

# Оценка эффективности фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида в лечении больных с неосложненной умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты 6-месячного наблюдения

А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, А.С. Доброход, Ю.Н. Сиренко, С.А. Полищук

*ДУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, валсартан, центральное артериальное давление, упруго-эластические свойства артерий, сексуальная дисфункция

У большинства больных с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ), как правило, требуется лечение двумя или более антигипертензивными препаратами. Поэтому в некоторых рекомендациях указывается, что нет смысла терять время на поиски эффективной монотерапии, нужно сразу начинать лечение с комбинации, что в дальнейшем дает определенные преимущества. Во-первых, по данным исследования, включавшего более 200 тыс. пациентов с АГ, назначение стартовой комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) сопровождалось меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение стартовой монотерапии [13]. Во-вторых, комбинированная АГТ позволяет достичь снижения АД до целевого уровня у 2/3 пациентов. Таким образом, сокращается время подбора эффективной терапии, а, как показано в исследовании VALUE, чем раньше снижается артериальное давление (АД), тем лучше прогноз у больных с АГ [48]. Кроме того, уменьшается количество изменений АГТ, что способствует улучшению приверженности больного к лечению. В-третьих, потенцируется действие одного препарата другим (увеличивается как степень снижения, так и длительность эффекта). По данным метаанализа [47], эффективность комбинированной АГТ в 5 раз больше, чем монотерапии. В-четвертых, уменьшается вероятность возникновения побочных реакций как за счет возможного применения меньших

доз лекарства, так и за счет комбинирования препаратов с контррегуляторным действием – один уменьшает побочные эффекты другого [32]. В-пятых, как правило, увеличивается приверженность к лечению, как за счет перечисленных факторов, так и за счет улучшения режима приема при применении фиксированных длительно действующих комбинаций.

В настоящее время для двойной комбинации рекомендуются следующие классы АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики или антагонисты кальция; блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и диуретики или антагонисты кальция; антагонисты кальция и диуретики. Одной из наиболее популярных в мире комбинаций является БРА и диуретик. В большинстве клинических исследований, в которых была продемонстрирована эффективность БРА, применяли именно такую комбинацию. Поэтому ее и считают рациональной: воздействие на различные патогенетические звенья АГ и широкая доказательная база эффективности.

Среди БРА преимущественное количество исследований было проведено по оценке эффективности валсартана. Этот препарат продемонстрировал положительное действие при лечении больных с АГ (исследования VALUE, KYOTO HEART STUDY, JIKEI HEART STUDY), после инфаркта миокарда (исследование VALIANT), в сочетании с диабетической нефропатией (исследование MARVAL), хронической почечной

[18] и сердечной недостаточностью (исследование Val-HeFT). Также в некоторых исследованиях показано, что валсартан улучшает эректильную функцию у мужчин и сексуальную функцию у женщин с АГ [11, 12]. Однако существует не так много работ, в которых бы оценивали влияние валсартана на центральное АД и параметры, характеризующие жесткость артерий.

Известно, что центральное АД имеет большее прогностическое значение, чем АД, измеренное на плечевой артерии [23, 30, 37, 41, 44, 52]. В связи с тем, что уровень систолического АД (САД) частично зависит от отражения пульсовой волны [34], то он может быть разным в разных местах артериального дерева. Центральное аортальное давление может отличаться от САД, которое было измерено на плечевой артерии. Эта разница может колебаться от 1 до 33 мм рт. ст. [33, 40]. При этом из-за суммирования (в литературе оно носит название амплификация) у молодых и высоких людей уровень периферического САД может быть выше нормы, тогда как центральное (цСАД) может быть нормальным [50]. Это может привести к гипердиагностике АГ и повлиять на выбор профессии или дальнейшую карьеру этих молодых людей. У пожилых людей, наоборот, степень снижения АД на плечевой артерии под влиянием терапии может не совпадать со снижением центрального АД. При одинаковом достигнутом уровне АД на плечевой артерии цСАД может значительно отличаться, что приводит к недооценке сердечно-сосудистого риска при сохранении цСАД высоким.

В нескольких исследованиях было показано, что различные антигипертензивные препараты при одинаковом снижении АД на плечевой артерии имеют различное влияние на частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений [7–9, 15, 17, 25–29, 31, 35, 36, 45]. При этом есть мнение, что преимущества некоторых препаратов связаны с их «АД-независимыми» эффектами. Но, по данным многих краткосрочных исследований, известно, что различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на вид (морфологию) пульсовой волны и, соответственно, на параметры центральной гемодинамики при одинаковом влиянии на АД на плечевой артерии. И именно недостаточное количество данных в широкомасштабных исследованиях по влиянию различных препара-

тов на центральное АД и вызвало много дискуссий относительно «уникальности» некоторых из них. Эти дискуссии стали значительно менее оживленными, после того как, благодаря применению валидной неинвазивной методики оценки центрального АД, появились результаты исследования CAFE, в котором впервые продемонстрировали, что различное влияние на прогноз двух режимов лечения (на основе атенолола и амлодипина) было обусловлено отличиями их воздействия на центральное АД и морфологию пульсовой волны.

В исследовании REASON было показано, что влияние антигипертензивной терапии на уровень САД зависит от многих факторов, в том числе и от упруго-эластических свойств артерий: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оказалась независимым предиктором антигипертензивного ответа пациентов на лечение [25, 35]. СРПВ в основном связана со структурой стенок артерий и средним АД (давление растяжения). При большей СРПВ пульсовая волна возвращается от периферии к сердцу быстрее, в систолу, что приводит к увеличению цСАД и нагрузки на сердце. Поэтому уменьшение СРПВ должно ассоциироваться с уменьшением цСАД.

Поиски наиболее эффективной АГТ по влиянию на центральное АД и упруго-эластические свойства артерий – перспективное направление современной кардиологии, которое позволит разработать подходы к выбору лечения АГ и максимально учесть индивидуальный риск пациента. Недостаточное количество подобных исследований с сартанами в составе комбинированной терапии обусловило нашу заинтересованность. Ранее нами было проведено исследование ЭЛИЗА, в котором сравнивали эффективность фиксированной комбинации лосартата 100 мг и гидрохлоротиазида 25 мг и комбинации бисопролола 10 мг + гидрохлоротиазида 25 мг у больных с неосложненной умеренной и тяжелой АГ [1, 2]. Продемонстрированы некоторые преимущества терапии на фоне лосартана [2]. В дальнейшем мы продолжили поиски эффективных комбинаций.

Цель исследования – оценить влияние терапии фиксированной комбинацией валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг на уровень офисного, среднесуточного и центрального артериального давления и жесткость артерий, а также на эректильную функцию у мужчин.

## Матеріал и методи

В исследование было включено 33 больных с умеренной и тяжелой АГ (средний уровень АД –  $(167,3 \pm 0,8)/(90,3 \pm 0,9)$  мм рт. ст.). Одна пациентка в дальнейшем была исключена из исследования из-за того, что не пришла на повторное обследование (на этапах 3 и 6 мес).

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18–75 лет; лиц с эссенциальной АГ; уровнем офисного САД на момент включения  $> 160$ , но  $< 220$  мм рт. ст. и диастолического (ДАД)  $> 90$ , но  $< 120$  мм рт. ст., не имевших критериев исключения.

Критериями исключения были ангионевротический отек в анамнезе, гиперкалиемия ( $> 5,5$  ммоль/л) или гипокалиемия ( $< 3,5$  ммоль/л), стенотическое двустороннее поражение сосудов почек, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца (постоянная форма фибрилляции предсердий, частая экстрасистолическая аритмия, желудочковая или наджелудочковая тахикардия, синусовая тахикардия (частота сокращений сердца (ЧСС) более 100 в 1 мин), нарушение атриовентрикулярной проводимости или синусовая брадикардия, или синдром слабости синусового узла, наличие пороков сердца, беременность или лактация, злокачественное течение АГ, вторичная АГ, выраженная артериальная гипотония (САД ниже 90 мм рт. ст.), бронхиальная астма, декомпенсированные заболевания печени (уровень АСТ, АЛТ выше верхней границы нормы в 3 раза), острая или хроническая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки крови  $\geq 133$  мкмоль/л), сердечная недостаточность выше II функционального класса (по Нью-Йоркской классификации), инфаркт миокарда в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, наличие стенокардии напряжения или вазоспастической стенокардии, инфекционные и онкологические заболевания, состояния, сопровождающиеся эндогенной депрессией (или наличием депрессивных состояний в семье), сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>), выраженные заболевания периферических сосудов, синдром Рейно, состояние после хирургического вмешательства (менее 1 мес), прием стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, контрацептивов, значительные психические расстройства, невозможность отменить

предыдущую антигипертензивную терапию, участие в другом исследовании.

**Протокол исследования.** Протокол исследования представлен в табл. 1. Всем пациентам в начале исследования и на этапах лечения измеряли массу тела и рост, офисное САД, ДАД и ЧСС, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), определяли скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов, цСАД, выполняли биохимическое исследование крови (уровни калия, натрия, креатинина, мочевой кислоты, АЛТ, АСТ, билирубина, глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности в сыворотке крови), ЭКГ. Кроме того, мужчинам проводили письменный опрос по анкете МИЭД.

САД и ДАД регистрировали в начале исследования, после семидневной (в случае необходимости) отмены всех антигипертензивных препаратов и на этапах наблюдения. Измеряли АД в положении сидя трижды с интервалом 1–2 мин. Вычисляли среднее из трех измерений. ЧСС фиксировали после второго измерения.

ИМТ рассчитывали по формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2.$$

ЭКГ регистрировали на шестиканальном самописце «Юникард» (Украина). Определяли наличие общепринятых признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (индекс Соколова ( $SV1 + RV5/RV6 > 35$  мм), вольтажный индекс Корнелла ( $R aVL + S V3 > 28$  мм у мужчин и  $> 20$  мм – у женщин), индекс продолжительности Корнелла (вольтаж умножить на продолжительность)  $> 2400$  мм · мс, индекс Ромхилт – Эстес  $> 5$  баллов) и нарушения ритма [5].

СМАД выполняли на портативном аппарате АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). При этом изучали следующие показатели: среднесуточное (сут), дневное (д), ночное (н) и максимальное (макс) САД и ДАД, ЧСС. При компьютерном анализе СМАД для САД и ДАД рассчитывали индекс времени (ИВ) – показатель, который характеризует временную перегрузку давлением в течение суток и определяется как процент измерений АД, превышающих 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью. Также определяли индекс площади (ИП), который отображает площадь между кривой повышенного АД и линией границы нормы, вариабельность вычисляли как стандартное отклонение величины АД. Кроме

Таблиця 1  
Протокол исследования

Визиты	Этапы исследования					
	1-й визит (скрининг)	2-й визит	3-й визит	4-й визит	5-й визит	6-й визит
Дни исследования	-7-0	1-й	30-й	60-й	90-й	180-й
Анамнез и предварительная оценка соответствия критериям включения / исключения	+					
Отмена предыдущей терапии	+					
Назначение лечения		+	+	+	+	+
Объективное обследование: • измерение офисного АД и ЧСС • аускультация и перкуссия сердца, легких • осмотр кожи • пальпация и перкуссия живота	+	+	+	+	+	+
Регистрация объективных жалоб пациента	+	+	+		+	+
ЭКГ-обследование	+					+
Проведение исследования оценки упруго-эластических свойств артерий: • оценка центрального АД • определение СРПВ		+				+
СМАД		+			+	+
Оценка сексуальной функции по анкете МИЭД *		+				+
Лабораторные исследования: • общий анализ крови • общий анализ мочи • биохимическое исследование крови		+	-		-	-
Определение и регистрация побочных реакций		+	+	+	+	+
Контроль режима лечения			+	+	+	+
Оценка эффективности						+
Оценка переносимости						+

**Примечание.** \* Определяли у мужчин. МИЭД – международный индекс эректильной дисфункции.

того, с помощью программного обеспечения рассчитывали суточный индекс (СИ) – процент снижения ночного АД по сравнению с дневным. СМАД проводили в следующем режиме: в дневное время – каждые 15 мин, ночью (с 22:00 до 6:00) – каждые 30 мин. Больные вели обычный образ жизни, выполняя бытовые физические и психоэмоциональные нагрузки [49].

СРПВ и центральное АД регистрировали на аппарате Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралия), соединенном с персональным компьютером, что позволяло проводить анализ пульсовой волны, СРПВэ и СРПВм. Пьезодатчик устанавливали на правой общей сонной артерии, на бедренной артерии и на радиальной артерии правого предплечья под визуальным (на мониторе) и автоматическим контролем качества, который осуществлялся соответствующей программой прибора. Время запаздывания пульсовой волны и скорость распространения

пульсовой волны, центральное АД определяли автоматически с помощью программного обеспечения прибора после ввода величины расстояния между исследуемыми точками, которое измеряли сантиметровой лентой. Для оценки упруго-эластических свойств артерий эластического типа СРПВ регистрировали на сегменте сонная артерия – бедренная артерия, для оценки упруго-эластических свойств артерий мышечного типа – на сегменте сонная артерия – радиальная артерия. Кроме СРПВ, определяли также центральное АД с помощью программного обеспечения прибора на основе АД на плечевой артерии и форме полученной пульсовой волны в восходящей аорте (формула дана производителем и проведена стандартизация при интрааортальном измерении АД).

Биохимические анализы выполняли на автоматическом фотометре Livia (Cormay, Польша) в ННЦ «Институт кардиологии им. акад.

Н.Д. Стражеско». Измеряли уровень креатинина, электролитов (калия и натрия), глюкозы, общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке крови. Клиренс креатинина, отражающий скорость клубочковой фильтрации, рассчитывали по формуле Кокрофта – Голта. Проводили также общие клинические исследования крови и мочи.

Нарушения сексуальной функции выявляли у мужчин с помощью анкеты МИЭД [38]. Оценивали наличие эректильной дисфункции, удовольствие от полового акта, выраженность оргазма, наличие желания (либидо), общее удовлетворение. Нарушения классифицировали как мягкие, мягкие-умеренные, умеренные, тяжелые.

**Методы лечения.** Если пациенты не принимали лекарства на момент скрининга, то в день рандомизации им назначали фиксированную комбинацию валсартана в дозе 100 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (вальсакор-HD, KRKA, Словения). Первый прием лекарств проходил в офисе врача-исследователя. Оценку антигипертензивной эффективности проводили через 1 мес лечения. Если уровень АД через 1 мес лечения был выше чем 140/90 мм рт. ст., то к лечению основным препаратом добавляли амлодипин 5 мг (тенокс, KRKA, Словения), дозу которого увеличивали до 10 мг при неэффективности терапии на 2-м месяце лечения. Если на

3-м месяце лечения уровень АД оставался выше 140/90 мм рт. ст., то к лечению добавляли доксазозин (кардура, Pfizer, США) в суточной дозе 2–4 мг. Схема лечения представлена на рис. 1.

Если пациент до включения в исследование получал антигипертензивные препараты, то рандомизации предшествовал период отмены, который составлял 7 дней. В конце периода отмены оценивали повторно критерии включения в исследование. Если пациент отвечал критериям включения и не имел критериев исключения, то его рандомизировали по приведенной выше схеме.

Сопутствующее лечение включало модификацию образа жизни, прием статинов и ацетилсалициловой кислоты.

Статистическую обработку результатов проводили после создания баз данных в системах Microsoft Excel. Средние показатели обследованных определяли с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel. Все другие статистические расчеты проводили с помощью программы SPSS 13.0. Сравнение динамики показателей на этапах лечения проводили с помощью парного двухвыборочного t-теста для средних.

## Результаты и их обсуждение

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 2. Средний

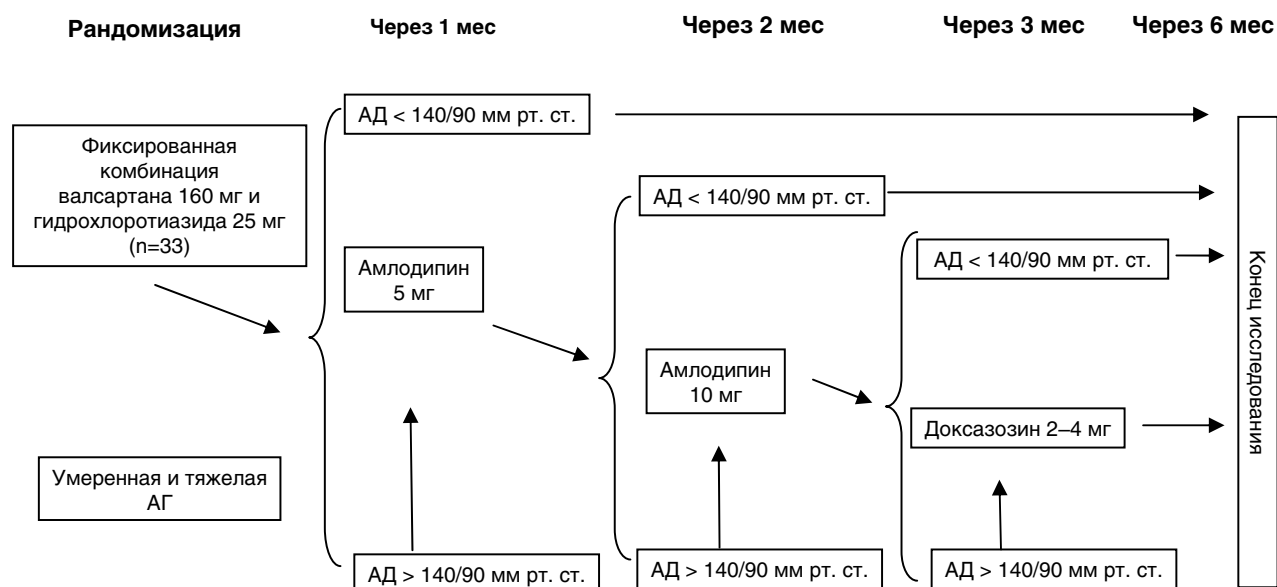


Рис. 1. Схема назначения лечения.

Таблиця 2

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов (n=33)

Показатель	Частота выявления
Женщины	12 (36,4 %)
Мужчины	21 (63,6 %)
Лечили АГ ранее	14 (42,4 %)
Принимали ранее ингибиторы АПФ	10 (30,3 %)
Принимали $\beta$ -адреноблокаторы	4 (12,1 %)
Принимали диуретики	3 (9,1 %)
	<b>Величина показателя (M<math>\pm</math>m)</b>
Возраст, годы	53,7 $\pm$ 2,3
САД на момент рандомизации, мм рт. ст.	167,3 $\pm$ 3,5
ДАД на момент рандомизации, мм рт. ст.	90,3 $\pm$ 2,3
ЧСС в 1 мин	73,1 $\pm$ 1,8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,30 $\pm$ 0,99

возраст составил (53,7 $\pm$ 2,3) года, мужчин было 63,6 %, средний уровень АД соответствовал критериям включения, большинство больных имели избыточную массу тела или ожирение. Ранее лечилось только 42,4 % пациентов. Большинство из них чаще принимали ингибиторы АПФ.

**Эффективность терапии по данным офисного измерения АД.** Динамика офисного АД и ЧСС представлена на рис. 2. Уже через 1 мес приема назначенной комбинации наблюдали достоверное снижение офисных САД и ДАД – с (167,3 $\pm$ 3,5)/(90,3 $\pm$ 2,3) до (145,2 $\pm$ 1,6)/(81,5 $\pm$ 1,6) мм рт. ст. Через 2, 3 и 6 мес лечения эти показатели составили соответственно (135,2 $\pm$ 1,6)/(81,5 $\pm$ 1,6), (133,6 $\pm$ 1,4)/(80,6 $\pm$ 1,3) и

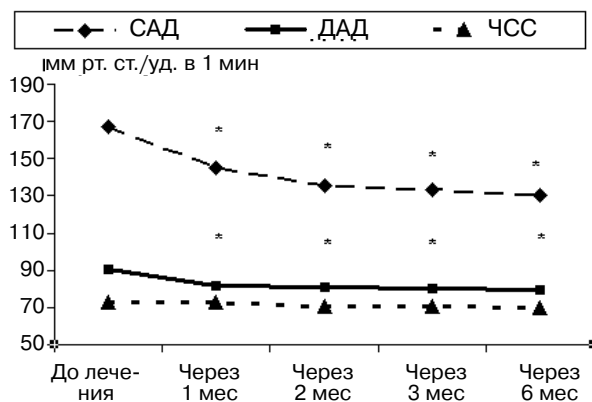


Рис. 2. Динамика офисных уровней САД, ДАД и ЧСС на фоне лечения. \* Достоверно по сравнению с показателем до лечения.

(130,3 $\pm$ 1,1)/(79,3 $\pm$ 1,2) мм рт. ст. Через 6 мес терапии офисное АД в среднем снизилось на (37,2 $\pm$ 0,9)/(11,4 $\pm$ 1,1) мм рт. ст. Причем достоверное снижение происходило уже на первом месяце приема препарата. Целевое офисное АД было достигнуто у всех включенных в исследование пациентов. Дополнительно амлодипин в дозе 5 и 10 мг назначали соответственно 13 (39,4 %) и 9 (27,3 %) больным. Офисная ЧСС достоверно не изменилась.

По официальной информации [53], комбинация валсартана и гидрохлоротиазида приводит к достижению целевого АД у более 80 % пациентов и снижает офисный САД/ДАД в среднем на 14–21/8–11 мм рт. ст. в зависимости от доз. В нашем исследовании эти показатели были несколько больше – 100 % достижения целевого офисного АД и снижение САД на 37,2 мм рт. ст. Большую эффективность фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг можно объяснить тем, что к лечению у более чем трети больных добавляли амлодипин. На этапе 1 месяц, когда амлодипин еще не назначали, среднее снижение САД составило (22,1 $\pm$ 1,4) мм рт. ст., что соответствует данным литературы.

Таким образом, назначенное лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг было эффективным по снижению офисного АД у пациентов с умеренной и тяжелой АГ.

**Эффективность по данным СМАД.** Динамика суточных показателей АД и ЧСС представлена в табл. 3. Суточное АД достоверно снизилось уже через 3 мес, и эффект сохранялся через 6 мес лечения. В общем, среднее снижение суточного АД составило (17,8 $\pm$ 1,2)/(12,7 $\pm$ 1,3), дневного – (18,1 $\pm$ 1,1)/(15,3 $\pm$ 1,2) и ночного – (19,1 $\pm$ 1,1)/(11,2 $\pm$ 1,1) мм рт. ст. По данным СМАД, суточная ЧСС достоверно не изменилась. Целевое среднесуточное АД было достигнуто у 21 (63,6 %) пациента через 3 мес лечения и у 27 (81,8 %) – через 6 мес. Эффективность терапии по данным СМАД была несколько ниже, чем по данным офисного измерения, что сопоставимо с данными литературы, согласно которым частота достижения целевого АД по данным офисного измерения всегда ниже, чем при СМАД, ведь офисное измерение – это лишь часть, которая характеризует повышенное в течение суток АД [49].

Таблиця 3  
Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до лечения (n=33)	через 3 мес (n=32)	через 6 мес (n=32)
САДсут, мм рт. ст.	142,2±2,5	126,1±2,1*	124,3±1,6*
ДАДсут, мм рт. ст.	83,8±1,8	71,0±1,6*	71,1±2,0*
ЧССсут в 1 мин	72,1±2,0	73,7±1,5	73,4±1,2*
САДмакс., мм рт. ст.	179,5±3,5	159,3±2,7*	154,9±2,3*
ДАДмакс., мм рт. ст.	107,7±4,3	92,3±2,2*	90,2±1,6*
ПАДсут, мм рт. ст.	58,2±2,9	55,1±2,8	53,8±1,4
СИ САД, %	8,3±3,5	10,1±0,9	10,0±0,9
СИ ДАД, %	10,3±8,6	9,5±0,8	9,2±0,9
ИВ САД, %	62,9±4,3	28,7±4,2*	24,1±3,2*
ИВ ДАД, %	39,9±5,3	11,5±3,4*	9,2±2,4*
ИП САД, мм рт. ст. · ч	315,6±51,3	83,3±17,1*	66,0±13,0*
ИП ДАД, мм рт. ст. · ч	110,4±22,7	18,1±5,9*	13,4±4,2*
САДд, мм рт. ст.	147,0±2,5	129,9±1,9*	128,9±1,6*
ДАДд, мм рт. ст.	87,9±2,0	72,4±1,3*	72,6±1,9*
ЧССд в 1 мин	80,2±4,4	77,3±1,6	77,5±1,4
Вариабельность САДд, мм рт. ст.	13,9±0,5	13,2±0,5	12,9±0,4
Вариабельность ДАДд, мм рт. ст.	10,1±0,4	8,5±0,4**	8,4±0,4**
ИВ САДд, %	57,7±5,0	25,1±4,3*	22,8±3,8*
ИВ ДАДд, %	41,8±5,5	8,2±2,5*	6,9±1,9*
САДн, мм рт. ст.	133,9±3,1	116,7±2,2*	114,9±1,7*
ДАДн, мм рт. ст.	76,6±2,0	66,0±2,0*	65,6±1,5*
ЧССн в 1 мин	65,1±2,8	64,2±2,0	65,0±1,9
ПАДн, мм рт. ст.	57,4±2,1	50,70±0,97**	50,70±0,77**
Вариабельность САДн, мм рт. ст.	12,3±0,7	11,2±0,46	10,90±0,45
Вариабельность ДАДн, мм рт. ст.	9,5±0,6	8,2±0,42	8,3±0,4
ИВ САДн, %	69,6±5,1	33,5±5,1*	28,8±3,9*
ИВ ДАДн, %	71,5±3,6	15,1±5,0*	10,8±3,4*

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: \* –  $P < 0,001$ ; \*\* –  $P < 0,01$ . ПАД – пульсовое АД.

Положительное влияние терапии на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлортиазида 25 мг подтверждается динамикой других показателей СМАД (см. табл. 3). Так, достоверно снизились максимальные уровни САД и ДАД, ИВ для суточного, дневного и ночного САД и ДАД, ИП для суточного САД и ДАД.

Кроме того, достоверно уменьшилась вариабельность дневного ДАД, что в дальнейшем может иметь положительное прогностическое значение, ведь известно, что повышенная вариабельность ассоциируется с увеличением частоты возникновения неблагоприятных событий [49]. Достоверное уменьшение ночного ПАД может косвенно свидетельствовать об улучшении упруго-эластических свойств аорты.

**Влияние назначенного лечения на центральное АД и жесткость артерий.** В начале исследования центральное САД было значительно меньше уровня офисного САД (табл. 4), что подтверждает данные литературы о существовании разницы (от 1 до 33 мм рт. ст.) между уровнем САД, который был измерен на плечевой артерии и в аорте [33, 40]. Как указывалось выше, у молодых людей уровень периферического АД может быть повышенным, в то время как уровень центрального САД – нормальным [50]. Это может привести к гипердиагностике АГ и повлиять на выбор профессии или дальнейшую карьеру этих молодых людей. В норме уровень центрального САД составляет 120–125 мм рт. ст. [19, 50, 51]. У наших больных он был значительно выше – (135,4±4,5) мм рт. ст.

У всех больных, включенных в исследование, наблюдали достоверное снижение цСАД, которое в среднем составило (11,4±1,1) мм рт. ст. Кроме того, достоверно уменьшилась СРПВэ, что, с одной стороны, могло быть следствием эффективного лечения АД (уменьшение АД должно уменьшить давление растяжения и тем самым уменьшить СРПВ), с другой – положительным влиянием именно БРА на эластичные свойства артерий, что ранее было продемонстрировано в ряде зарубежных исследований [9, 14, 16, 17, 22, 29, 36, 39, 45]. Как указывалось выше, терапия способствовала уменьшению ночного ПАД, что также подтверждает положительное влияние фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлортиазида 25 мг именно на жесткость артерий. Индекс прироста достоверно не изменился, но наблюдали тенденцию к его уменьшению.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлортиазида 25 мг способствовало достоверному снижению центрального САД и улучшению упруго-эластических свойств артерий эластического типа.

Таблиця 4

Динамика центрального САД, індекса прироста і швидкості розповсюдження пульсової волни на фоні назначеного лічення

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лічення (n=33)	через 6 мес (n=32)
Центральное САД, мм рт. ст.	135,4±4,5	124,3±2,1*
Індекс прироста, %	27,2±5,2	19,4±1,98
СРПВэ, м/с	13,2±0,5	11,8±0,4*
СРПВм, м/с	10,0±0,5	9,3±0,25

**Примечание.** \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лічення (P=0,05).

**Влияние назначенного лічення на биохимические показатели.** Под влиянием назначенной терапии достоверных изменений большинства изучаемых показателей не отмечено (табл. 4). Только уровень калия достоверно повысился через 3 мес лічення, но через 6 мес уменьшился и достоверно не отличался от уровня в начале лічення. Достоверно уменьшился уровень общего ХС, ведь большинству больных с дислипидемией были назначены статины.

Таким образом, лічення на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг было метаболически нейтральным.

**Влияние фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида на сексуальную функцию.** Оценивали только у мужчин с помощью анкеты МИЭД [38]. Определяли наличие эректильной дисфункции, удовольствие от полового акта, выраженность оргазма, наличие желаний (либидо), общее удовлетворение по соответствующим шкалам. В зависимости от набранных баллов пациентов распределяли на группы. Считали, что эректильная дисфункция (ЭД) отсутствует при величине показателя соответствующей шкалы 25 баллов и больше. При величине 19–24 баллов регистрировали мягкую ЭД, при 13–18 баллов – умеренно мягкую, при 7–12 баллов – умеренную ЭД и 0–6 баллов – тяжелую ЭД. Степень удовлетворения от полового акта оценивали по 15-балльной шкале: 13–15 – нет нарушений, 10–12 – мягкое снижение удовольствия, 7–9 – мягкое-умеренное, 4–6 – умеренное, 0–3 – значительное. Нарушение оргазма характеризовали по 10-балльной шкале: 9–10 баллов – нет нарушений, 7–8 баллов – мягкое нарушение оргазма, 5–6 баллов – мягкое-умеренное, 3–4 балла – умеренное,

0–2 балла – тяжелое. Общее удовольствие и нарушение либидо оценивали по 10-балльной шкале, аналогично оценке нарушений оргазма. Средний возраст мужчин составил (49,1±2,8) года, ИМТ – (28,9±1,3) кг/м<sup>2</sup>, уровень САД – (167,8±3,5) мм рт. ст., уровень ДАД – (92,1±2,9) мм рт. ст.

Динамика показателей сексуальной дисфункции на фоні лічення представлена в табл. 6. В начале исследования наблюдали значительное снижение количества баллов по всем шкалам, что свидетельствует о выраженных нарушениях сексуальной функции у мужчин с умеренной и тяжелой АГ. Особенно проявлялись такие нарушения, как снижение удовлетворения от полового акта, оргазма, общего удовлетворения и либидо. Количество баллов по данным шкалам было почти в 2 раза меньше нормальных показателей.

Нарушение эректильной функции встречалось у 61,8 % обследованных, что соответствует данным литературы – от 15 до 74 % при наличии АГ [3, 21]. Более частое выявление ЭД при АГ имеет несколько причин. Во-первых, АД способствует более быстрому развитию атеросклероза, гипертрофии гладкомышечных клеток кавернозных тел, увеличению содержания коллагена в экстрацеллюлярном матриксе и уменьшению притока крови к половому члену. Кроме того, АГ негативно влияет на расслабление гладкомышечных клеток в ответ на высвобождение оксида азота [42, 43, 46]. При АГ часто наблюдают повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы, а ангиотензин направлено способствует сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел и окончанию эрекции [20]. На фоні АГ часто изменяется активность химаза, снижается уровень тестостерона и брадикинина, повышается уровень эндотелина-1. Все эти факторы играют роль в патогенезе ЭД.

Во-вторых, кроме структурных изменений артерий, метаболизма и гормонального фона, при АГ следует учитывать и другие факторы. Так АГ чаще диагностируют в более позднем возрасте, когда ЭД может возникать и без АГ, и когда имеются сопутствующие состояния (например сахарный диабет), которые сами по себе способствуют возникновению ЭД. Препараты для лічення АГ могут вызывать ЭД (чаще диуретики и препараты центрального действия, β-адреноблокаторы), в том числе за счет снижения системного АД (у пожилых людей любое



Таблиця 5  
Динамика біохімічних показателів, які вивчали на фоні призначеного лікування

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	до лікування (n=33)	через 3 міс (n=32)	через 6 міс (n=32)
Креатинин, мкмоль/л	89,9±3,6	85,6±5,0	87,2±6,9
Кліренс креатиніна, мл/мін	107,9±15,6	110,1±17,9	108,0±18,8
Аланинамінотрансфераза, Ед/л	37,6±3,0	34,0±6,5	29,4±2,3
Аспаратамінотрансфераза, Ед/л	30,5±2,6	32,5±6,5	27,2±2,1
Калій, ммоль/л	4,30±0,08	5,10±0,05*	4,40±0,06
Натрій, ммоль/л	142,90±0,64	137,5±2,5	145,1±1,5
Глюкоза, ммоль/л	5,60±0,29	5,9±1,9	5,30±0,23
Общий ХС, ммоль/л	5,80±0,31	5,6±0,8	4,70±0,43**
ТГ, ммоль/л	2,20±0,28	1,74±0,94	1,60±0,42
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,06	1,40±0,05	1,27±1,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,60±0,73	3,40±0,43	3,00±0,59

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: \* – P<0,001, \*\* – P<0,05.

снижение АД может приводить к снижению притока крови к половому члену). При этом большое значение имеет информированность пациента о наличии заболевания и возможных побочных эффектах препарата. Часто именно знание пациента о возникновении ЭД становится причиной сексуальных расстройств, в основе которых лежит психологическая проблема.

В нашем исследовании под влиянием лечения на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг достоверно уменьшалась только ЭД и повышалось общее удовлетворение, однако средние значения этих показателей не достигли нормальных величин (см. табл. 6). Распределение больных в зависимости от степени ЭД на этапах лечения представлены на рис. 3.

На фоне назначенного антигипертензивного лечения фиксированной комбинацией валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг наблюдали улучшение эректильной функции – на 25 % увеличилась доля пациентов без ЭД или с мягкой ЭД. В основном это происходило за счет уменьшения количества больных с мягкой-умеренной или умеренной ЭД – на 20 %. Доля пациентов с тяжелой ЭД не изменилась по сравнению с таковой в начале исследования. Вероятно, при такой степени нарушения нужно применять дополнительные специальные методы лечения ЭД [4].

Первые данные о положительном влиянии БРА на сексуальную функцию появились в 2001 г., когда были опубликованы результаты исследования С. Listerri и соавторов, в котором

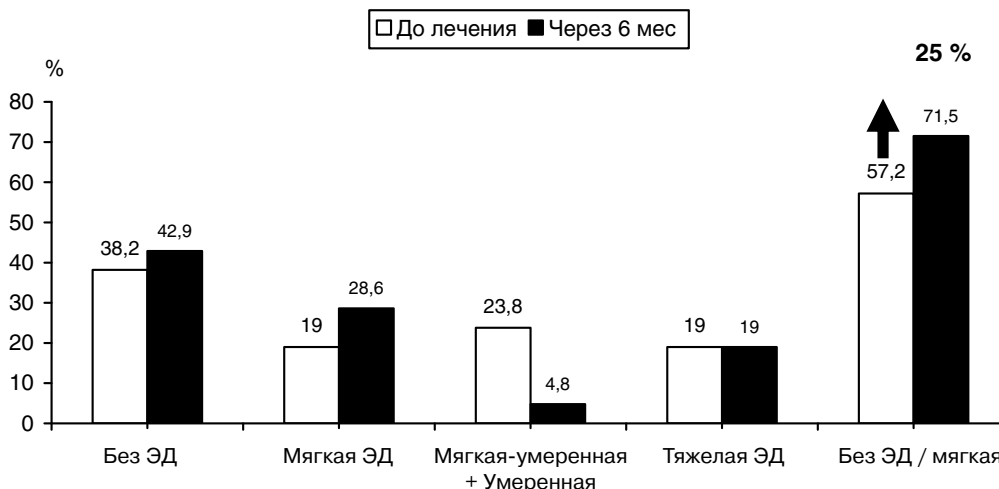


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от нарушения эректильной функции на этапах лечения.

Таблиця 6

Показатели сексуальной дисфункции у мужчин, которые были включены в исследование

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения (n=21)	через 6 мес (n=21)
Эректильная функция, баллы	18,47±0,80	20,8±0,9*
Удовольствие от полового акта, баллы	7,9±1,1	8,2±1,1
Оргазм, баллы	6,04±0,80	6,09±0,81
Либи́до, баллы	5,80±0,39	6,0±0,4
Общее удовольствие, баллы	6,30±0,46	7,30±0,44**

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения: \* –  $P=0,022$ , \*\* –  $P=0,01$ .

наблюдали 82 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет с АГ [24]. Им назначали лосартан в дозе 50–100 мг/сут. На фоне лечения наблюдали увеличение доли пациентов, которые имели полное сексуальное удовлетворение, увеличивалась частота сексуальной активности и общее качество жизни. В конце наблюдения 11,8 % мужчин отметили улучшение сексуальной функции.

В нашем исследовании лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг приводило к улучшению эректильной функции и общего удовлетворения у 5 (23,8 %) мужчин. Следует отметить, что валсартан – это БРА, положительное влияние которого на сексуальную функцию мужчин и женщин было доказано во многих достаточно масштабных исследованиях. Так, наблюдение за 3502 пациентами с АГ (75 % исходно имели ЭД) в возрасте в среднем 55,8 года продемонстрировало, что лечение валсартаном способствовало улучшению всех показателей, характеризующих сексуальную функцию, независимо от предшествующего лечения [10]. Доля лиц, у которых наблюдали улучшение эректильной функции, была несколько большей, чем в нашем исследовании, – 39,9 по сравнению с 23,8 %. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании больные имели более тяжелую степень заболевания (включали только пациентов с умеренной и тяжелой АГ, у 42,8 % из которых степень ЭД была тяжелой или умеренной), и с малой выборкой наших больных.

Механизмы положительного влияния сартанов на сексуальную функцию до конца не изучены, также остается невыясненным, достоверно ли сартаны обладают таким эффектом. Так, в исследовании ONTARGET сравнивали влияние

ингибитора АПФ рамиприла и БРА телмисартана на ЭД и не обнаружили существенных различий, как и между телмисартаном и плацебо в исследовании TRANSCEND [6]. Возможно, это было связано с тем, что в данные исследования включали только пациентов с высоким риском и состояниями, которые приводят к значительному нарушению эректильной функции. У таких тяжелых больных, возможно, неспецифическая по поводу эректильной функции терапия не может привести к значительному положительному эффекту. В нашем исследовании также не наблюдали улучшения эректильной функции у мужчин с тяжелой степенью ее нарушения.

Считают, что положительное влияние сартанов связано с несколькими факторами. Во-первых, БРА уменьшают влияние ангиотензина II. Во-вторых, некоторые метаболиты ангиотензина II (возможно, ангиотензин IV) являются агонистами центральной допаминэргической системы, которая играет важную роль в сексуальном поведении. В-третьих, возможно, сартаны влияют на уровень тестостерона. Так, в исследовании R. Fogari и соавторов на фоне лечения валсартаном наблюдали тенденцию к увеличению половой активности и увеличению уровня тестостерона [11]. В то же время, терапия атенололом сопровождалась достоверным снижением уровня тестостерона и частоты половых актов. В-четвертых, БРА улучшают качество жизни и настроение и не имеют в инструкции указаний на побочную реакцию – ЭД.

Таким образом, комбинированная терапия на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг улучшала эректильную функцию и общее удовлетворение у мужчин с неосложненной умеренной и тяжелой АГ.

**Оценка переносимости.** Назначенное лечение хорошо переносилось больными. Побочные реакции в виде головных болей были отмечены на первом месяце лечения у 3 (9,1 %) пациентов, не требовали отмены препарата и исчезли при дальнейшем лечении. На третьем месяце лечения еще у 3 (9,1 %) лиц наблюдали побочные реакции: у одного больного сердцебиение и у 2 пациенток периферические отеки, которые скорее были связаны с дополнительным назначением амлодипина этим пациентам. Однако ни один из побочных эффектов не привел к отмене назначенного лечения. Отеки на голенях были незначительными, а эффектив-

ность снижения АД – высокой, что дало основания для продолжения терапии. Таким образом, частота побочных реакций составила 18,2 %.

Таким образом, лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг хорошо переносилось больными в течение 6 месяцев.

**Оценка приверженности к лечению.** Приверженность больных к лечению определяли с помощью вычисления индекса на основе расчета количества таблеток, которые были выданы (пациент обеспечивался лекарствами на 4 недели), количества таблеток, которые пациент вернул и количества дней, которые пациент должен был принимать лекарства:

$$\text{Приверженность} = \frac{\text{Количество выданных таблеток} - \text{количество возвращенных таблеток}}{\text{Количество дней, в течение которых пациент должен был принимать таблетки}} \times 100 \%$$

Приверженность > 80 % считали высокой, 60–80 % – умеренной и < 60 % – низкой. Оценивали только для фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг.

Оказалось, что большинство больных (31 (96,9 %) из 32 пациентов, которые закончили исследование) имели высокую и умеренную приверженность. Это можно объяснить, во-первых, удобным режимом лечения – один раз в сутки, во-вторых, лекарства выдавали пациентам бесплатно, что в определенной степени увеличивало вероятность того, что они будут правильно принимать препарат, в-третьих, пациенты были участниками исследования, и врачи были заинтересованы в получении результата, а потому жестко контролировали выполнение своих рекомендаций; в-четвертых, БРА – это сам по себе класс препаратов, который характеризуется высокой приверженностью больных. Такая высокая приверженность к приему фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг увеличивала вероятность того, что пациенты будут продолжать принимать лекарства и после окончания участия в исследовании, что, в свою очередь, обеспечит контроль АД и в дальнейшем, а не только на протяжении 6 мес лечения.

Таким образом, комбинированное лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг эффек-

тивно снижало офисное, суточное и центральное АД, сопровождалось уменьшением жесткости артерий и улучшением сексуальной функции у мужчин, существенно не влияло на показатели углеводного и липидного обменов, хорошо переносилось и характеризовалось высокой приверженностью больных с умеренной и тяжелой неосложненной АГ.

## Выводы

1. Комбинированное лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг эффективно снижало офисное артериальное давление с (167,3±3,5)/(90,3±2,3) до (130,3±1,1)/(79,3±1,2) мм рт. ст., приводя к достижению целевого офисного артериального давления у 60,6 % больных на первом месяце лечения и у 100 % – при добавлении амлодипина.

2. На фоне назначенной терапии среднее снижение среднесуточного артериального давления составило (17,8±1,2)/(12,7±1,3), дневного – (18,1±1,1)/(15,3±1,2), ночного – (19,1±1,1)/(11,2±1,1) мм рт. ст. Целевой среднесуточный уровень артериального давления был достигнут у 81,8 % больных (в том числе и в комбинации с амлодипином).

3. Антигипертензивная эффективность назначенной терапии (на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг) подтверждалась достоверным и значительным снижением индексов нагрузки времени и площади, вариабельности дневного диастолического артериального давления.

4. Лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг способствовало достоверному снижению центрального систолического артериального давления с (135,4±4,5) до (124,3±2,1) мм рт. ст. и улучшению упруго-эластических свойств артерий эластического типа, что проявлялось достоверным уменьшением скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа и ночного пульсового артериального давления.

5. Не наблюдали негативного влияния комбинированной антигипертензивной терапии на уровень электролитов, глюкозы и липидов.

6. Комбинированное лечение на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг способствовало

улучшению эректильной функции и общего удовлетворения у 23,8 % мужчин.

7. Назначенная терапия на основе фиксированной комбинации валсартана 160 мг и гидрохлоротиазида 25 мг хорошо переносилась больными, приводя к возникновению мягких побочных реакций, которые не требовали отмены препаратов, лишь у 18,2 % (9,1 % без добавления амлодипина) больных, и характеризовалась высокой приверженностью.

## Литература

1. Радченко А.Д., Михеева Е.В., Сиренко Ю.М. и др. Эффективность лечения на основе препарата Лористы-ВС – лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг – по сравнению с комбинацией бисопролол 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг у пациентов с умеренной и тяжелой АГ: исследование ЭЛИЗА (результаты 6-месячного наблюдения) // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6. – С. 23–35.
2. Радченко А.Д., Михеева Е.В., Кушнир С.М., Сиренко Ю.М. Сравнение влияния двух комбинаций (препарат Лористы-ВС и бисопролол + гидрохлортиазид) на упруго-эластические свойства артерий и центральный АД у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией: результаты исследования ЭЛИЗА // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 2. – С. 7–29.
3. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть I // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2. – С. 134–147.
4. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть II // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 3. – С. 125–137.
5. Сиренко Ю.М. Артериальная гипертензия: Пособие для врачей. – М.: Морион, 2002. – 201 с.
6. Böhm M., Baumhäkel M., Teo K. et al. 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. – Vol. 121. – P. 1439–1446.
7. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al., for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination the EXPLOR Study // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1314–1322.
8. Dart A., Cameron J., Gatzka C. et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the second australian national blood pressure trial // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 1242–1247.
9. Dhakam Z., McEniery C., Yasmin A. et al. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity atenolol and eprosartan: differential effects on Central Blood Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity (CAVI) // Amer. J. Hypertension. – 2006. – Vol. 19. – P. 214–219.
10. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // Blood Pressure. – 2003. – Vol. 12 (Suppl. 2). – P. 29–34.
11. 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. – Vol. 58. – P. 177–180.
12. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women // Amer. J. Hypertension. – 2004. – Vol. 17. – P. 77–81.
13. Giovanni Corrao G., Federica Nicotra F., Andrea Parodi A. et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. 566–572.
14. Gómez-Marcos M., Recio-Rodríguez J., Rodríguez-Sánchez E. et al. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol // BMC Public Health. – 2010. – Vol. 10. – P. 143.
15. Guido Grass G., Quarti-Trevano F., Mancina G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2008. – Vol. 9. – P. 66–74.
16. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 551–556.
17. Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y. et al. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients // Amer. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 45. – P. 866–874.
18. Ishimitsu T., Kameda T., Akash A. et al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases // Hypertension Research. – 2005. – Vol. 28. – P. 865–870.
19. Karamanoglu M., O'Rourke M.F., Avolio A.P., Kelly R.P. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14. – P. 160–167.
20. 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. – Vol. 157. – P. 1920–1925.
21. Kostis J., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // Amer. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 313–321.
22. Labat C., Lacolley P., Lajemi M. et al. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 439–443.
23. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
24. Lliesterri J.L., Lozano J.V., Vicente J. et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan // Amer. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321. – P. 336–341.
25. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 92–99.
26. Mackenzie I., McEniery C., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 409–413.
27. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // Expert. Rev. Cardiovas. Ther. – 2003. – Vol. 1. – P. 65–78.
28. Manisty C., Zambanini A., Parker K. et al., on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine-versus atenolol-based regimens on central blood pressure an anglo-scandinavian cardiac outcome trial substudy // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 724–730.
29. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 716–723.
30. McEniery C., McDonnell Y., Munnelly M. et al., on Behalf of the anglo-cardiff collaborative trial investigators central pres-

- sure: variability and impact of cardiovascular risk factors the anglo-cardiff collaborative trial II // Hypertension.– 2008.– Vol. 51.– P. 1476–1482.
31. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // Am. J. Hypertens. – 2004.– Vol. 17.– P. 118–123.
32. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. et al. Investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach // J. Hypertens.– 2004.– N 22.– P. 2379–2386.
33. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // J. Hum. Hypertens.– 2005.– Vol. 19.– P. 251–253.
34. Nichols W., O'Rourke M., McDonald's Blood Flow in Arteries: theoretical, experimental and clinical principles.– V ed.– London, United Kingdom: Hodder Arnold, 2005.– P. 166–267.
35. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G. et al. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: rax in regression of arterial the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) Study // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53.– P. 445–451.
36. Rehman A., Ismail S., Naing L. et al. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among malay hypertensive subjects with a known genetic profile // Amer. J. Hypertens.– 2007.– Vol. 20.– P. 184–189.
37. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2009.– Vol. 54.– P. 1730–1734.
38. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF) a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // Urology.– 1997.– Vol. 49.– P. 822–830.
39. Safar M., Protogerou A., Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade // Hypertension.– 2009.– Vol. 54.– P. 704–706.
40. Sharman J.E., Stowasser M., Fassett R.G. et al. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // J. Hum. Hypertens.– 2008.– Vol. 22.– P. 838–844.
41. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // Circulation.– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225.
42. Toblli J.E., Stella I., Inserra F. et al. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats // Am. J. Hypertens.– 2000.– Vol. 13.– P. 686–692.
43. Toblli J.E., Stella I., Mazza O.N. et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control // Am. J. Hypertens.– 2004.– Vol. 17.– P. 516–522.
44. Tsang T.S., Verzosa G.C., Barnes M.E. et al. Abstract 3163: central pulse pressure as a robust predictor of first atrial fibrillation: Study of Atrial Fibrillation In High Risk Elderly (SAFFIHRE) // Circulation.– 2008.– Vol. 118.– P. 1106.
45. Uehara G., Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index // J. Int. Med. Res.– 2008.– Vol. 36.– P. 1094–1102.
46. Ushiyama M., Morita T., Kuramochi T. et al. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide // Hypertens. Res.– 2004.– Vol. 27.– P. 253–261.
47. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials // Am. J. Med.– 2009.– Vol. 122.– P. 290–300.
48. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical values in the VALUE trial // Lancet.– 2004.– Vol. 363.– P. 2047–2049.
49. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular medicine and therapeutics.– New Jersey: Humana Press, 2001.– 308 p.
50. Wilkinson I., Franklin S., Hall I. et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects // Hypertens.– 2001.– Vol. 38.– P. 1461–1466.
51. Wilkinson I., Ian R. Hall I., MacCallum H. et al. Pulse-wave analysis clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2002.– Vol. 22.– P. 147–152.
52. Williams B., Lacy P., for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54.– P. 705–713.

Поступила 4.10.2012 г.

## Efficiency of the fixed dose combination with valsartan and hydrochlorothiazide in moderate or severe hypertensive patients: results of the 6-months study

A.D. Radchenko, Ye.A. Torbas, A.S. Dobrokhod, Yu.N. Sirenko, S.A. Polishchuk

*The aim of the study was to evaluate the influence of fixed-dose antihypertensive combination on office, ambulatory and central blood pressure (BP), arterial stiffness, as well as sexual function. There were included 33 patients with moderate and severe arterial hypertension (mean systolic/diastolic blood pressure (SBP/DBP) 167.3±0.8/90.3±0.9 mmHg). We studied body mass index, office and 24-hours ambulatory blood pressure, pulse wave velocity (a. carotis – a. femoralis (PWVe) and a. radialis), performed noninvasive central SBP measurements and pulse wave analysis, laboratory analysis and ECG in all patients. In men the sexual dysfunction was evaluated by international index of erectile function (IIEF) multidimensional scale. Patients were administered fixed combination of valsartan and hydrochlorothiazide 160/25 mg. If target blood pressure was not achieved at 1 month, amlodipine (up-titrated to 10 mg) was added. Therapy decreased office systolic (SBP)/diastolic (DBP) from 167.3±3.5/90.3±2.3 to 130.3±1.1/79.3±1.2 mm Hg. The target office BP was achieved in 60,6 % at 1 month of treatment and in 100 % at the end of study. Central SBP decreased from 135.4±4.5 to 124.3±2.1 mm Hg and arterial stiffness improved. Therapy was metabolic neutral, improved erectile function and total satisfaction in 23.8 % patients, was safe and associated with high patient compliance.*