

Αρτηριακή υπέρταση και σεξουαλική δυσλειτουργία: ένα συχνό, παραμελημένο δίδυμο

Μ. Δούμας
Ε. Γκαλιαγκούση
Α. Λαζαρίδης
Α. Ρέκλου
Β. Νικολαΐδου
Π. Ανυφαντή

**Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι αγγειακής αιτιολογίας στη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων. Οι δομικές και λειτουργικές βλάβες που προκαλεί η υπέρταση στα αγγεία όλου του σώματος παρατηρούνται και στα αγγεία των γεννητικών οργάνων. Δεν προξενεί λοιπόν έκπληξη η αυξημένη επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς και των δύο φύλων. Επιπλέον από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής συνοδεύεται συχνά από σεξουαλική δυσλειτουργία ιδιαίτερα με τα παλαιότερης γενιάς φάρμακα (β-αποκλειστές, διουρητικά, κεντρικώς δρώντα). Νεότερα φάρμακα όπως αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και νεμπιβολόλη φαίνεται να ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία, ενώ οι ανταγωνιστές ασβεστίου και οι α-ΜΕΑ έχουν ουδέτερες επιδράσεις. Συνεπώς, τόσο η υπέρταση όσο και η αντιυπερτασική αγωγή (με ορισμένες εξαιρέσεις) ενοχοποιούνται για την εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Η αναγνώριση και η αντιμετώπιση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς είναι σημαντική και θα πρέπει να καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας καθώς αφορά >25% του γενικού πληθυσμού, με ολόένα αυξανόμενη επίπτωση λόγω της υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής και της παρεπόμενης παχυσαρκίας, καθώς και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Εκτιμάται ότι το 2025 περίπου 1.5 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως θα πάσχουν από υπέρταση¹. Η υψηλή αρτηριακή πίεση για μεγάλο χρονικό διάστημα επιδρά σε όλα τα όργανα του σώματος και για το λόγο αυτό στις σημαντικότερες επιπλοκές περιλαμβάνονται: καρδιαγγειακά νοσήματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας), αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και λειτουργικές αγγειακές ανωμαλίες².

Για πολλές δεκαετίες, η σεξουαλική δυσλειτουργία αποδίδονταν σε ψυχολογικά αίτια, ωστόσο διαπιστώθηκε συνύπαρξη αγγειακής νόσου στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών. Καθώς η υπέρταση επιδρά σε όλα τα αγγεία του σώματος, ασκεί ανάλογες επιδράσεις και στα αγγεία των γεννητικών οργάνων. Επιπλέον, η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνει

πολλές κατηγορίες φαρμάκων, κάποια από τα οποία επηρεάζουν τη σεξουαλική λειτουργία³⁻⁶.

Για να γίνει αποδεκτή η συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της σεξουαλικής δυσλειτουργίας, θα πρέπει να εξεταστεί εάν η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνότερη σε υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με νορμοτασικά άτομα αναλόγων χαρακτηριστικών και εάν η παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ των δύο κλινικών οντοτήτων υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση.

Προκειμένου να οριοθετηθεί η επίδραση της υπέρτασης αυτής καθ' αυτής ή των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη σεξουαλική λειτουργία, θα πρέπει να εξεταστεί εάν: α) η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνότερη σε υπερτασικούς ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα με παρόμοια χαρακτηριστικά, β) η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συχνότερη σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν, και γ) η έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής επιδεινώνει τη σεξουαλική λειτουργία και οδηγεί σε σεξουαλική δυσλειτουργία.

Θα ήταν ακόμη ιδιαίτερα ενδιαφέρον να εξεταστεί εάν οι ποικίλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων ασκούν διαφορετικές επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία και εάν η τροποποίηση της χορηγούμενης αγωγής θα μπορούσε να βελτιώσει ή ακόμη και να αποκαταστήσει τη σεξουαλική λειτουργία.

Η ανασκόπηση αυτή έχει ως σκοπό να απαντήσει στα ανωτέρω ερωτήματα, επιχειρώντας την κριτική αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων για καθένα από τα θέματα αυτά.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Η σεξουαλική δυσλειτουργία ορίζεται σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας ως «οι διάφοροι τρόποι με τους οποίους ένα άτομο είναι ανίκανο να συμμετέχει σε μια σεξουαλική σχέση όπως αυτός/ή αυτή θα επιθυμούσε». Μια και η σεξουαλική δυσλειτουργία επηρεάζει και τα δύο φύλα, έχει δοθεί ένας πιο ειδικός ορισμός προκειμένου να αποσαφηνιστεί η έννοια της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Όσον αφορά τους άνδρες, ως στυτική δυσλειτουργία ορίζεται η επίμονη ανικανότητα για επίτευξη ή/και διατήρηση επαρκούς στύσης για σε-

ξουαλική επαφή⁸. Από την άλλη πλευρά, στις γυναίκες ως σεξουαλική δυσλειτουργία περιγράφεται η επίμονη ή επαναλαμβανόμενη μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας ή σεξουαλικής διέγερσης, ή η δυσκολία ή η ανικανότητα να επιτύχει οργασμό, ή το αίσθημα του πόνου κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής⁹.

Με βάση τις δομικές και λειτουργικές μεταβολές που προκαλεί η υπέρταση στο αγγειακό σύστημα των γεννητικών οργάνων¹⁰, αναμένεται μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα.

Ωστόσο, η πρώτη μεγάλη μελέτη που εξέτασε τη συχνότητα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς, η μελέτη Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), ανέδειξε ιδιαίτερα χαμηλή επίπτωση σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς (14,4% στους άνδρες και 4,9% στις γυναίκες)¹¹.

Παρ' όλα αυτά, η μελέτη TOMHS είχε κάποιους σημαντικούς περιορισμούς: α) δεν περιελάμβανε ειδική αξιολόγηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και χρησιμοποιούνταν μόνο μία ερώτηση για την εκτίμηση της σεξουαλικής λειτουργίας, β) περιελάμβανε ασθενείς με ήπια υπέρταση, ενώ ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή υπέρταση και άλλα νοσήματα αποκλείονταν, γ) συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας από 45 έως 69 ετών, ενώ μεγαλύτερες ηλικίες αποκλείονταν, και δ) διεξήχθη σε μία εποχή όπου ούτε οι ιατροί ούτε οι ασθενείς ήταν πρόθυμοι να συζητήσουν ανοικτά για τη σεξουαλικότητα, ένα θέμα που παρέμενε 'ταμπού' πριν την ανακάλυψη των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης-5.

Έκτοτε, πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης και σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Έχει φανεί ότι σε υπερτασικούς ασθενείς η επίπτωση της στυτικής δυσλειτουργίας είναι έως 7 φορές υψηλότερη σε σχέση με νορμοτασικά άτομα (σχετικός κίνδυνος 1,3-6,9)¹². Από την ανάλυση των δεδομένων φαίνεται ότι η στυτική δυσλειτουργία είναι κατά μέσο όρο δύο φορές συχνότερη σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα.

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε υπερτασικές γυναίκες, παρ' όλο που τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν είναι επαρκή. Αυξημένη συχνότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικές γυναίκες βρέθηκε σε μία Αμερικανική μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν 104 υπερτασικές γυναίκες με 107 νορμοτασικές. Σε αυτήν τη μελέτη οι υπερτα-

σικές γυναίκες παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό πόνο κατά τη διάρκεια της επαφής, λιγότερες κολπικές εκκρίσεις και χαμηλά ποσοστά επιτυχημένου οργασμού σε σύγκριση με τις νορμοτασικές γυναίκες. Σε δική μας μελέτη στον ελληνικό χώρο που συμπεριέλαβε 417 γυναίκες βρέθηκε σεξουαλική δυσλειτουργία στο 42,1% των υπερτασικών γυναικών σε σύγκριση με το 19,4% των νορμοτασικών, με λόγο πιθανοτήτων 3,2¹⁴. Παρ' όλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να θεμελιωθεί η σχέση μεταξύ της υπέρτασης και της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

Συμπερασματικά, τα διαθέσιμα δεδομένα έχουν αποδείξει ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία συναντάται συχνότερα σε υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα. Είναι όμως ιδιαίτερα σημαντικό ότι ο επιπολασμός της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς είναι πολύ υψηλός, αναδεικνύοντας την κλινική σημασία της αναζήτησης της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς με σκοπό την κατάλληλη αντιμετώπισή της.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η επίτευξη στύσης είναι μία σύνθετη διαδικασία που απαιτεί το συντονισμό πολλαπλών ενδοφασικών, ορμονολογικών και αγγειακών παραγόντων. Το μονοξειδίο του αζώτου είναι το τελικό προϊόν αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας και κατέχει κομβικό ρόλο στην επίτευξη της στύσης. Η δομική και η λειτουργική ακεραιότητα των αγγείων είναι απαραίτητη για την επαρκή άρδευση των γεννητικών οργάνων και την επαρκή παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου¹⁵. Συνεπώς, αναμένεται ότι οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική βλάβη των αγγείων ή της αγγειοδιαστολικής ικανότητας που ελαττώνει τη ροή αίματος στο πέος οδηγεί σε αδυναμία επίτευξης ή διατήρησης της στύσης με τελικό αποτέλεσμα τη σεξουαλική δυσλειτουργία. Η υπέρταση συνοδεύεται τόσο από δομικές όσο και από λειτουργικές διαταραχές στα αγγεία των γεννητικών οργάνων που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας.

Η πιο συχνή δομική ανωμαλία είναι η αθηροσκλήρωση στα αγγεία των γεννητικών οργάνων, όπου προσβάλλονται οι αρτηρίες του πέους και μειώνεται η παροχή αίματος στο σπέρμα, γεγονός που εμποδίζει την ικανοποιητική στύση¹⁶.

Εκτός από τις αθηροσκληρωτικές βλάβες, η παθολογία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άνδρες με υπέρταση περιλαμβάνει τρεις ακόμη δομικές ανωμαλίες: υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των σπασμωδών αρτηριών, υπερτροφία της λείας μυϊκής στιβάδας του σπασμωδούς σώματος και αύξηση των ινών κολλαγόνου τύπου III στην εξωκυττάρια ουσία¹⁷.

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει τις λειτουργικές ανωμαλίες που προκαλεί η υπέρταση, με πιο σημαντική την ελάττωση της αγγειοδιαστολής στο πέος ως αποτέλεσμα της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου¹⁸. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας είναι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης στην υπέρταση. Η αγγειοτενσίνη II, προκαλεί όχι μόνο αγγειακή υπερτροφία, αλλά και σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων μέσω της δράσης της στους υποδοχείς τύπου I¹⁹. Η έγχυση αγγειοτενσίνης II στο σπέρμα του πέους πειραματοζώων οδήγησε σε διακοπή της στύσης, ενώ η προηγούμενη χορήγηση ενός αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II είχε ως αποτέλεσμα τη διατήρηση της στύσης. Εκτός από την αγγειοτενσίνη II, πολλές άλλες ορμόνες και πεπτιδία σχετίζονται με την παθολογία της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται: η βραδυκίνη, η ενδοθελίνη-1, η χυμάση, οι κατεχολαμίνες, οι ορμόνες του φύλου και οι Rho-Rho κινάσες.

Δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την κλειτορίδα και τον κόλπο, έχουν επίσης παρατηρηθεί σε υπερτασικές γυναίκες και εμφανίζονται στην ίδια συχνότητα με αυτήν που εμφανίζονται οι διαταραχές στα γεννητικά αγγεία στους άνδρες²⁰. Η αύξηση της αγγειοτενσίνης II και η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου θεωρούνται επίσης οι δύο κύριοι παθολογιοφυσιολογικοί μηχανισμοί της γυναικείας σεξουαλικής δυσλειτουργίας. Η έλλειψη στοιχείων σχετικά με τη σεξουαλική δυσλειτουργία σε υπερτασικές γυναίκες απαιτεί πρόσθετες έρευνες σε αυτό το πεδίο.

Παρ' ότι η συχνότητα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας είναι υψηλότερη σε υπερτασικούς ασθενείς από ότι σε νορμοτασικά άτομα, είναι σημαντικό να εξετασθεί εάν η αυξημένη συχνότητα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας οφείλεται στην υπέρταση αυτήν καθ' αυτήν ή στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων ή σε συνδυασμό των δύο αυτών παραγόντων.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΝΟΡΜΟΤΑΣΙΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ

Τα δεδομένα που σχετίζονται με τη συχνότητα της σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ αντιυπερτασική αγωγή είναι περιορισμένα και αφορούν κυρίως άνδρες¹².

Σε προηγούμενη μελέτη μας στον Ελληνικό χώρο, συγκρίθηκε η σεξουαλική λειτουργία υπερτασικών ανδρών που δεν ελάμβαναν αγωγή και δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο ή καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, με νορμοτασικούς άνδρες με τα ίδια χαρακτηριστικά. Βρέθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς (χωρίς προηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή) είχαν περίπου 40% μεγαλύτερη πιθανότητα στυτικής δυσλειτουργίας σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα²¹. Επίσης, σε μία παρόμοια μελέτη μας που αφορούσε γυναίκες, βρέθηκε ότι η σεξουαλική δυσλειτουργία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στις υπερτασικές γυναίκες που δεν ελάμβαναν θεραπεία σε σχέση με νορμοτασικές γυναίκες με παρόμοια χαρακτηριστικά¹⁴. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δύσκολα προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα και απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΕΝΑΝΤΙ ΑΥΤΩΝ ΠΟΥ ΔΕΝ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΓΩΓΗ

Τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν από μελέτες παρατήρησης, οι οποίες δείχνουν επικράτηση της στυτικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία έναντι αυτών που δεν ελάμβαναν. Οι υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία φαίνεται ότι έχουν περίπου δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης στυτικής δυσλειτουργίας συγκριτικά με αυτούς που δεν λαμβάνουν θεραπεία¹². Πραγματικά, σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, φάνηκε ότι η συχνότητα της στυτικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή ήταν διπλάσια από εκείνη των υπερτασικών που δεν έλαβαν ποτέ αγωγή (40,4% έναντι 19,8%)²¹. Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει το συμπέρασμα ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής συνοδεύεται από αυξημένη εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας²². Θα πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία έχουν συχνά σο-

βαρότερη υπέρταση, σημαντικότερες βλάβες στα όργανα στόχους και μεγαλύτερη συννοσηρότητα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Τα δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στη σεξουαλική λειτουργία προκύπτουν από πολλών ειδών μελέτες: α) μελέτες σε πειραματόζωα, β) μελέτες παρατήρησης, γ) μικρές κλινικές μελέτες ειδικά για τη σεξουαλική δυσλειτουργία, δ) μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες και ε) μετα-αναλύσεις μελετών. Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν την ανδρική σεξουαλική λειτουργία με ελάχιστα στοιχεία για τη γυναικεία σεξουαλική λειτουργία. Από μελέτες που συγκρίνουν τις επιδράσεις των ειδικών κατηγοριών φαρμάκων στη σεξουαλική λειτουργία και τις διαφορές μεταξύ αυτών, προκύπτουν δεδομένα τα οποία παρατίθενται παρακάτω, αρχικά για τους άνδρες και στη συνέχεια για τις γυναίκες.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα εξετάστηκαν οι επιδράσεις των διαφόρων αντιυπερτασικών φαρμάκων στη στυτική λειτουργία. Φάνηκε ότι οι δομικές μεταβολές των αγγείων του πέους που προκαλούνται από την υπέρταση, βελτιώνονται με ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, ενώ παραμένουν ανεπηρέαστες από άλλες κατηγορίες φαρμάκων^{23,24}. Πιο συγκεκριμένα, σε υπερτασικούς αρουραίους, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης και η νευπιβολόλη, ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στις δομικές και λειτουργικές μεταβολές. Αντίθετα ανάλογες επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου ή ατενολόλης, γεγονός που υποδηλώνει διαφορές μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, αλλά και μεταξύ φαρμάκων της ίδιας κατηγορίας (όπως οι β-αποκλειστές).

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι υπάρχουν διαφορές ως προς τη σεξουαλική λειτουργία μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν διαφορετικά αντιυπερτασικά φάρμακα. Υπερτασικοί ασθενείς που ελάμβαναν β-αποκλειστές και διουρητικά παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση της σεξουαλικής λειτουργίας σε σχέση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν νεότερα φάρμακα όπως αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσί-

νης II, αναστολείς του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και ανταγωνιστές ασβεστίου²¹.

Μικρές κλινικές μελέτες επιβεβαίωσαν τα δεδομένα των πειραματικών μελετών και των μελετών παρατήρησης²⁵⁻²⁷. Ανέδειξαν το δυσμενή ρόλο των β-αποκλειστών στη σεξουαλική λειτουργία, δεδομένου ότι διαπιστώθηκε ελάττωση του αριθμού των σεξουαλικών επαφών ανά μήνα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι δυσμενείς επιδράσεις παρατηρήθηκαν όχι μόνο με τους παλαιότερους β-αποκλειστές, όπως η ατενολόλη, αλλά και με τους νεότερους, όπως η καρβεδιλόλη. Αντιθέτως, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, όχι μόνο δεν αποδείχθηκαν επιβλαβείς στη σεξουαλική λειτουργία συγκρινόμενοι με το εικονικό φάρμακο, αλλά αύξησαν σημαντικά τον αριθμό των σεξουαλικών επαφών ανά μήνα.

Δεδομένα μεγάλων κλινικών μελετών που εκτιμούν τον ρόλο των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη σεξουαλική λειτουργία είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Κάποια διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν από παλαιότερες μελέτες, οι οποίες δεν ήταν ειδικά σχεδιασμένες για τη διερεύνηση της επίδρασης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη σεξουαλική λειτουργία, όπως η μελέτη Medical Research Council (MRC), η μελέτη Trial of Antihypertensive Interventions and Management (TAIM), η μελέτη Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS), και η μελέτη Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE)]^{12,28-30}. Η μελέτη TOMHS έδειξε μεγαλύτερη επίπτωση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στην ομάδα ασθενών που ελάμβαναν χλωροθαλιδόνη για ένα χρονικό διάστημα 2 ετών συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο (17,1% έναντι 8,1%, $p=0,025$), παρ' όλα αυτά δεν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα τα επόμενα δύο έτη¹². Αντιθέτως η ποιότητα της σεξουαλικής ζωής ήταν ίδια μετά από χορήγηση υδροχλωροθειαζίδης και καντεσαρτάνης στη μελέτη ALPINE³⁰. Μόνο μια υπομελέτη της Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) και της Telmisartan Randomised Assessment Study in Angiotensin converting Enzyme inhibitor intolerant subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND), σχεδιάστηκε ειδικά προκειμένου να αξιολογήσει τη στυτική λειτουργία με τη βοήθεια ενός πιστοποιημένου ερωτηματολογίου³¹. Στη μελέτη ONTARGET, η σεξουαλική λειτουργία παρέμεινε πρακτικά αμετάβλητη μετά από τη

χορήγηση ραμιπρίλης, τελμισαρτάνης ή συνδυασμό των δύο χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών. Από την άλλη, στη μελέτη TRANSCEND δε διαπιστώθηκαν διαφορές στη σεξουαλική λειτουργία μεταξύ τελμισαρτάνης και εικονικού φαρμάκου. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα άτομα που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες ήταν υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, με μεγάλη συννοσηρότητα, και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II προστέθηκαν στην προηγούμενη θεραπεία με πολλά αντιυπερτασικά και άλλα φάρμακα. Συνεπώς, από αυτές τις μελέτες δεν μπορούν να προκύψουν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στη σεξουαλική λειτουργία των υπερτασικών ασθενών που δεν λαμβάνουν θεραπεία. Μια άλλη μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της σεξουαλικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς, η μελέτη Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and Beta-Blocker Treatment (MRNOED), έδειξε ότι η νηπιβολόλη βελτιώνει σημαντικά τη σεξουαλική λειτουργία των υπερτασικών ασθενών³².

Τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων είναι επίσης περιορισμένα. Εξαιτίας των ελάχιστων διαθέσιμων δεδομένων, δεν υπάρχουν ειδικές μεταanalύσεις που να εξετάζουν τον ρόλο των αντιυπερτασικών φαρμάκων στη στυτική λειτουργία. Σχετικές πληροφορίες προκύπτουν από μετα-αναλύσεις που αξιολογούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των παλαιότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σεξουαλικά προβλήματα συναντώνται συχνά όταν τα διουρητικά χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και παρόμοια προβλήματα παρουσιάζουν ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές^{33,34}.

Οι αρνητικές επιδράσεις των β-αποκλειστών στη σεξουαλική λειτουργία έχουν ανασκοπηθεί πρόσφατα³⁵. Δύο μικρές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η στυτική δυσλειτουργία μετά τη χορήγηση β-αποκλειστών είναι επίπλαστη και οφείλεται σε «εικονική επίδραση» (placebo effect)^{36,37}. Αυτό όμως δεν φαίνεται ιδιαίτερα πιθανό, καθώς τρεις τυχαιοποιημένες, διασταυρούμενες μελέτες που σχεδιάστηκαν και διενεργήθηκαν προσεχτικά με αποκλειστικό σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης της αντιυπερτασικής αγωγής στην στυτική λειτουργία²⁵⁻²⁷, ανέδειξαν χωρία καμία αμφιβολία τη δυσμενή επίδραση των β-αποκλειστών στη στυτική λειτουργία. Παρ' ότι η «εικονική επίδραση» δεν μπορεί να αποκλειστεί ολοκληρωτικά, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς, τα διαθέσιμα δεδο-

μένα αναδεικνύουν την αρνητική επίδραση των β-αποκλειστών στη σεξουαλική λειτουργία³⁵.

Σε αντίθεση με την στυτική δυσλειτουργία, τα δεδομένα σχετικά με τη σεξουαλική δυσλειτουργία στις γυναίκες είναι περιορισμένα. Μόνο λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει αυτό το θέμα, πιθανώς λόγω της μη εξοικείωσης των θεραπόντων ιατρών με τη γυναικεία σεξουαλική δυσλειτουργία αλλά και της απουσίας διαθέσιμων φαρμάκων για την αντιμετώπισή της. Τα δεδομένα που προκύπτουν από πειραματικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης αλλά και από μικρές κλινικές μελέτες υποδεικνύουν παρόμοιες επιδράσεις της αντιυπερτασικής αγωγής στη σεξουαλική λειτουργία ανδρών και γυναικών^{14,20,38}. Παρ' όλα αυτά, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι αρκετά για ασφαλή συμπεράσματα και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Σύμφωνα με τις συστάσεις του δεύτερου "Princeton Consensus"³⁹, η τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής σπάνια οδηγεί σε αποκατάσταση της σεξουαλικής λειτουργίας. Παρ' όλα αυτά, από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτει θετική επίδραση στη σεξουαλική λειτουργία όταν η προηγούμενη αντιυπερτασική αγωγή αντικαθίσταται από αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II ή νεπιβολόλη⁴⁰⁻⁴³. Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι τα σχετικά δεδομένα προέρχονται από ανοικτές μελέτες και δεν μπορούν να οδηγήσουν σε οριστικά συμπεράσματα εάν δεν υπάρξουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η στενή συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικής δυσλειτουργίας και αρτηριακής υπέρτασης θέτουν το ερώτημα εάν η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι αποτέλεσμα της υπέρτασης αυτής καθ' αυτής ή της αντιυπερτασικής αγωγής, ή συνδυασμού των δύο αυτών παραγόντων. Από τα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται ότι η τόσο η αρτηριακή υπέρταση όσο και η αντιυπερτασική αγωγή συνδέονται πραγματικά με τη σεξουαλική δυσλειτουργία. Συνεπώς, φαίνεται ότι ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων ενοχοποιείται για την εμφάνιση σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς. Η συσχέτιση της αντιυπερτασικής αγωγής αφορά κυρίως παλαιότερης γενιάς φάρμακα (β-αποκλειστές, διου-

ρητικά, κεντρικώς δρώντα), ενώ κάποια νεότερα φάρμακα (αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, νεπιβολόλη) φαίνεται ότι βελτιώνουν τη σεξουαλική λειτουργία. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιλέξει την κατάλληλη θεραπεία για υπερτασικούς ασθενείς που παρουσιάζουν σεξουαλική δυσλειτουργία ανάλογα με τη λήψη ή όχι αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς και τα συνυπάρχοντα νοσήματα που επιβάλλουν ή αποκλείουν κάποια αντιυπερτασικά φάρμακα.

SUMMARY

Doumas M, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, Reklou A, Nikolaidou V, Anyfanti P. Arterial hypertension and sexual dysfunction: a neglected duo. Arterial Hypertension 2013; 22: 35-42.

Sexual dysfunction is of vascular origin in the vast majority of cases. The structural and functional alterations induced by hypertension on all the vessels of our body, are also observed on the vessels of the genital organs. It is of no surprise though that sexual dysfunction has a high incidence among hypertensive individuals of both sexes. In addition, several lines of evidence suggest that antihypertensive treatment is frequently associated with sexual dysfunction especially when old generation drugs are included (b-blockers, diuretics, centrally acting). Newer agents such as angiotensin receptor blockers and nebivolol seem to exert beneficial effects on sexual function while calcium antagonists and angiotensin converting enzyme inhibitors demonstrate neutral impacts. Of note, both hypertension and antihypertensive treatment (with some exceptions) are implicated in the emergence of sexual dysfunction. Recognizing and addressing sexual dysfunction in hypertensive patients is of utmost importance and it must be established in every day clinical practice.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
2. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, et al. European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
3. Manolis AJ, Doumas M, Viigimaa M, Narkiewicz K. Hypertension and sexual dysfunction. *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hyper-*

- tension Management 2007; 8. Updated on May 2011.
4. *Vüigimaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al.* European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens* 2011; 29: 403-407.
 5. *Manolis A, Doumas M.* Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *J Hypertens* 2008; 26: 2074-2084.
 6. *Manolis A, Doumas M.* Hypertension and sexual dysfunction. *Arch Med Sci* 2008; 4: 1-14.
 7. *Edwards WM, Coleman E.* Defining sexual health: a descriptive overview. *Arch Sex Behav* 2004; 33: 189-195.
 8. *NIH Consensus Conference: Impotence.* NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
 9. *Bachman GA, Avci D.* Evaluation and management of female sexual dysfunction. *Endocrinologist* 2004; 14: 337-345.
 10. *Douma S, Doumas M, Tsakiris A, Zamboulis C.* Male and female sexual dysfunction: Is hypertension an innocent bystander or a major contributor? *Rev Bras Hypertens* 2007; 14: 139-147.
 11. *Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, 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: 8-14.
 12. *Doumas M, Douma S.* Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens* 2006; 8: 269-274.
 13. *Duncan LE, Lewis C, Jenkins P, Pearson TA.* Does hypertension and its pharmacotherapy affect the quality of sexual function in women? *Am J Hypertens* 2000; 13: 640-647.
 14. *Doumas M, Tsiodras S, Tsakiris A, et al.* Female sexual dysfunction in essential hypertension: a common problem being uncovered. *J Hypertens* 2006; 24: 2387-2392.
 15. *Gratzke C, Angulo J, Chitale K, et al.* Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010; 7: 445-475.
 16. *Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, et al.* The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 19M-23M.
 17. *Toblli JE, Stella I, Inserra F, Ferder L, Zeller F, Mazza ON.* Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2000; 13: 686-692.
 18. *Ushiyama M, Morita T, Kuramochi T, Yagi S, Katayama S.* Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide. *Hypertens Res* 2004; 27: 253-261.
 19. *Becker AJ, Uckert S, Stief CG, et al.* Possible role of bradykinin and angiotensin II in the regulation of penile erection and detumescence. *Urology* 2001; 57: 193-198.
 20. *Bechara AJ, Cao G, Casabé AR, Romano SV, Toblli JE.* Morphological modifications in clitoris and vagina in spontaneously hypertensive rats. *Int J Impot Res* 2003; 15: 166-172.
 21. *Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al.* Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects. *J Androl* 2006; 27: 469-477.
 22. *Doumas M, Douma S.* The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 359-364.
 23. *Toblli J, Stella I, Néstor Mazza O, Ferder L, Inserra F.* Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats. Beyond blood pressure control. *Am J Hypertens* 2004; 17: 516-522.
 24. *Toblli JE, Cao G, Casas G, Mazza ON.* In vivo and in vitro effects of nebivolol on penile structures in hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1226-1232.
 25. *Fogari R, Zoppi A, Poletti L, et al.* Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 27-31.
 26. *Fogari R, Preti P, Derosa G, et al.* Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 177-180.
 27. *Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al.* Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1244-1247.
 28. *Medical Research Council Working Party on mild to moderate hypertension, report of 1981.* Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2: 539-543.
 29. *Wassertheil-Smoller S, Blafox MD, Oberman A, et al.* Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 613-620.
 30. *Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al.* Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-1574.
 31. *Böhm M, Baumhäkel M, Teo K, et al.* ONTARGET/TRANSCEND Erectile Dysfunction Substudy Investigators. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials. *Circulation* 2010; 121: 1439-1446.
 32. *Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RH.* Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-331.
 33. *Williams GH, Croog SH, Levine S, et al.* Impact of anti-hypertensive therapy on quality of life: effect of hydrochlorothiazide. *J Hypertens Suppl* 1987; 5: S29-S35.

34. *Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al.* Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-357.
35. *Douma S, Doumas M, Petidis K, Triantafyllou A, Zamboulis C.* Beta blockers and sexual dysfunction: bad guys – good guys. In: *Beta Blockers: New Research* – editors: Momoka Endo and Narami Matsumoto. Nova Science Publishers Inc 2008: 1-13.
36. *Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E, et al.* Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928-1932.
37. *Cocco G.* Erectile dysfunction after therapy with metoprolol: the Hawthorne effect. *Cardiology* 2009; 112: 174-177.
38. *Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al.* Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2004; 17: 77-81.
39. *Kostis JB, Jackson G, Rosen R, et al.* Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313-321.
40. *Dusing R.* Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 12: 29-34.
41. *Della Chiesa A, Pfifner D, Meier B, et al.* Sexual activity in hypertensive men. *J Human Hypertens* 2003; 17: 515-521.
42. *Llisterri JL, Lozano Vidal JV, Aznar Vicente J, et al.* Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321: 336-341.
43. *Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al.* Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006; 8: 177-182.