных пенильных тумесценций. В этой связи спиронолактон, обладающий известным антиандрогенным действием, увеличивал шанс умеренной/тяжелой ЭД по результатам мониторинга ночных пенильных тумесценций

в 4,7 раза. При лечении другими диуретиками была обнаружена только тенденция к более выраженной ЭД, а остальные группы кардиометаболических препаратов не влияли на качество эректильной функции [38]. Что касается петлевых диуретиков, то в доступной литературе мы не нашли данных о частоте и возможных механизмах их влияния на эректильную функцию у мужчин. По мнению некоторых исследователей, предположение о снижении содержания клеточного натрия и стимуляции центральных α -адренорецепторов, которое объясняет потенциально эректолитические эффекты тиазидных диуретиков, очевидно, применимо и к петлевым диуретикам [36, 37]. Впрочем, в комплексной терапии АГ они не применяются.

Бета-адреноблокаторы

Эти препараты широко используются для лечения не только АГ, но и ишемической болезни сердца, аритмии, сердечной недостаточности, а также после операций аортокоронарного шунтирования для снижения смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [3, 39]. При этом важно отметить, что β -адреноблокаторы имеют недостатки по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов, такие как более низкая эффективность в предотвращении инсульта и возможное негативное воздействие на метаболизм глюкозы при их сочетании с диуретиками. β -адреноблокаторы первого поколения (пропранолол) неселективны в отношении β -рецепторов, β -адреноблокаторы второго поколения (метопролол, атенолол) более селективны в отношении β_1 -адренорецепторов, что снижает частоту побочных эффектов, а β -адреноблокаторы третьего поколения (карведилол, лабеталол, небиволол) обладают активностью, блокирующей β -адренорецепторы, и дополнительными сосудорасширяющими свойствами [40].

Согласно результатам большинства исследований, АГ и ее лечение β -адреноблокаторами в целом могут ухудшать эректильную функцию у мужчин вплоть до развития клинической ЭД [41, 42]. Несмотря на некоторые споры относительно взаимосвязи между приемом β -адреноблокаторов и ЭД у мужчин с АГ, современные данные указывают на то, что более старые (неселективные) β -адреноблокаторы (пропранолол) с большей вероятностью вызывают ЭД [25], в то время как более новые (селективные) β -адреноблокаторы (карведилол, целипролол) оказывают меньшее негативное воздействие на эректильную функцию [43].

Самый новый селективный β -адреноблокатор небиволол, напротив, демонстрирует значительное улучшение эректильной функции у мужчин благодаря увеличению выработки оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры кавернозных тел полового члена и улучшению эрекции, а также снижает окислительный стресс и содержание коллагена в половом члене [44]. По сравнению с другими β -адреноблокаторами небиволол обладает преимуществом в лечении пациентов с АГ и ЭД

благодаря такому уникальному механизму действия [41]. Кроме того, небиволол как наиболее кардиоселективный β -адреноблокатор обладает синергическим эффектом при использовании с ингибиторами ФДЭ-5, которые рекомендуются всем мужчинам с ЭД как терапия первой линии (в том числе при АГ), что позволяет поддерживать достаточную эректильную функцию на протяжении всего длительного периода приема препарата и положительно сказывается на приверженности мужчин к такому лечению [45].

С момента своего появления более двадцати лет назад ингибиторы ФДЭ-5 произвели революцию в лечении сексуальной дисфункции. Эти препараты блокируют активность изофермента ФДЭ-5, в результате чего повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозных телах, обладающего сосудорасширяющими свойствами и способствующего эрекции полового члена. Силденафил был первым препаратом этой группы, получившим широкое признание, и стал «материнской молекулой» для создания новых более селективных ингибиторов ФДЭ-5, доступных сегодня в рутинной клинической практике (варденафил, тадалафил, уденафил, аванафил). Недавно силденафил и тадалафил были рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения пациентов с легочной гипертензией. Хотя ингибиторы ФДЭ-5 эффективны и безопасны при лечении пациентов с АГ и ЭД, их следует назначать с осторожностью из-за риска развития гипотензии, особенно при одновременном назначении с нитратами [43].

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о различной «эректильной» безопасности антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении мужчин, что необходимо учитывать в реальной клинической практике [46] (таблица).

По мнению ряда экспертов, при лечении АГ у мужчин с МС и ЭД следует отдавать предпочтение наиболее безопасным с точки зрения возможного негативного влияния на эректильную функцию антигипертензивным препаратам, а именно: БРА, иАПФ и/или БКК (антагонистам кальция). Другие группы препаратов, включая β -адреноблокаторы и тиазидные диуретики, требуют дальнейшего и более тщательного изучения их влияния на эректильную функцию у мужчин с АГ [47]. В 2022 г. с целью уточнения влияния основных классов антигипертензивных препаратов на эректильную функцию у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким риском их развития I. T. Farmakis и соавт. провели новый систематический обзор РКИ, в которых оценивалось влияние иАПФ, БРА, β -адреноблокаторов, БКК (антагонистов кальция) и тиазидных диуретиков на эректильную функцию у мужчин в сравнении друг с другом и с плацебо, а также сетевой метаанализ, чтобы изучить влияние различных подгрупп β -адреноблокаторов (небиволол, другие сосудорасширяющие и несосудорасширяющие β -адреноблокаторы) на эректильную функцию [29]. Данные были получены с помощью поиска в PubMed, Кокрановской библиотеке, а также в базе данных Scopus

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на эректильную функцию у мужчин [46]

Класс антигипертензивных препаратов	Влияние на эректильную функцию	Уровень доказательности
Диуретики		
■ Тиазидные	-/↓	++
■ Петлевые	-?	+
■ Калийсберегающие	↓↓	++
Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)		
■ Амлодипин	-	++
■ Нифедипин	-	+
■ Верапамил	-	+
α-адреноблокаторы	-	+
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	-/↑	+++
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	-/↑	+++
β-адреноблокаторы		
■ Неселективные	↓	++
■ Селективные	-/↓	++
■ Небиволол	-/↑	+++

и источниках неофициальной литературы до сентября 2020 г. В результате было выявлено 25 РКИ (7784 пациента) для качественного и 16 РКИ для количественного анализа. Большинство исследований характеризовалось высоким риском предвзятости, а также выраженной гетерогенностью. Тем не менее указанные классы антигипертензивных препаратов ни в сравнении между собой, ни в сравнении с плацебо не продемонстрировали какого-либо достоверного негативного влияния на показатели эректильной функции у мужчин. При этом β-адреноблокатор небиволол показывал даже некоторое положительное влияние на эректильную функцию, но только лишь при сравнении с другими β-адреноблокаторами, не обладающими сосудорасширяющим действием (ОШ 2,92; 95% ДИ 1,3–6,5), а не с плацебо (ОШ 2,87; 95% ДИ 0,75–11,04) или другими β-адреноблокаторами, обладающими сосудорасширяющим действием (ОШ 2,15; 95% ДИ 0,6–7,77). Таким образом, по мнению авторов, все классы антигипертензивных препаратов, по-видимому, не влияют или оказывают незначительное влияние на эректильную функцию у мужчин с АГ, однако необходимы дальнейшие высококачественные исследования в данном направлении [29].

Совсем недавно опубликован большой обзор G. Corona и соавт. (2024), в котором ученые постулируют отсутствие влияния БКК (антагонистов кальция) и положительное влияние иАПФ и БРА на эректильную функцию

у мужчин с АГ [46]. Кроме того, по их мнению, несмотря на некоторые имеющиеся ранние сообщения, более поздние данные все-таки не подтверждают негативное воздействие тиазидных диуретиков на эректильную функцию у мужчин с АГ. Однако эксперты считают, что β-адреноблокаторы по-прежнему следует рассматривать как класс препаратов, которые чаще всего ассоциируются с ЭД, хотя при применении небиволола можно добиться лучших результатов [46].

Таким образом, всегда следует оценивать сексуальную функцию у мужчин с АГ при постановке диагноза, планировании лечения и выборе безопасных классов антигипертензивных лекарственных препаратов. Тесное взаимодействие пациента и врача и обсуждение возникающих проблем могут помочь преодолеть негативные последствия терапии и успешно справиться с побочными эффектами со стороны половой функции [46].

Коррекция дислипидемии и эректильная функция

Нарушения липидного спектра (дислипидемия) являются одним из ключевых компонентов МС и независимым предиктором не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и многих заболеваний современного человека, ассоциированных с возрастом. В литературе последних лет дислипидемия связывается с индукцией и прогрессированием не только ЭД у мужчин, но и целого ряда других андрологических заболеваний [48–50].

Статины

Одним из наиболее часто назначаемых классов препаратов во всем мире для лечения гиперхолестеринемии и дислипидемии являются статины (или ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы), поскольку их фармакологический эффект при сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза убедительно доказан и уже неоспорим. В связи с этим статины рассматриваются как один из краеугольных камней первичной и вторичной профилактики данной патологии и прочно вошли в российские и международные рекомендации с высоким классом доказательности [51]. В настоящее время Управлением контроля пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрено семь препаратов класса статинов (аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвастатин), доступных для терапевтического применения [52]. В зависимости от физико-химических свойств статины подразделяются на липофильную и гидрофильную группы. Липофильные статины включают симвастатин, флувастатин, питавастатин, ловастатин и аторвастатин, в то время как к гидрофильным статинам относятся правастатин и розувастатин. Органом-мишенью для всех статинов является печень [53]. При планировании и проведении терапии статинами важен индивидуальный подход к пациенту и учет фармакокинетических свойств соответствующих статинов и характера имеющейся патологии (включая эректильную функцию),

поскольку эффекты каждого препарата зависят от конкретного клинического случая [54].

По данным одного из наиболее ранних метаанализов 2014 г., при приеме статинов показатель МИЭФ-5 у мужчин достоверно увеличился в среднем на 3,4 балла (95% ДИ 1,7–5,0; $p = 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Частота улучшения эректильной функции при приеме статинов составила примерно 30–50% от частоты улучшения эректильной функции при приеме ингибиторов ФДЭ-5 и превысила эффект изменения образа жизни. Средний возраст участников и степень снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не повлияли на показатели МИЭФ-5. Авторы заключают, что прием статинов вызывает клинически значимое улучшение эректильной функции, оцененной по шкале МИЭФ-5 [55].

Для оценки влияния статинов на течение ЭД X. Cai и соавт. (2014) выполнили систематический обзор литературы в Кокрановской библиотеке, Embase и PubMed с момента создания каждой базы данных по июнь 2013 г., в результате которого было отобрано семь РКИ ($n = 586$), пять из которых вошли в метаанализ, показавший, что прием статинов был связан с увеличением показателя МИЭФ-5 в среднем на 3,27 балла (95% ДИ 1,51–5,02; $p < 0,01$) и общим улучшением липидного профиля, включая снижение уровня общего холестерина (медиана -1,08; 95% ДИ -1,68–0,48; $p < 0,01$), ЛПНП (медиана -1,43; 95% ДИ -2,07–0,79; $p < 0,01$) и триглицеридов (медиана -0,55; 95% ДИ -0,61–0,48; $p < 0,01$), а также с увеличением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (медиана 0,24; 95% ДИ 0,13–0,35; $p < 0,01$) [56]. Авторы указывают, что положительное влияние статинов на эректильную функцию было выражено даже у пациентов, не реагирующих на ингибиторы ФДЭ-5, однако при этом сообщают, что терапия статинами может снижать уровень тестостерона у мужчин, что делает влияние статинов на мужскую половую функцию весьма неоднозначным [56].

J.V. Kostis и J.M. Dobrzynski (2019) провели метаанализ рандомизированных исследований влияния статинов на эректильную функцию [54]. В ходе систематического поиска в базе данных MEDLINE, Web of Science, Cochrane и ClinicalTrials.gov они выбрали 11 РКИ, которые были включены в метаанализ. По их данным, прием статинов был связан с улучшением эректильной функции по МИЭФ-5 на 3,4 единицы (95% ДИ 1,7–5,0; $p = 0,0001$) по сравнению с контрольной группой. Ограничениями этого метаанализа, по мнению самих авторов, были небольшое количество участников (713 пациентов), короткая продолжительность наблюдения (медиана лечения 3 месяца (среднее значение $4,2 \pm 3$ месяца)), а также возможная предвзятость публикаций и неполная корректировка с учетом факторов, приводящих к путанице [54].

В 2022 г. H. Su и соавт. опубликовали метаанализ РКИ и метаанализ одиночных исследований из баз медицинских данных EMBASE, PubMed, Web of Science и Cochrane до 30 октября 2021 г., посвященных изу-

чению эффективности аторвастатина и плацебо при лечении ЭД [57]. В метаанализе РКИ средневзвешенная разница в улучшении МИЭФ-5 в группе, получавшей аторвастатин, составила 4,53 балла (95% ДИ 3,28–5,79) по сравнению с контрольной группой плацебо, а в метаанализе одиночных исследований средневзвешенная разница в улучшении МИЭФ-5 в группе, получавшей аторвастатин, составила 3,22 балла (95% ДИ 1,32–5,12) по сравнению с контрольной группой плацебо. По заключению авторов, аторвастатин является безопасным гиполипидемическим препаратом для мужчин с МС, имеющих ЭД, однако следует ожидать проведения дополнительных многоцентровых клинических исследований, которые бы подтвердили или опровергли это утверждение [57].

Подводя итоги, можно сказать, что данные доступных в настоящее время метаанализов в целом указывают на отсутствие влияния или даже положительный эффект приема статинов на эректильную функцию у мужчин, субъективно оцениваемую ими по опроснику МИЭФ-5. Однако в проблеме ЭД существует множество подводных камней: в частности, некоторые литературные источники указывают на определенное двойственное действие статинов на эректильную функцию. С одной стороны, статины могут действительно улучшать эректильную функцию, поскольку нормализация липидного спектра связана с улучшением функции эндотелия сосудов, а хорошая функция эндотелия критически важна и для обеспечения физиологических механизмов эрекции. Кроме того, статины могут улучшать функцию эндотелия благодаря плеiotропным эффектам, включая повышение доступности NO, основного вазомодулятора, в том числе в пенильных сосудах, снижение окислительного стресса и антиоксидантное действие [58, 59]. Но с другой стороны, имеются публикации, показывающие, что статины могут ухудшать эректильную функцию, поскольку они блокируют ГМГ-КоА-редуктазу на ранней стадии биосинтеза холестерина и тем самым способны приводить к снижению синтеза тестостерона, который является одним из критических гормонов – регуляторов половой функции (в частности, при дефиците тестостерона может снижаться либидо, а также уменьшается образование NO в эндотелии сосудов, необходимого для обеспечения адекватного пенильного кровотока и индукции эрекции) [60, 61]. В этой связи, безусловно, нужны дальнейшие крупномасштабные популяционные исследования по данной тематике, в которых бы одновременно оценивались как эректильная функция (причем не субъективно по опроснику МИЭФ-5, а с использованием объективного доплерографического контроля и мониторинга изменений пенильной гемодинамики), так и показатели андрогенного статуса мужчин, возможно, в совокупности с другими ассоциированными с ним гормональными параметрами.

Коррекция ИР/СД2 и эректильная функция

Известно, что риск развития ЭД у мужчин с ИР/СД2 примерно в 3,5 раза выше, чем в здоровой мужской

популяции, не зависит от возраста [62] и объясняется тем фактом, что ЭД является самым ранним доклиническим маркером любой эндотелиальной дисфункции, а ИР/СД2 как самостоятельные заболевания и ключевые компоненты МС достоверно связаны с ЭД, поэтому негативная роль системных углеводных нарушений в патогенезе нарушений эрекции у мужчин является очевидной и уже давно доказанной парадигмой [63–65]. В настоящее время для коррекции нарушений углеводного обмена доступны лекарственные препараты самых разных фармакологических классов, отличающиеся между собой механизмами действия, среди которых наиболее часто назначаемыми в мире противодиабетическими препаратами являются бигуаниды.

Бигуаниды (метформин)

Метформин с 2005 г. является препаратом первой линии фармакологического лечения СД2, согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), с 2006 г. – препаратом первой линии в комплексе с нефармакологическими методами лечения, согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) [66]. В этой связи метформин является наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом, который постоянно принимают более 150 млн пациентов во всем мире.

В настоящее время список показаний к применению метформина расширен и включает, кроме СД2, нарушения толерантности к глюкозе, в том числе ИР у обоих полов, и синдром поликистозных яичников у женщин [67, 68].

Литературные данные по влиянию метформина на эректильную функцию у мужчин до сих пор остаются достаточно гетерогенными [69].

Экспериментальные данные свидетельствуют о позитивном влиянии терапии метформином на показатели эректильной функции у самцов экспериментальных животных [70–73]. Так, в экспериментах на самцах крыс метформин улучшал течение ЭД, индуцированной ангиотензином II, восстанавливая экспрессию NO-синтазы и нормализуя контрактильность кавернозных тел [70]. Метформин также улучшал ЭД у самцов крыс с ожирением и ИР, а комбинированное применение метформина и икарисида II (активного компонента с ингибирующей ФДЭ-5 активностью, полученного из китайского лекарственного растения *Epimedium brevicornum* (горянка)) улучшало ЭД у крыс в моделях СД2 [71–73].

В клиническом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Аргентине с участием 30 мужчин с ЭД и ИР без СД2, которые плохо реагировали на прием силденафила в суточной дозе 100 мг, дополнительное назначение метформина в суточной дозе 1700 мг у 17 (56,7%) из них улучшило эректильную функцию одновременно со снижением индекса массы тела и улучшением чувствительности

к инсулину [74]. В то же время перекрестное клиническое исследование с участием 64 пациентов с СД2 и ЭД (34 пациента, получавших метформин, и 30 пациентов, получавших глибенкламид) по сравнению с 27 здоровыми мужчинами, не страдающими СД2, в качестве группы контроля показало практически противоположные результаты: группа, принимавшая метформин, имела более низкий уровень тестостерона крови, более низкий уровень полового влечения и более тяжелую ЭД по сравнению с более высоким уровнем тестостерона крови, полового влечения и лучшей эректильной функцией у пациентов, получавших глибенкламид [75]. Авторы делают оговорку, что из-за разницы в исходных характеристиках между различными подгруппами, отсутствия учета многомерной корректировки при анализе данных и небольших размеров выборки интерпретация результатов должна быть осторожной. Кроме того, остается неясным, могут ли эффекты при приеме метформина различаться у мужчин с ИР/СД2 и здоровых мужчин без углеводных нарушений [75].

J.P. Patel и соавт. (2017) в большом обзоре, несмотря на противоречивость результатов, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях, обосновывают потенциальную пользу назначения метформина при артериогенной ЭД у мужчин в силу ее специфических патофизиологических механизмов, которые авторы свели к следующим: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации; повышение активности симпатических пенильных нервов; атеросклеротическое сужение просвета пенильных сосудов. Эти механизмы были связаны с ИР, а она, в свою очередь, – с ожирением, дислипидемией, АГ и высокими рисками развития СД2 [76]. По мнению авторов обзора, метформин потенциально может влиять на первые два из трех вышеописанных механизмов, участвующих в патогенезе артериогенной ЭД, но при этом препарат не оказывает существенного воздействия на третий механизм патогенеза [76].

Потенциальное влияние метформина на третий механизм артериогенной ЭД, по крайней мере частично, подтверждается тайваньским наблюдательным исследованием, которое показало значительное снижение риска АГ (отношение рисков (HR) 0,724; 95% ДИ 0,681–0,769) у пациентов с СД2, получавших лечение метформином, по сравнению с пациентами, которые никогда не получали метформин. Авторы исследования сделали вывод, что поскольку АГ является хорошо документированным и общепризнанным фактором риска атеросклеротических заболеваний и ЭД, то, вероятно, улучшение течения артериогенной ЭД в результате снижения риска АГ и атеросклеротических заболеваний, связанных с применением метформина, может иметь определенное клиническое значение [77].

Метаанализ 44 РКИ (3853 мужчины в возрасте 55 ± 8 лет) 2021 г., сравнивающий результаты комбинированной терапии ЭД ингибиторами ФДЭ-5 в сочетании с другим препаратом и монотерапии ингибиторами ФДЭ-5 (на основании результатов субъективной

оценки МИЭФ-5), показал, что комбинированная терапия ЭД по сравнению с монотерапией была связана со средним улучшением показателей по шкале МИЭФ-5 на 1,76 балла (95% ДИ 1,27–2,24; индекс гетерогенности (I^2) = 77%; 95% интервал прогнозирования (Prediction Interval, PI) от -0,56 до 4,08) [78]. Добавление к ежедневному приему тадалафила ударно-волновой терапии низкой интенсивности, вакуумного эректильного устройства, фолиевой кислоты, гидрохлорида метформина или иАПФ было связано со значительным улучшением показателей МИЭФ-5, но эффективность каждого из этих назначений была основана только на одном исследовании. В частности, средневзвешенная разница в баллах МИЭФ-5 составила 4,90 балла (95% ДИ 2,82–6,98) при добавлении метформина гидрохлорида и 2,07 балла (95% ДИ 1,37–2,77) при добавлении иАПФ. По сравнению с монотерапией комбинированная терапия была связана с улучшением показателя МИЭФ-5 у пациентов с гипогонадизмом (+1,61 балла; 95% ДИ 0,99–2,23; I^2 = 0%), резистентной к монотерапии ЭД (+4,38 балла; 95% ДИ 2,37–6,40; I^2 = 52%) или ЭД после радикальной простатэктомии (+5,47 балла; 95% ДИ 3,11–7,83; I^2 = 53%). Побочные эффекты, связанные с лечением, не различались при комбинированной терапии и монотерапии (ОШ 1,10; 95% ДИ 0,66–1,85; I^2 = 78%) [78].

Для изучения причинно-следственной связи между приемом противодиабетических препаратов (в том числе метформина, инсулина и гликлазида) и ЭД L. Feng и соавт. (2024) применили Менделевскую рандомизацию с двумя выборками и установили достоверную причинно-следственную связь между применением метформина и ЭД (ОШ 1,396E+02; 95% ДИ 9,13–2135; p = 0,0004). Это позволило им предположить, что метформин повышает риск развития ЭД [79]. Кроме того, применение гликлазида также увеличивало риск развития ЭД (ОШ 0,0125; 95% ДИ 12,44–1,21E+09; p = 0,0125). Не было выявлено значимой причинно-следственной связи между применением инсулина и развитием ЭД (ОШ 21,6071; 95% ДИ 0,24–1942,38; p = 0,1806) [79]. Согласно данным метаанализа 2025 г., наиболее эффективными средствами для лечения ЭД у мужчин с ИР/СД2, помимо ингибиторов ФДЭ-5, являются метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [80]. При этом метформин может улучшать ЭД, усиливая эндотелий-зависимую вазодилатацию и снижая чрезмерную активность симпатической нервной системы, что в конечном итоге восстанавливает эректильную функцию у животных с углеводными нарушениями путем активации важнейшего сигнального пути «оксид азота – циклический гуанозинмонофосфат (NO – цГМФ)» [80]. При этом следует отметить, что каких-либо четких и конкретных рекомендаций по применению метформина у мужчин с ЭД, основанных на результатах клинических исследований, в данном метаанализе нет, что, по нашему мнению, свидетельствует о выраженной гетерогенности результатов подобных исследований.

Очевидно, различия в результатах оценки влияния метформина на эректильную функцию в экспериментальных и клинических исследованиях обусловлены целым комплексом факторов: методологическими различиями, физиологическими и биохимическими механизмами, разнообразием популяций, условиями проведения исследований и их ограничениями. Экспериментальные исследования обычно проводятся на животных моделях или в условиях клеточных культур. В такой ситуации можно строго контролировать дозировку препарата, длительность воздействия, генетические и внешние факторы. Например, в исследованиях на крысах и мышах метформин иногда оказывал благоприятное влияние на сперматогенез и подвижность сперматозоидов. Однако такие модели не могут точно воспроизводить реакции человеческого организма на лекарство. Клинические исследования проводятся на людях, и в этом случае сложно полностью контролировать все переменные. У пациентов могут присутствовать сопутствующие заболевания, индивидуальные различия в метаболизме, образе жизни, уровне стресса и другие факторы, которые влияют на результаты. Кроме того, в клинических исследованиях часто используется стандартная дозировка метформина, которая может отличаться от доз, применяемых в экспериментах на животных. И если в экспериментальных условиях метформин показывает положительное влияние на эрекцию, то в клинических исследованиях этот эффект наблюдается далеко не у всех больных или даже имеет противоположную направленность. Также в клинических исследованиях важно учитывать длительность приема препарата. В некоторых случаях эффект метформина на эрекцию может проявляться не сразу, а через определенное время, что невозможно учесть в краткосрочных наблюдениях. Многие экспериментальные исследования имеют ограниченную применимость к человеку из-за видовых различий. Клинические исследования, в свою очередь, часто страдают от небольшого размера выборки, отсутствия контрольных групп или недостаточного учета сопутствующих факторов. Некоторые исследования на людях носят описательный характер (например, отчеты о случаях), что не позволяет делать однозначных выводов о причинно-следственных связях. Поэтому для более точных выводов о клинических аспектах влияния метформина на эректильную функцию у мужчин необходимы дальнейшие доказательные клинические РКИ, учитывающие эти аспекты, включая долгосрочные клинические испытания с большими выборками и контролем сопутствующих факторов.

Заключение

Имея давнюю историю своего научного рассмотрения, МС по-прежнему представляет собой актуальную медико-социальную проблему, а к его лечению сегодня привлечены врачи самых разных специальностей. Казалось бы, все лечебно-диагностические мероприятия, необходимые пациентам с данной комбинированной и весьма непростой патологией, хорошо известны и четко регламентированы в соответствующем

щих клинических рекомендациях научных сообществ. Однако любая фармакотерапия должна быть не только эффективной, но и максимально безопасной с различных точек зрения мужского здоровья, включая безопасность для эректильной функции у мужчин, поскольку они с учетом многокомпонентности МС обычно получают комбинированную терапию разными классами лекарственных средств, различающихся по своей «эректильной» безопасности.

Обзор тематических метаанализов продемонстрировал отсутствие влияния БКК (антагонистов кальция) и положительное влияние иАПФ и БРА на эректильную функцию у мужчин с АГ. Антигипертензивные препараты группы β -адреноблокаторов представляются неоднородными по своему возможному влиянию на эректильную функцию у мужчин: прием ранних («старых») неселективных β -адреноблокаторов достоверно ассоциируется с повышенными рисками развития ЭД, в то время как новый селективный β -адреноблокатор небиволол лишен этих побочных эффектов и даже демонстрирует некоторое положительное влияние на эректильную функцию мужчин с АГ.

Применение нетиазидных диуретиков – антагонистов альдостерона (калийсберегающих диуретиков) достоверно ассоциируется с повышенными рисками развития ЭД у всех мужчин, а влияние тиазидных и петлевых диуретиков на эректильную функцию еще предстоит изучить в дальнейших крупных РКИ.

Данные метаанализов в целом указывают на отсутствие влияния или даже положительный эффект приема статинов на эректильную функцию у мужчин с МС, субъективно оцененную ими самими по опроснику МИЭФ-5, однако некоторые литературные источники отмечают определенно двойственное влияние статинов на эректильную функцию, что требует проведения дальнейших исследований. Результаты экспериментальных исследований бигуанидов (метформина), показывающих положительное влияние данных препаратов на эректильную функцию у животных, зачастую не совпадают с результатами клинических исследований, которые демонстрируют совершенно разнонаправленные и противоречивые изменения эректильной функции у мужчин при лечении данными препаратами: от улучшения эрекции до способности усугублять уже имеющуюся ЭД. Все эти неопределенные и противоречивые моменты, связанные с «эректильной» безопасностью фармакотерапии МС у мужчин, однозначно требуют проведения дальнейших крупномасштабных клинических исследований, поскольку если лечение МС у мужчин не изменяет эректильную функцию или даже усиливает ее, то это существенно повышает приверженность пациентов к продолжению такой терапии на постоянной основе и в конечном итоге улучшает результаты фармакотерапии МС и ЭД, а также качество жизни мужчин. 🌐

Литература

1. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Метаболический синдром. Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения: монография. Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2018.
2. Успенский Ю.П., Петренко Ю.В., Гулунов З.Х. и др. Метаболический синдром. СПб., 2017.
3. Мычка В.Б., Верткин А.Л., Вардаев Л.И. и др. Консенсус Экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12 (6): 41–82.
4. Kessler A., Sollie S., Challacombe B., et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019; 124 (4): 587–599.
5. Corona D.G., Vena W., Pizzocaro A., et al. Metabolic syndrome and erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis study. *J. Endocrinol. Invest.* 2023; 46 (11): 2195–2211.
6. Dilixiati D., Waili A., Tuerxunmaimaiti A., et al. Risk factors for erectile dysfunction in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2024; 15: 1368079.
7. Adeyemi D., Arokoyo D., Hamed M., et al. Cardiometabolic disorder and erectile dysfunction. *Cell. Biochem. Biophys.* 2024; 82 (3): 1751–1762.
8. Zhang X., Zhu Z., Tang G. Global prevalence of erectile dysfunction and its associated risk factors among men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Impot. Res.* 2024; 36 (4): 365–374.
9. Bedell S.E., Duperval M., Goldberg R. Cardiologists' discussions about sexuality with patients with chronic coronary artery disease. *Am. Heart. J.* 2002; 144 (2): 239–242.
10. Ning L., Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Androl.* 2017; 49 (4): e12644.
11. Diaconu C.C., Manea M., Marcu D.R., et al. The erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020; 75 (4): 286–292.
12. Johannes C.B., Araujo A.B., Feldman H.A., et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J. Urol.* 2000; 163: 460–463.
13. Wang T.D., Lee C.K., Chia Y.C., et al. Hypertension and erectile dysfunction: the role of endovascular therapy in Asia. *J. Clin. Hypertens.* 2021; 23 (3): 481–488.
14. Koroglu G., Kaya-Sezginer E., Yilmaz-Ora D., Gur S. Management of erectile dysfunction: an under-recognition of hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (30): 3506–3519.

15. Wang X.Y., Huang W., Zhang Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta-analysis of cross-section studies. *Int. J. Impot. Res.* 2018; 30 (3): 141–146.
16. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024; 29 (9): 6117.
17. Grimm R.H. Jr, Grandits G.A., Prineas R.J., et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension.* 1997; 29 (Pt 1): 8–14.
18. Speel T.G., Kiemeny L.A., Thien T., et al. Long-term effect of inhibition of the angiotensin-converting enzyme (ACE) on cavernosal perfusion in men with atherosclerotic erectile dysfunction: a pilot study. *J. Sex. Med.* 2005; 2 (2): 207–212.
19. Corona G., Cucinotta D., Di Lorenzo G., et al. The Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS), along with ten other Italian Scientific Societies, guidelines on the diagnosis and management of erectile dysfunction. *J. Endocrinol. Invest.* 2023; 46 (6): 1241–1274.
20. Viigimaa M., Vlachopoulos C., Doumas M., et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J. Hypertens.* 2020; 38 (7): 1220–1234.
21. Salonia A., Bettocchi C., Capogrosso P., et al. European Association of Urology guidelines on sexual and reproductive health-2024 update: male sexual dysfunction. *EAU, 2024.*
22. Giuliano F. New horizons in erectile and endothelial dysfunction research and therapies. *Int. J. Impot. Res.* 2008; 20 (Suppl. 2): S2–S8.
23. Kifor I., Williams G.H., Vickers M.A., et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J. Urol.* 1997; 157 (5): 1920–1925.
24. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1994; 74 (6): 1141–1148.
25. Salman M., Shehzadi N., Khan M.T., et al. Erectile dysfunction: prevalence, risk factors and involvement of antihypertensive drugs intervention. *Trop. J. Pharm. Res.* 2016; 15 (4): 869–876.
26. Babić Z. The importance of valsartan in the treatment of hypertonic patients with erectile dysfunction. *Cardiol. Croat.* 2015; 10 (11–12): 290–294.
27. Salobir B., Brguljan-Hitij J., Dolenc P., et al. Impact of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide on erectile dysfunction in patients with mild to moderate hypertension. *J. Hypertens.* 2016; 34 (2): E275.
28. Ismail S.B., Noor N.M., Hussain N.H.N., et al. Angiotensin receptor blockers for erectile dysfunction in hypertensive men: a brief meta-analysis of randomized control trials. *Am. J. Mens Health.* 2019; 13 (6): 1557988319892735.
29. Farmakis I.T., Pyrgidis N., Doundoulakis I., et al. Effects of major antihypertensive drug classes on erectile function: a network meta-analysis. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2022; 36 (5): 903–914.
30. Marley J.E. Safety and efficacy of nifedipine 20 mg tablets in hypertension using electronic data collection in general practice. *J. R. Soc. Med.* 1989; 82 (5): 272–275.
31. Poole-Wilson P.A., Kirwan B.A., Vokó Z., et al. Safety of nifedipine GITS in stable angina: the ACTION trial. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2006; 20 (1): 45–54.
32. Fovaeus M., Andersson K.E., Hedlund H. Effects of some calcium channel blockers on isolated human penile erectile tissues. *J. Urol.* 1987; 138 (5): 1267–1272.
33. Ushiyama M., Kuramochi T., Katayama S. Treatment with hypotensive agents affects the impaired relaxation of the penile corpus cavernosum in hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2006; 29 (7): 523–532.
34. Derby C.A., Barbour M.M., Hume A.L., et al. Drug therapy and prevalence of erectile dysfunction in the Massachusetts male aging study cohort. *Pharmacother.* 2001; 21 (6): 676–683.
35. Shiri R., Koskimäki J., Häkkinen J., et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 2007; 19 (2): 208–212.
36. Baumhäkel M., Schlimmer N., Kratz M., et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function—a systematic analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (3): 289–298.
37. Czyzewski B., Czyzewska J., Dorota A., et al. The impact of commonly used medications on erectile dysfunction: which drugs deserve particular attention? *Cureus.* 2025; 17 (9): e93259.
38. Камалов А.А., Орлова Я.А., Чалый М.Е. и др. Взаимосвязь приема сердечно-сосудистых препаратов с качеством эректильной функции, оцененной при помощи мониторинга ночных пенильных тумесценций. *Урологические ведомости.* 2025; 15 (3): 237–246.
39. Gur O., Gurkan S., Yumun G., Turker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2017; 23 (2): 91–95.
40. Lou I.X., Chen J., Ali K., Chen Q. Relationship between hypertension, antihypertensive drugs and sexual dysfunction in men and women: a literature review. *Vasc. Health Risk Manag.* 2023; 19: 691–705.
41. Gungor G., Perk H., Soyupek S., et al. Nebivolol protects erectile functions compared to Metoprolol in hypertensive men with atherogenic, venogenic, psychogenic erectile dysfunction: a prospective, randomized, cross-over, clinical trial. *Eur. J. Intern. Med.* 2022; 103: 69–75.
42. Persu A. Sexuality and antihypertensive drugs. *Louv. Med.* 2016; 135 (8): 493–496.

43. Viigimaa M., Vlachopoulos C., Lazaridis A., Doumas M. Management of erectile dysfunction in hypertension: tips and tricks. *World J. Cardiol.* 2014; 6 (9): 908–915.
44. Sharp R.P., Gales B.J. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther. Adv. Urol.* 2017; 9 (2): 59–63.
45. de Simone G., Mancusi C. Erectile dysfunction and arterial hypertension: still looking for a scapegoat. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 81: 22–23.
46. Corona G., Vena W., Pizzocaro A., et al. Antihypertensive medications and erectile dysfunction: focus on beta-blockers. *Endocrine.* 2025; 87 (1): 11–26.
47. Patel J.P., Lee E.H., Mena-Hurtado C.I., Walker C.N. Evaluation and management of erectile dysfunction in the hypertensive patient. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017; 19 (9): 89.
48. Behboudi-Gandevani S., Yarandi R.B., Dovom M.R., et al. The association between male infertility and cardiometabolic disturbances: a population-based study. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2021; 19 (2): e107418.
49. Rice K.R., Koch M.O., Cheng L., Masterson T.A. Dyslipidemia, statins and prostate cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2012; 12 (7): 981–990.
50. Hernández-Pérez J.G., Torres-Sánchez L., Hernández-Alcaráz C., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk: a population case-control study. *Arch. Med. Res.* 2022; 53 (6): 594–602.
51. Mariampillai J.E., Kjeldsen S.E. Real-world data show the effect of statins in primary prevention. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2023; 30 (17): 1881–1882.
52. FDA Statins. FDA. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/statins> (дата обращения: 12.01.2026).
53. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. *Pharmacol. Res.* 2014; 88: 3–11.
54. Kostis J.B., Dobrzynski J.M. Statins and erectile dysfunction. *World J. Mens Health.* 2019; 37 (1): 1–3.
55. Kostis J.B., Dobrzynski J.M. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J. Sex. Med.* 2014; 11 (7): 1626–1635.
56. Cai X., Tian Y., Wu T., et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J. Androl.* 2014; 16 (3): 461–466.
57. Su H., Lu Y., Ma C., et al. Impact of atorvastatin on erectile dysfunction: a meta-analysis and systematic review. *Androl.* 2022; 54 (6): e14408.
58. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2017; 120 (1): 229–243.
59. Mollazadeh H., Tavana E., Fanni G., et al. Effects of statins on mitochondrial pathways. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021; 12 (2): 237–251.
60. Bruckert E., Giral P., Heshmati H.M., Turpin G.J. Men treated with hypolipidaemic drugs complain more frequently of erectile dysfunction. *Clin. Pharm. Ther.* 1996; 21 (2): 89–94.
61. Boyd I.W. Comment: HMG-CoA reductase inhibitor-induced impotence. *Ann. Pharmacother.* 1996; 30 (10): 1199.
62. Kouidrat Y., Pizzol D., Cosco T., et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet. Med.* 2017; 34 (9): 1185–1192.
63. Besiroglu H., Otunctemur A., Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J. Sex. Med.* 2015; 12 (6): 1309–1318.
64. Jin M., Yuan S., Wang B., et al. Association between prediabetes and erectile dysfunction: a meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 12: 733434.
65. Celtek S., Cameron N.E., Cotter M.A., Muneer A. Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts. *Int. J. Impot. Res.* 2013; 25 (1): 1–6.
66. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020; 43 (2): 487–493.
67. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012; 35 (6): 1364–1379.
68. Bailey C.J., Campbell J.W., Chan J.C., et al. Metformin – the gold standard: a scientific handbook. Wiley, 2007.
69. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Эффекты метформина в уроandroлогической практике. *Фармакология и Фармакотерапия.* 2023; 4: 84–95.
70. Labazi H., Wynne B.M., Tostes R., Webb R.C. Metformin treatment improves erectile function in an angiotensin II model of erectile dysfunction. *J. Sex. Med.* 2013; 10 (9): 2154–2164.
71. Silva F.H., Alexandre E.C., Calmasini F.B., et al. Treatment with metformin improves erectile dysfunction in a murine model of obesity associated with insulin resistance. *Urol.* 2015; 86 (2): 423.
72. Zhang J., Li S., Li S., et al. Effect of icaricide II and metformin on penile erectile function, glucose metabolism, reaction oxygen species, superoxide dismutase, and mitochondrial autophagy in type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* 2020; 9: 355–366.

73. Zhang J., Li S., Zhang S., et al. Effect of icaricide II and metformin on penile erectile function, histological structure, mitochondrial autophagy, glucose-lipid metabolism, angiotensin II and sex hormone in type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Sex. Med.* 2020; 8 (2): 168–177.
74. Rey-Valzacchi G.J., Costanzo P.R., Finger L.A., et al. Addition of metformin to sildenafil treatment for erectile dysfunction in eugonadal non-diabetic men with insulin resistance. A prospective, randomized, double-blind pilot study. *J. Androl.* 2012; 33 (4): 608–614.
75. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. Erectile dysfunction and low sex drive in men with type 2 DM: the potential role of diabetic pharmacotherapy. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (12): FC21–FC26.
76. Patel J.P., Lee E.H., Mena C.I., Walker C.N. Effects of metformin on endothelial health and erectile dysfunction. *Transl. Androl. Urol.* 2017; 6 (3): 556–565.
77. Tseng C.H. Metformin and risk of hypertension in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (13): e008860.
78. Mykoniatis I., Pyrgidis N., Sokolakis I., et al. Assessment of combination therapies vs monotherapy for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (2): e2036337.
79. Feng L., Jinhua W., Shulin G., et al. Causal association between antidiabetic drugs and erectile dysfunction: evidence from Mendelian randomization. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024; 15: 1414958.
80. Corona G., Rastrelli G., Sparano C., et al. Pharmacotherapeutic strategies for the management of erectile dysfunction in patients with diabetes and pre-diabetes. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2025; 21 (13): 5842–5858.

'Erectile' Safety of Pharmacotherapy of Metabolic Syndrome in Men Through the Eyes of a Urologist-Andrologist

E.A. Grekov¹, I.A. Tyuzikov, PhD², A.V. Smirnov³

¹ Clinic Hormone Life, Moscow

² Medical Center Tandem Plus, Yaroslavl

³ City clinical hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Metabolic syndrome (MS) is still an urgent medical and social problem, although its definitions, criteria, diagnostic and therapeutic options have long been clearly regulated in the clinical recommendations of various scientific communities. However, any pharmacotherapy should be not only effective, but also safe.

Aim. The literature review, based on the results of modern evidence-based studies, examines the problem of the possible effect of drug treatment of various cardio-metabolic disorders (components) that make up the essence of MS on the erectile function of men. Detailed information is provided on the possible effect and its mechanisms of the main classes of drugs traditionally used to correct key components of MS (antihypertensive drugs (various classes), dyslipidemic drugs (statins), drugs for the correction of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (biguanides – metformin)).

Key points. A literature review has demonstrated the neutral effect of calcium channel blockers (calcium antagonists), the positive effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers, as well as the neutral or even positive effect of statins on erectile function in men with MS.

The 'old' (non-selective) beta-blockers are still considered as the class of drugs that are most often associated with ED, however, the new selective beta-blocker nebivolol demonstrates a positive effect on the erectile function of men with hypertension. The 'erectile' safety of diuretics obviously depends on the class of drugs. Thus, aldosterone agonists (potassium-sparing diuretics) have a convincing evidence base for their negative effect on erectile function in men, while thiazide and loop diuretics show only certain erectile deterioration trends in some patients, which need to be evaluated in future evidence-based studies. For biguanides (metformin), the results of experimental studies showing the positive effect of these drugs on erectile function in animals often do not coincide with the results of clinical studies, which demonstrate completely multidirectional and contradictory changes in erectile function in men treated with these drugs: from improving erection to the ability to exacerbate existing ED, which is due to the lack of a portion of large RCTs.

Conclusion. Practical information on the 'erectile' safety of various classes of drugs for the treatment of MS components plays a critically important role for clinicians involved in the treatment of MS in men, in whom the maintenance or improvement of erectile function during treatment is accompanied by a significant increase in commitment to its continuation on an ongoing basis, improves the final results of pharmacotherapy of MS and ED, and eventually – men's quality of life.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, erectile dysfunction, antihypertensive drugs, diuretics, statins, metformin, side effects