

## МЕСТО НЕБИВОЛОЛА В РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хадзегова А. Б.

В России распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) с возрастом растет, более 65% больных находятся в возрастной группе от 65 до 80 лет. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН, средняя годовая смертность составляет 6%, а смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%. Для повышения продолжительности жизни больных необходимо назначение адекватной медикаментозной терапии, которая включает обязательное применение бета-адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), особенно при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). С учетом результатов исследований SENIORS и NEMESIDA, в 2013г небиволол включен в Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Преимуществами небиволола являются суперселективность, вазодилатация за счет продукции оксида азота, способность снижать центральное аортальное давление, хорошая переносимость и низкий риск развития побочных эффектов, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Небиволол эффективен при ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).

Российский кардиологический журнал 2014, 9 (113): 72–76

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, небиволол, национальные рекомендации.

Московский государственный медицинский стоматологический университет, Москва, Россия.

Хадзегова А. Б. — профессор кафедры клинической функциональной диагностики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alla.h@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия,  $\beta$ -АБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 08.08.2014

Рецензия получена 11.08.2014

Принята к публикации 18.08.2014

## THE PLACE OF NEBIVOLOL IN RATIONAL THERAPY OF CONGESTIVE HEART FAILURE

Khadzegova A. B.

The prevalence of congestive heart failure (CHF) is growing further with age, and 65% of the sufferers are in the age group from 65 to 80 y.o. Despite success in CHF treatment, mean year mortality is about 6%, and mortality of those with clinically salient CHF reaches 12%. To increase duration of life it is important to prescribe efficient drug therapy, that must include beta-adrenoblockers (BAB), especially in CHF with low ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV). Taken into account the results of SENIORS and NEMESIDA, in the year 2013 Nebivolol was included to the National Guidelines on diagnostics and treatment of CHF (IVth review). Benefits on Nebivolol are super-selectivity, vasodilation due to NO release, ability to decrease central aortal pressure, good tolerability and low risk of side effects, especially in

patients with concomitant diseases. Nebivolol is effective in coronary heart disease (CHD) and arterial hypertension (AH).

**Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 72–76**

**Key words:** congestive heart failure, beta-adrenoblockers, nebivolol, National Guidelines.

Moscow State Medical and Stomatological University, Moscow, Russia.

Сегодня в России отмечается рост больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вследствие увеличения продолжительности жизни и повышения эффективности лечения основных причин ХСН — ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. Распространенность ХСН с возрастом растет, более 65% больных находятся в возрастной группе от 65 до 80 лет [2]. Почти у каждого второго больного ХСН ее декомпенсация является основной причиной госпитализаций в стационар. При этом, несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН, средняя годовая смертность больных в России составляет 6%, а смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12%. В абсолютных значениях эта цифра составляет 612 тыс. больных в год [3]. При отсутствии адекватного лечения ХСН смертность может превышать таковую от онкологических заболеваний. Поэтому для повышения продолжительности и качества жизни больных необходимо назначе-

ние адекватной медикаментозной терапии, которая сегодня включает обязательное применение бета-адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), особенно если ХСН сопровождается снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) меньше 40%. В таких случаях принято говорить о систолической ХСН или о ХСН с низкой ФВЛЖ. Традиционно ФВЛЖ служит одним из ключевых показателей гемодинамики при ХСН и ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. Летальность больных с ХСН за 6 месяцев составляет при ФВЛЖ <30% — 15,2%, 30–39% — 8,6%, 40–49% — 2,2%, 50–59% — 1,3% и при ФВЛЖ >60% — 1,1% [4].

В течение многих лет низкая ФВЛЖ служила ограничением для применения  $\beta$ -АБ из-за отрицательного инотропного действия препаратов, и только в 1970-е годы появились первые сообщения о возможности широкого применения БАБ при ХСН. Действительно, в первые две недели лечения  $\beta$ -АБ способны снижать ФВЛЖ с нарастанием сим-

птомов ХСН, однако в последствии, в результате снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и потребности миокарда в кислороде, сердечный выброс нарастает с уменьшением клинических проявлений ХСН [4]. При ХСН  $\beta$ -АБ обладают множеством положительных эффектов, но к основным свойствам относятся способность снижать ЧСС, степень ишемии в покое и особенно при нагрузке, частоту желудочковых аритмий и риск внезапной смерти, а также улучшать показатели гемодинамики, повышать плотность и аффинность  $\beta$ -адренорецепторов.

При ХСН обоснованием для применения  $\beta$ -АБ является блокада активности нейрогормональных систем, ответственных за прогрессирование ХСН — симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой, эндотелиновой и цитокиновой систем, активация которых приводит к прогрессированию ремоделирования ЛЖ, причем активность нейрогормонов напрямую зависит от тяжести ХСН, тем самым увеличивая риск внезапной смерти или смерти от декомпенсации [4]. Следовательно, при ХСН  $\beta$ -АБ оказывают кардиопротективное действие, направленное на замедление прогрессирования ремоделирования ЛЖ, снижение числа госпитализаций, смертности, поэтому  $\beta$ -АБ относятся к основным препаратам, применение которых обязательно у всех больных с ХСН, если нет противопоказаний или непереносимости [4]. Однако результаты лечения ХСН часто не соответствуют рекомендациям, в реальной клинической практике больные не получают терапию  $\beta$ -АБ или получают препараты, эффективность которых не доказана. В России при ХСН рекомендованные  $\beta$ -АБ принимают около 30% больных, еще меньше больных принимают максимально переносимые дозы.

Необходимо отметить, что  $\beta$ -АБ по своим фармакологическим эффектам представляют собой очень неоднородную группу, более того, на сегодня общепризнанной классификации не существует. Однако препараты, применяемые для лечения ХСН, в первую очередь, должны быть  $\beta$ -1 селективными без внутренней симпатомиметической активности, поскольку именно такой механизм действия обеспечивает минимум побочных эффектов со стороны бронхов, печени, поджелудочной железы и обмена липидов. Не менее важное значение имеет степень  $\beta$ -1 селективности препарата. По данным ряда авторов [5, 6], из имеющихся в настоящее время  $\beta$ -АБ наибольшей  $\beta$ -1 селективностью обладает небиволол. Bundkirchen A. et al. [6] показали, что индекс  $\beta$ -1 селективности у небиволола равен 1:22–46, у бисопролола — 1:6–16, то есть небиволол превосходит бисопролол примерно в 3,5 раза, поэтому его называют суперселективным, что важно учитывать при выборе препарата.

Для длительной терапии ХСН не менее важное значение имеет вазодилатирующее действие  $\beta$ -АБ, так как при ХСН общее периферическое сопротивление сосудов повышено вследствие систолической дисфункции ЛЖ. Вазодилатация может быть достигнута разными механизмами воздействия на сосуды. У небиволола вазодилатация достигается путем высвобождения из эндотелиальных клеток оксида азота. Именно с наличием у небиволола способности активировать NO-синтазу с повышением синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов и эндокарда связан дополнительный кардиопротективный эффект терапии [7]. Таким образом, суперселективность без внутренней симпатомиметической активности и липофильность небиволола вкупе с вазодилатирующим действием делает его применение при ХСН перспективным, что было доказано в ряде клинических исследований.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) с небивололом, проведенном в 11 странах Европы, было включено 2128 больных с ХСН в возрасте от 70 лет и старше [8]. Целью исследования явилась оценка влияния небиволола на заболеваемость и смертность пожилых больных с ХСН. Особенностью исследования было то, что только 64,3% больных имели ФВЛЖ  $\leq 35\%$ , тогда как доля больных с ФВЛЖ  $> 35\%$  составила 35,7%. При этом I ФК ХСН по NYHA имели 3,0% больных, II ФК — 68,5%, III ФК — 38,7% и IV ФК — 1,8%, то есть, у основной части больных течение ХСН было не тяжелым. У 76,1% больных ХСН была ишемической этиологии, у 15,6% — идиопатической. В качестве первичной конечной точки оценивалось общее число случаев смерти от любой причины и госпитализаций вследствие инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, декомпенсации ХСН, нарушения мозгового кровообращения, аритмии, остановки сердца и др. Вторичной конечной точкой была общая смертность. Стартовая доза небиволола составила 1,25 мг, максимальная — 10 мг один раз в сутки, до максимально переносимой дозы препарат титровали с интервалом в 1–2 недели. В группе активной терапии средняя доза небиволола составила  $7,7 \pm 3,6$  мг/сут, однако 64,5% больных получали небиволол в максимальной дозе — 10 мг/сут. Длительность наблюдения в среднем составила 21 месяц. При оценке результатов исследования обращало на себя внимание следующее: после начала терапии небивололом кривые неблагоприятных исходов стали расходиться уже через 6 месяцев наблюдения. Суммарный риск смерти и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами в группе небиволола, по сравнению с плацебо, был достоверно

ниже на 14% (95% доверительный интервал 1–27%,  $p=0,039$ ). Общая смертность в группе небиволола снизилась в среднем на 12% ( $p=0,21$ ), сердечно-сосудистая смертность — на 16% ( $p=0,17$ ). Полученные результаты указывали на эффективность небиволола при ХСН, хотя не было выявлено влияния на смертность.

Более подробный анализ результатов исследования SENIORS показал, что применение небиволола особенно эффективно у больных моложе 75 лет с ФВЛЖ $\leq$ 35%, поскольку в этой подгруппе больных выявлено достоверное снижение первичной конечной точки на 27% и общей смертности на 38%. Эта подгруппа больных на сегодняшний день наиболее изучена. Именно на такой популяции были получены результаты по эффективности и профилю безопасности терапии биспорололом, метопрололом и карведилолом. В исследовании SENIORS также было установлено, что у больных с ФВЛЖ $\leq$ 35% терапия небивололом способствует улучшению глобальной систолической функции миокарда с некоторым увеличением ФВЛЖ. При этом, важное значение имела поддерживающая доза препарата. Так, выявленные положительные эффекты небиволола были связаны с поддерживающей дозой 10 мг/сут [9]. У 68% больных основной группы, получавших небиволол в суточной дозе 10 мг, имело место снижение риска первичной комбинированной конечной точки (общее число случаев смерти или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами) на 27% ( $p<0,001$ ), общей смертности — на 24% ( $p<0,03$ ), смерти от сердечно-сосудистых причин — на 29% ( $p=0,02$ ), госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами — на 26% ( $p=0,003$ ), смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми причинами — на 30% ( $p<0,001$ ), госпитализации в связи с любыми причинами — на 21% ( $p=0,008$ ), общей смертности или госпитализации в связи с любыми причинами — на 25% ( $p<0,01$ ) и внезапной сердечной смерти — на 38% ( $p<0,02$ ). Эти данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности небиволола с другими  $\beta$ -АБ, эффективность которых доказана при систолической ХСН с ФВЛЖ $<$ 35%.

В рамках исследования SENIORS международной группой ученых проводился ретроспективный анализ влияния небиволола на частоту развития острых ишемических осложнений у пациентов в возрасте 70 лет с ХСН [10]. Для анализа были отобраны 1452 пациента с ХСН ишемической этиологии: 735 пациента попали в группу небиволола и 717 — в группу плацебо. По основным клинико-функциональным параметрам и объему проводимой терапии группы были сопоставимы. Первичной конечной точкой явилась госпитализация/смерть

вследствие острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, или внезапная смерть. По результатам анализа, в среднем через 20 мес. наблюдения, частота первичной конечной точки на фоне терапии небивололом составила 10,7% против 15,9% в группе плацебо. При этом риск развития ишемических осложнений был снижен в группе небиволола на 34% ( $p=0,005$ ). Терапия небивололом также способствовала снижению риска внезапной смерти на 38% ( $p=0,017$ ). Наблюдаемые результаты были обусловлены антиишемическим действием небиволола на миоциты и эндотелий-зависимой релаксацией коронарных артерий вследствие стимуляции образования оксида азота, что было неоднократно доказано в ходе экспериментальных и клинических работ [11, 12].

Следовательно, результаты исследования SENIORS свидетельствуют о высокой эффективности небиволола у больных до 75 лет с систолической ХСН (ФВЛЖ $<$ 35%), особенно ишемической этиологии. Для максимальной эффективности препарата при отсутствии ограничений рекомендуется титрование дозы небиволола до 10 мг/сут.

Особенностью исследования SENIORS также является практический вывод, который в своем выступлении сделал A.J.S.Coats: при ХСН пожилой возраст не должен считаться противопоказанием к назначению  $\beta$ -АБ и они могут применяться независимо от величины ФВЛЖ.

По результатам исследования SENIORS небиволол доказал свою эффективность при ХСН, что позволило в 2006 году включить его в Рекомендации по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов.

Результаты российского многоцентрового рандомизированного исследования НЕМЕЗИДА, организованного и проведенного под эгидой ОССН, показали, что небиволол в адекватных дозах не уступает метопрололу тартрат в контроле ЧСС, АД, по позитивному влиянию на величину ФВЛЖ и показатели диастолической функции у больных с ХСН II–III ФК и сниженной систолической функцией [4]. Более того, небиволол, в отличие от метопролола, уменьшает внутриаортальное сопротивление сердечному выбросу вследствие дополнительного вазодилатирующего действия препарата, имеет преимущество перед метопрололом в снижении гипертрофии ЛЖ и разгрузки левого предсердия, что приводит к уменьшению ремоделирования левых отделов сердца. Небиволол превосходит метопролол в контроле коллагена, метаболизма глюкозы, снижении инсулинорезистентности. В исследовании небиволол также продемонстрировал большую клиническую эффективность по динамике ФК ХСН, баллов по шкале оценки клинического состояния и дистанции шестиминутной ходьбы. Способность небиволола улучшать

систолическую функцию ЛЖ была установлена и в исследовании ENECA [13]. Терапия небивололом способствовала увеличению ФВЛЖ на 35,7% против 19% в группе плацебо. В другом исследовании у больных с дилатационной кардиомиопатией и ФВЛЖ 12-недельная терапия небивололом способствовала повышению ФВЛЖ в среднем с 24% до 33% [14].

С учетом результатов исследований SENIORS и НЕМЕЗИДА, в 2013г небиволол был включен в Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).

Учитывая, что даже между представителями  $\beta$ -АБ с доказанной эффективностью имеются различия по влиянию на сердечно-сосудистую систему, в обновленных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2013г разработана тактика лечения больных с учетом предпочтительности препарата, в зависимости от конкретной клинической ситуации. В соответствии с рекомендациями, в лечении пожилых больных ХСН (старше 70 лет) наиболее доказан эффект небиволола, обладающего, ко всему прочему, высоким профилем безопасности [4].

Известно, что часто ХСН носит многофакторный характер, особенно у пожилых, которым свойственна полиморбидность. При медикаментозной терапии ХСН наличие таких сопутствующих заболеваний, как ИБС, АГ, сахарный диабет, хронический обструктивный бронхит увеличивает риск развития побочных реакций, поэтому таким пациентам следует назначать препараты с высоким профилем безопасности.

На фоне терапии  $\beta$ -АБ частота развития таких нежелательных явлений, как появление бронхоспазма, метаболического синдрома, дислипидемий или нарушения периферического кровообращения зависит от кардиоселективности препарата, поэтому при высоком риске развития побочных эффектов для их предупреждения более надежным является применение небиволола. У небиволола практически отсутствуют такие распространенные побочные эффекты большинства  $\beta$ -АБ, как синдром Рейно, похолодание конечностей и случаи развития эректильной дисфункции.

Благодаря своему уникальному механизму двойного действия небиволол широко применяется при ИБС и АГ. Антиангинальная и антиишемическая эффекты небиволола проявляются уменьшением количества приступов стенокардии, эпизодов ишемии, увеличением времени до начала приступа стенокардии и появления депрессии сегмента ST во время нагрузочной пробы [15].

Место  $\beta$ -АБ в комплексной терапии АГ сегодня очень широко обсуждается. Однако при ХСН для терапии гипертензии должны назначаться  $\beta$ -АБ, улучшающие прогноз заболевания. Таким  $\beta$ -АБ

является небиволол, обладающий высокой липофильностью и кардиопротективным действием. Антигипертензивную эффективность и переносимость небиволола оценивали в ряде рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, по результатам которых установлено, что небиволол позволяет добиться сопоставимого с диуретиками, ингибиторами АПФ и антагонистами кальция снижения АД, но при меньшей частоте побочных эффектов, особенно у пожилых пациентов. В исследовании NEBIS [16] у больных с АГ 1–2 степени антигипертензивная эффективность небиволола в дозе 5 мг была сопоставима с эффективностью бисопролола 5 мг. Более того, терапия небивололом в суточной дозе 5–10 мг оказывает небольшое влияние на показатели диастолического АД, что является более предпочтительным для лечения пожилых больных с изолированной систолической АГ.

При использовании  $\beta$ -АБ основные ограничения обычно связаны с опасением развития негативных метаболических эффектов. В таких ситуациях выбор суперселективного  $\beta$ -АБ небиволола значительно расширяет терапевтические возможности за счет благоприятных метаболических и сосудистых эффектов. Небиволол не оказывает негативного влияния на липидный и углеводный обмен. Более того, использование небиволола у больных с дислипидемией, инсулинорезистентностью или сахарным диабетом возможно благодаря способности препарата вызывать вазодилатацию путем увеличения биодоступности оксида азота в эндотелии сосудов. Небиволол оказывает минимальное влияние на липолиз и термогенез в коричневой жировой ткани, в результате чего, в отличие от метопролола и атенолола, не способствует увеличению веса [17].

Таким образом, на сегодняшний день  $\beta$ -АБ относятся к основным средствам лечения ХСН, эффективность которых доказана, показания к их применению четко определены. Оригинальный препарат небиволола — Небилет® ("Берлин-Хеми/А. Менарини", Германия) официально включен в Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) 2013г, как  $\beta$ -АБ третьего поколения, имеющий достаточную доказательную базу в лечении ХСН, в том числе у особой группы — больных пожилого возраста. Преимуществами Небилета® являются суперселективность, вазодилатация за счет продукции оксида азота, способность снижать центральное аортальное давление, хорошая переносимость и низкий риск развития побочных эффектов, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Небиволол эффективен при ИБС и АГ.



## Литература

1. Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation — the last 10 years. What's next? Heart. 2007; 6 (3):1–6. Russian (Фомин И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007; 6 (3): 1–6).
2. Belenkov YuN, Fomin IV, Mareev VY, et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation — data EPOHA-HSN (part 2). Journal of cardiac failure. 2006;7 (3):3–7. Russian (Беленков Ю. Н., Фомин И. В., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН (часть 2). Журнал сердечная недостаточность. 2006; 7 (3): 3–7).
3. Danielyan MO. Prognosis and treatment of chronic heart failure (data 20-year follow-up). Abstract. dis. Moscow. 2001. Russian (Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2001).
4. National Guidelines OSSN, RCO and RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Journal of cardiac failure 2013;81 (7):379–472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал сердечная недостаточность 2013;81 (7):379–472).
5. Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Brit.J. Pharmacol., 2001;133:1330–8.
6. Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, et al. B1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [3H] CGP 12.177 and [125I] iodocyanopindolol binding studies. — Europ.J.Pharmacol., 2003; 460:19–26.
7. Bubnova MG. Pleiotropic effects superselective b1-blocker nebivolol in the treatment of arterial hypertension and its complications. Consilium Medicum 2004: 3–10. Russian (Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты суперселективного b1-блокатора небиолола при лечении артериальной гипертензии и ее осложнений. Consilium Medicum 2004: 3–10).
8. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A., J., et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005; 26 (3):215–25.
9. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. — Drugs, 2006; 66 (10): 1–21.
10. Ambrosio G, et al. B-blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. Heart, 2011; 97 (3): 209–14.
11. Gao Y, et al. Nebivolol induces endothelium-dependent relaxations of canine coronary arteries. J Cardiovasc Pharm 1991; 17:964–9.
12. Vandeplasse G, et al. Cytoprotective effect of Nebivolol. Drug Invest 1991;3 (Suppl 1):134–6.
13. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of Nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail 2005; 7 (4):631–9.
14. Wisenbaugh T, et al. Long-term (3 month) effects of new/3-blocker (Nebivolol) on cardiac performance in dilated cardiomyopathy. J Am Col/Cardiol 1993;21:1094–100.
15. Cherchia A, et al. Antianginal and antiischemic activity of Nebivolol in stable angina of effort. Drug Invest 1991; (3) Suppl.1:86–98.
16. Czuriga I, Riecanaky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker Nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc Drug Ther 2003; 17 (3):257–63.
17. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F, et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. Clin. Drug. Invest. 2005; 25 (6): 409–16.