

Влияние лечения на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида и свободной комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом на артериальное давление, упруго-эластические свойства артерий и сексуальную дисфункцию

А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, А.С. Доброход, Л.А. Муштенко, Е.А. Сницаренко

ГУ «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

В последнее время в лечении артериальной гипертензии (АГ) несколько сместились акценты на более широкое использование комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) как стартовой. Так, согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии 2013 г., лечение больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений следует начинать с комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП) [5]. Американские рекомендации говорят, что у пациентов с АГ 2-й и 3-й степени также необходимо применять стартовую комбинированную терапию, преимущественно основанную на тиазидном диуретике [9]. Согласно украинским стандартам лечения АГ 2012 г., не менее 50–75 % больных АГ нуждаются в назначении комбинированного лечения [1], и комбинированную терапию следует назначать как стартовую всем пациентам с уровнем артериального давления (АД) > 160/100 мм рт. ст. или с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Если больной не относится к данным категориям, то можно начинать лечение как с монотерапии, так и с комбинации двух препаратов (предпочтительно в низких дозах и лучше с фиксированных). Многие страны, в которых за последние годы значительно улуч-

шился контроль АД, пошли именно по пути более частого использования комбинированной терапии как стартовой. Так, во Франции, стране с наибольшей частотой достижения целевого АД в Европе, комбинированную АГТ получают 26,7 % пациентов [15]. В США более чем в 1,5 раза увеличилось количество назначений комбинированной АГТ больным с впервые диагностированной АГ в 2007 г. по сравнению с 2005 г. [8].

Такая популярность назначения обусловлена появлением результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших преимущества комбинированной терапии перед монотерапией как стартовой. По данным исследования, включавшего более 200 тыс. пациентов с АГ, назначение стартовой комбинированной АГТ сопровождалось меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение стартовой монотерапии [14]. Как правило, комбинированная АГТ позволяет достичь снижения АД до целевого уровня у 2/3 больных. Таким образом, сокращается время подбора эффективной терапии, а, как известно из исследования VALUE, чем раньше снижается АД, тем лучше прогноз у пациентов с АГ [51]. Кроме того, уменьшается количество

изменений АГТ, что способствует улучшению приверженности больного к лечению, и потенцируется действие одного препарата другим (увеличивается как степень снижения, так и длительность эффекта). По данным метаанализа эффективность комбинированной АГТ в 5 раз больше, чем монотерапии [50]. При этом 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 [35].

В настоящее время для двойной комбинации рекомендуют 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 являются БРА и диуретик. В большинстве клинических исследований, в которых были продемонстрированы защитные сердечно-сосудистые свойства БРА, как минимум у 2/3 пациентов, включенных в исследование, применяли именно такую комбинацию. Среди БРА одним из самых исследованных и, соответственно, имеющих наиболее широкие показания к назначению (инфаркт миокарда с сердечной недостаточностью или систолической дисфункцией левого желудочка (исследование VALIANT), АГ (исследования VALUE, KYOTO HEART STUDY, JIKEI HEART STUDY), диабетическая нефропатия (исследование MARVAL), сердечная недостаточность (исследование Val-HeFT)) является валсартан. Существуют также исследования, в которых показано, что валсартан улучшает качество жизни пациентов и, в частности, эректильную функцию у мужчин и сексуальную функцию у женщин с АГ [12, 13].

Известно, что центральное АД имеет большее прогностическое значение, чем АД, измеренное на плечевой артерии (ПА) [25, 33, 40, 44, 47, 56]. В связи с тем, что уровень систолического АД (САД) частично зависит от отражения пульсовой волны [37], он может быть разным в разных местах артериального дерева. Центральное САД может отличаться от САД, которое было измерено на ПА. Эта разница может составлять от 1 до 33 мм рт. ст. [36, 43]. При этом из-за суммирования (в литературе –

амплификации) у молодых и высоких людей уровень периферического САД может быть выше нормы, тогда как центральное САД может быть нормальным [53]. 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 ПА под влиянием терапии может не совпадать со снижением центрального АД. При одинаковом достигнутом уровне АД на ПА центральное САД может значительно отличаться, что приводит к недооценке сердечно-сосудистого риска при сохранении высокого центрального САД.

После результатов исследования STRONG [40], в котором показано, что давление в аорте имеет большее прогностическое значение, чем АД, измеренное на ПА, и ASCOT [33], в котором было показано, что АГП при одинаковом снижении офисного АД могут по-разному влиять на центральное АД и, соответственно, на прогноз, стали очень интенсивно изучаться способности различных классов АГП снижать АД на ПА и в аорте [7, 17, 19, 28–32, 34, 38, 48]. Этому во многом способствовало появление валидной неинвазивной техники. Согласно исследованию T. Morgan и соавторов, антагонисты кальция и диуретики одинаково снижают АД на ПА и в аорте, ингибиторы АПФ в большей степени снижают АД в аорте, а β -адреноблокаторы, наоборот, – на ПА [34]. К сожалению, с БРА таких работ проведено недостаточно, и совсем их мало посвящено сравнению влияния различных комбинаций.

В исследовании REASON показано, что влияние АГТ 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 [28, 38]. 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 центрального САД и нагрузки на сердце. Поэтому уменьшение СРПВ должно ассоциироваться с уменьшением центрального САД.

Таким образом, поиски наиболее эффективной АГТ по влиянию на центральное АД и упруго-эластические свойства артерий являются пер-

спективним направленням сучасної кардіології, яке дозволить розробити підходи к вибору лікування АГ і максимально урахувати індивідуальний ризик пацієнта.

Ціль дослідження – оцінити вплив терапії на основі фіксованої комбінації валсартана і гідрохлоротиазиду на рівень артеріального тиску, виміряного на плечовій артерії, центрального артеріального тиску і жорсткість артерій порівняно з комбінацією бисопролола і гідрохлоротиазиду.

Вибір бисопролола як препарату порівняння об'яснявся кількома факторами. По-перше, він є одним з найбільш селективних β -адреноблокаторів. По відношенню β_1/β_2 -блокуючого дії він поступає тільки небівололу. По-друге, завдяки тривалому періоду напіввиведення (10–12 год) він, як і валсартан, може призначатися один раз на добу. По-третє, серед інших селективних β -адреноблокаторів він є відносно метаболічно нейтральним. Це єдиний β -адреноблокатор, зареєстрований Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (США) у вигляді фіксованої комбінації з гідрохлоротиазидом 6,25 мг для лікування АГ. По-четверте, більшість досліджень, в яких спостерігали недостатню вплив β -адреноблокатора на частоту виникнення серцево-судинних подій, проводили з атенололом, а для інших β -адреноблокаторів даних практично немає. В дослідженні W.J. Zhou і співавторів показано, що бисопролол у більшій ступені, ніж атенолол, знижує центральний АД, що як раз і може призводити до відмінностей у частоті виникнення ускладнень у дальшому [57]. Крім того, у межах нашого спостереження був проведений аналіз впливу терапії на еректильну функцію у чоловіків.

Матеріал і методи

У дослідження включено 60 пацієнтів з помірною і важкою АГ (середній рівень АД – $(167,3 \pm 0,8)/(90,3 \pm 0,9)$ мм рт. ст.). Одна хвороба у дальшому була виключена з дослідження через те, що вона не прийшла на повторне обстеження (на етапах 3 і 6 міс).

Критеріями включення у дослідження були вік від 18 до 75 років, наявність есенци-

альної АГ; рівень офісного САД на момент включення у дослідження > 160 но < 220 мм рт. ст. і діастолічного АД (ДАД) > 90 но < 120 мм рт. ст.; відсутність критеріїв виключення.

Критеріями виключення були: ангіоневротический набряк у анамнезі, гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л), стенокардическе двостороннє ураження судин нирок, гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічесеская аритмія, желудочкова або наджелудочкова тахікардія, синусова тахікардія (частота скорочень серця (ЧСС) більше 100 в 1 хв), порушення атриовентрикулярної провідності (збільшення інтервалу PQ ≥ 20 мс), або синусова брадикардія (≤ 50 скорочень в 1 хв), або синдром слабкості синусового вузла, наявність пороку серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, вторична АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САД < 90 мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вище верхньої межі норми в 3 рази), гостра або хронічесеская ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові – 133 мкмоль/л), серцева недостатність вище II функціонального класу (по Нью-Йоркської класифікації), інфаркт міокарда у анамнезі, гостре порушення мозгового кровообігу у анамнезі, наявність стенокардії напруження або вазоспастичесеской стенокардії, інфекційні і онкологічесеские захворювання, стани, супроводжувані ендогенною депресією (або наявністю депресивних станів у родині), цукровий діабет, індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м², виражені захворювання периферичесеских судин, синдром Рейно, стан після хірургічесеского втручання (менше 1 міс), прийом стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значительні психічесеские порушення, неможливість відмінити попередню АГТ, участь у другому дослідженні.

Протокол дослідження. На протязенні всього дослідження було проведено 6 візитів: в 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й і 6-й місяці відповідно. Всім пацієнтам на початку дослідження і на етапах лікування проводили наступні дослідження: вимірювання маси тіла і росту, офісного САД, ДАД і ЧСС, суточне монітори-

рование АД (СМАД), определение СРПВ по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов, центрального САД, биохимическое исследование крови (определение уровня калия, натрия, креатинина, мочево́й кислоты, АЛТ, АСТ, билирубина, глюкозы, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой (ХС ЛПНП) плотности в сыворотке крови), ЭКГ. Кроме того, мужчинам проводили письменный опрос по анкете международного индекса эректильной дисфункции (МИЭД).

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

ИМТ определяли по формуле:

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

ЭКГ регистрировали исходно и через 6 мес лечения на шестиканальном самописце «Юникард» (Украина). Определяли наличие общепринятых признаков гипертрофии левого желудочка: индекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажный индекс Корнелла ($R_{aVL} + SV3 > 28$ мм – у мужчин и > 20 мм – у женщин), индекс продолжительности Корнелла (вольтаж умножить на продолжительность) > 2400 мм·мс, индекс Romhilt – Estes > 5 баллов, нарушения ритма [4].

СМАД проводили на портативном аппарате АВРМ-04 (Meditech, Венгрия) на этапах рандомизации, 3 и 6 мес лечения. Изучали среднесуточное (сут), дневное (д), ночное (н) и максимальное (макс) САД и ДАД, ЧСС. При компьютерном анализе СМАД для САД и ДАД рассчитывали часовой индекс – ЧИ (индекс нагрузки временем) – 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 нагрузки площадью (ИП), который отображает площадь между кривой повышенного АД и линией границы нормы, и вариабельность АД (ВСАД и ВДАД), которую вычисляли как стандартное отклонение соответственно величин САД и ДАД. Кроме того, с помощью программного обеспечения вычисляли суточный индекс (СИ) – процент снижения ночного АД по сравне-

нию 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 [52].

СРПВ и центральное АД определяли на аппарате Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралия), соединенном с персональным компьютером, что позволяет проводить анализ пульсовой волны и определять СРПВэ и СРПВм, на этапах рандомизации и 6 мес лечения. Пьезодатчик устанавливали над правой общей сонной артерией, над бедренной артерией и над радиальной артерией правого предплечья под визуальным (на мониторе) и автоматическим контролем качества, который осуществляли 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, измеряемого сантиметровой лентой. Упруго-эластические свойства артерий эластического типа (СРПВэ) определяли на сегменте сонная артерия – бедренная артерия, упруго-эластические свойства артерий мышечного типа (СРПВм) – на сегменте сонная артерия – радиальная артерия. Центральное САД, центральное пульсовое АД (ПАД) и индекс прироста центрального АД рассчитывали с помощью программного обеспечения прибора, калибруя показатель по уровню АД на ПА и при помощи контурного анализа полученной пульсовой волны в восходящей аорте (формула определена производителем и проведена стандартизация при интрааортальном измерении АД). Индекс прироста характеризует дополнительное АД, которое создается в аорте при возврате отраженной пульсовой волны. Частично этот показатель зависит от жесткости артерий. Программное обеспечение прибора Sphygmocor-PVx позволяет не только оценить уровень центрального АД, но и соотнести полученную величину с нормой для данного возраста. Поэтому мы в каждой группе также рассчитывали долю пациентов с нормализацией центрального САД на фоне терапии.

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

им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины на этапах скрининга, 3 и 6 мес лечения. Определяли уровень креатинина, электролитов (калия и натрия), глюкозы, общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в сыворотке крови. Клиренс креатинина (КК), отражающий скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитывали по формуле Кокрофта – Голта. Проводили также общие клинические исследования крови и мочи.

Нарушения сексуальной функции определяли у мужчин с помощью анкеты МИЭД [41]. Оценивали наличие эректильной дисфункции (ЭД), удовольствие от полового акта, выраженность оргазма, наличие желания (либидо), общее удовлетворение. Нарушения классифицировали как мягкие, мягкие-умеренные, умеренные, тяжелые в зависимости от количества баллов, полученных при обработке ответов.

Методы лечения. Если пациенты не принимали лекарства на момент скрининга, то в день рандомизации им назначали фиксированную комбинацию валсартана в дозе 160 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (вальсакор-НД, KRKA, Словения) или свободную комбинацию бисопролола в дозе 10 мг (конкор, Takeda, Япония) и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (гипотиазид, Sanofi-Aventis, Франция). Первый прием лекарств проходил в офисе врача-исследователя. Антигипертензивную эффективность оценивали через 1 мес лечения. Если уровень

АД через 1 мес лечения составил более чем 140/90 мм рт. ст., то к лечению добавляли амлодипин 5 мг (тенокс, KRKA, Словения), дозу которого увеличивали до 10 мг при неэффективности терапии еще через 1 мес. Если в течение 3-го месяца терапии уровень АД оставался выше 140/90 мм рт. ст., то к лечению добавляли доксазозин (кардура, Pfizer, США) в суточной дозе 2–4 мг (рис. 1).

Если пациент до включения в исследование получал АГП, то рандомизации предшествовал период отмены, который составлял 7 сут. В конце периода отмены оценивали повторно критерии включения в исследование. Если больной отвечал критериям включения, проводили рандомизацию по приведенной выше схеме.

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

В группу применения фиксированной комбинации валсартана в дозе 160 мг и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг (группа I) рандомизировано 33 пациента (12 женщин и 21 мужчина, средний возраст – (53,7±2,3) года, ИМТ – (30,30±0,99) кг/м²), в группу применения бисопролола и гидрохлоротиазида (группа II) – 27 больных (9 женщин и 18 мужчин, средний возраст – (51,3±3,4) года, ИМТ – (29,9±1,8) кг/м²). Средние уровни офисного САД и ДАД, ЧСС достоверно не отличались между группами и составили соответственно (167,3±3,5)/

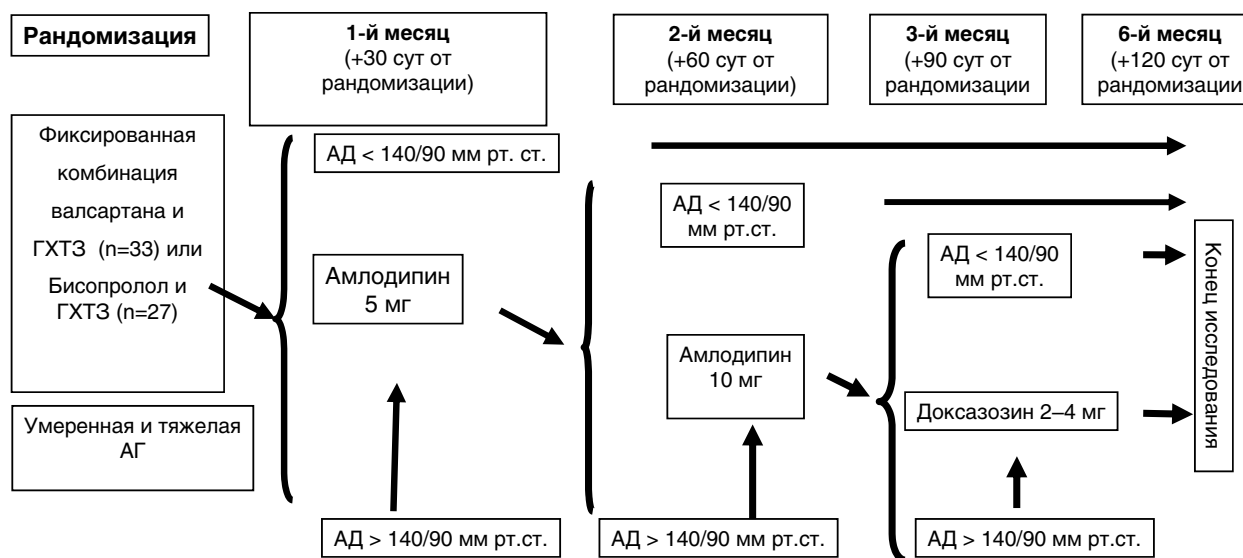


Рис. 1. Схема назначения лечения. ГХТЗ – гидрохлоротиазид.

(90,3±2,3) мм рт. ст. и (73,1±1,8) в 1 мин в группе I, (172,4±2,6)/(97,6±3,3) мм рт. ст. и (78,4±2,3) в 1 мин в группе II. Ранее лечились 14 (42,4 %) пациентов группы I и 24 (88,9 %) больных группы II ($P<0,001$). Однако на момент скрининга АГП принимали 14 (42,4 %) пациентов в группе I (30,3 % – ингибиторы АПФ, 12,2 % – β -адреноблокаторы, 9,1 % – диуретики) и лишь 15 (55,6 %) в группе II (33,5 % – ингибиторы АПФ, 11,1 % – β -адреноблокаторы, 14,8 % – диуретики). Группы достоверно не отличались по сопутствующей терапии.

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

Результаты и их обсуждение

Эффективность терапии по данным офисного измерения АД. Уже начиная с 1-го месяца терапии, в группе I наблюдали достоверное снижение офисного САД и ДАД – с (167,3±3,5)/(90,3±2,3) до (145,2±1,6)/(81,5±1,6), (135,2±1,6)/(81,5±1,6), (133,6±1,4)/(80,6±1,3) и (130,3±1,1)/(79,3±1,2) мм рт. ст. соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и 6-й месяцы лечения. На 6-м месяце терапии офисное САД/ДАД в среднем снизилось на (37,2±1,9)/(11,4±1,4) мм рт. ст. Целевое офисное АД было достигнуто у всех включенных в исследование пациентов. Дополнительно амлодипин в дозе 5 мг назначали соответственно 22 (68,8 %) больным, и затем из них еще 9 (27,3 %) потребовалось увеличение дозы амлодипина до 10 мг. Доксазозин никому из данной группы не добавляли. Офисная ЧСС достоверно не изменилась: (73,1±2,2); (73,2±1,8); (70,7±2,4); (70,8±1,7); (70,2±1,6) в 1 мин соответственно исходно, в 1-й, 2-й, 3-й и 6-й месяцы лечения.

По данным литературы, комбинация валсартана и гидрохлоротиазида снижает офисное САД/ДАД в среднем на 14–21/8–11 мм рт. ст. в зависимости от назначаемых доз [51]. В нашем исследовании к концу наблюдения САД снизилось более чем на 37,2 мм рт. ст., что, вероятнее, связано с добавлением амлодипина. На этапе

1 мес, когда амлодипин еще не назначали, среднее снижение САД составило (22,1±1,4) мм рт. ст., что согласуется с данными литературы.

В группе применения бисопролола и гидрохлоротиазида САД/ДАД также снизилось достоверно с (172,4±2,6)/(97,6±3,3) до (151,4±1,7)/(92,2±1,5) ($P=0,001/НД$), (147,5±2,2)/(87,9±1,6), (131,8±1,9)/(83,1±1,3) и (131,2±1,5)/(84,1±1,7) мм рт. ст. соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и 6-й месяцы лечения. В среднем офисное САД/ДАД снизилось на (41,2±1,1)/(13,1±1,3) мм рт. ст. через 6 мес комбинированной терапии. Целевое офисное АД было достигнуто у 26 (96,3 %) включенных в исследование пациентов. Дополнительно амлодипин в дозе 5 мг назначали 20 (74,1 %) больным, и у 16 (59,3 %, $P<0,02$ по сравнению с группой I) потребовалось увеличение дозы до 10 мг. У 3 (11,1 %) пациентов этой группы потребовалось назначение доксазозина. У одного пациента из группы II не удалось достигнуть целевого уровня АД и через 6 мес лечения. Он был направлен на дальнейшее дополнительное обследование для выяснения причин резистентности. Офисная ЧСС достоверно ($P<0,001$) снизилась с (78,4±2,3) до (64,8±1,1), (63,8±0,9), (66,4±1,1), (62,2±1,4) в 1 мин соответственно в 1-й, 2-й, 3-й и 6-й месяцы лечения.

Таким образом, лечение на основе обеих комбинаций было эффективным в снижении офисного АД. Однако при лечении на основе комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида для достижения целевого АД чаще приходилось использовать большие дозы амлодипина и назначать доксазозин.

Эффективность терапии по данным СМАД. Динамика суточных показателей АД и ЧСС представлена в *табл. 1*. В группе I уровни САД и ДАД за сутки достоверно снизились уже через 3 мес, и эффект сохранялся через 6 мес лечения. В общем, среднее снижение САД/ДАД за сутки составило (17,8±1,2)/(12,7±1,3), за день – (18,1±1,1)/(15,3±1,2), за ночь – (19,1±1,1)/(11,2±1,1) мм рт. ст. По данным СМАД суточная ЧСС достоверно не изменилась. Целевое среднесуточное АД было достигнуто у 21 (63,6 %) на 3-м месяце лечения и у 27 (81,8 %) на 6-м месяце. Согласно данным литературы, частота достижения целевого среднесуточного АД всегда ниже, чем офисного АД, так как офисное измерение – это лишь часть, которая характеризует повышенное в течение суток АД [52].

Таблиця 1
Динамика показателів суточного моніторингу артеріального тиску

Показатель	Величина показателя (M±m)					
	Исходно		Этап 3 мес		Этап 6 мес	
	Группа I (n=33)	Группа II (n=27)	Группа I (n=32)	Группа II (n=27)	Группа I (n=32)	Группа II (n=27)
САД сут, мм рт. ст.	142,2±2,5	147,8±2,3	126,1±2,1*	136,8±2,6	124,3±1,6*	123,8±2,5*
ДАД сут, мм рт. ст.	83,8±1,8	91,2±2,1	71,0±1,6*	82,4±1,5	71,1±2,0*	74,3±1,6*
ЧСС сут в 1 мин	72,1±2,0	84,7±2,2°	73,7±1,5	71,7±2,0**	73,4±1,2*	72,7±1,2**
САД макс, мм рт. ст.	179,5±3,5	188,8±6,4	159,3±2,7*	174,8±6,8	154,9±2,3*	161,7±6,7*
ДАД макс, мм рт. ст.	107,7±4,3	111,4±7,3	92,3±2,2*	110,8±5,6°	90,2±1,6*	99,1±6,5
ПАД сут, мм рт. ст.	58,2±2,9	53,8±2,4	55,1±2,8	51,2±6,5	53,8±1,4	48,7±2,9
СИ САД, %	8,3±3,5	9,5±2,3	10,1±0,9	8,9±1,5	10,0±1,1	7,2±1,8
СИ ДАД, %	10,3±8,6	11,7±1,9	9,5±0,8	11,5±2,3	9,2±1,1	12,8±2,8
ИВ САД, %	62,9±4,3	74,7±5,6	28,7±4,2*	56,4±7,5*	24,1±3,2*	25,9±7,4*
ИВ ДАД, %	39,9±5,3	58,8±9,9	11,5±3,4*	35,9±8,1**	9,2±2,4*	15,1±6,1*
ИП САД, мм рт. ст. · ч	315,6±51,3	308,9±87,3	83,3±17,1*	118,7±36,2*	66,0±13,0*	79,1±12,3*
ИП ДАД, мм рт. ст. · ч	110,4±22,7	212,5±40,5	18,1±5,9*	80,2±34,9**	13,4±4,2*	40,0±10,7*°
САД д, мм рт. ст.	147,0±2,5	151,1±4,2	129,9±1,9*	140,3±4,1	128,9±1,6*	125,8±4,1*
ДАД д, мм рт. ст.	87,9±2,0	95,2±4,0	72,4±1,3*	85,7±3,5	72,6±1,9*	78,4±2,7*
ЧСС д в 1 мин	80,2±4,4	83,9±3,5	77,3±1,6	76,3±3,8	77,5±1,4	77,6±3,3
ВСАД д, мм рт. ст.	13,9±0,5	16,6±1,3	13,2±0,5	13,8±1,0	12,9±0,4	14,5±1,8
ВДАД д, мм рт. ст.	10,1±0,4	11,6±1,1	8,5±0,4**	10,4±0,6	8,4±0,4**	12,4±1,2
ИВ САД д, %	57,7±5,0	68,9±6,7	25,1±4,3*	47,9±8,1	22,8±3,8*	20,7±8,4*
ИВ ДАД д, %	41,8±5,5	60,4±9,7	8,2±2,5*	36,6±9,0°	6,9±1,9*	18,4±7,1*
САД н, мм рт. ст.	133,9±3,1	140,1±4,1	116,7±2,2*	130,7±3,7°	114,9±1,7*	117,3±4,2*
ДАД н, мм рт. ст.	76,6±2,0	85,9±3,5	66,0±2,0*	75,3±2,6**°	65,6±1,5*	66,9±2,7*
ЧСС н в 1 мин	65,1±2,8	78,2±3,8	64,2±2,0	65,6±3,8	65,0±1,9	67,5±2,1**
ПАД н, мм рт. ст.	57,4±2,1	53,4±2,0	50,7±0,97**	52,0±2,9	50,7±0,77**	50,4±2,6
ВСАД н, мм рт. ст.	12,3±0,7	11,9±1,3	11,2±0,46	14,8±1,6	10,9±0,45	12,6±2,1
ВДАД н, мм рт. ст.	9,5±0,6	8,4±1,2	8,2±0,42	10,4±1,6	8,3±0,4	9,6±1,3
ИВ САД н, %	69,6±5,1	85,1±5,2	33,5±5,1*	71,1±8,4°	28,8±3,9*	36,2±10,1*
ИВ ДАД н, %	71,5±3,6	60,4±8,9	15,1±5,0*	33,6±7,7**°	10,8±3,4*	10,6±6,7*

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с исходными значениями: * – P<0,001, ** – P<0,05; ° – достоверно по сравнению с таковыми у пациентов группы I на соответствующем этапе лечения (P=0,05).

В группе II мы наблюдали достоверное снижение среднесуточного, дневного и ночного АД лишь на 6-м месяце наблюдения. По достигнутому уровню АД в конце наблюдения группы достоверно не отличались. Среднее снижение среднесуточного АД было несколько большим, чем в группе сравнения, и составило (23,8±1,3)/(16,9±1,3) мм рт. ст. (P<0,005/0,05 по сравнению с группой II), дневного АД – (25,1±1,5)/(16,8±1,7) мм рт. ст. (P<0,001/P>0,05 по сравнению с группой II) и ночного АД – (22,8±1,8)/(18,7±1,1) мм рт. ст. (P>0,05/P=0,001 по сравнению с группой II). Различия в степени снижения АД, вероятно, объяснялись несколько большим исходным его уровнем в группе II, ведь по частоте достижения целевого среднесуточного АД группы достовер-

но не различались – целевой уровень среднесуточного АД был достигнут у 15 (55,6 %) лиц на 3-м месяце лечения и у 19 (70,4 %) – на 6-м месяце. ЧСС, как и ожидалось, достоверно снизилась лишь в группе применения β-адреноблокатора биспролола.

Положительное влияние терапии обеими комбинациями подтверждалось динамикой других показателей СМАД (см. табл. 1). Так, достоверно снизились максимальное САД, СИ для среднего САД за сутки, день, ночь, среднего ДАД за сутки, день, ночь, ИП САД и ИП ДАД за сутки. Кроме того, достоверно уменьшилась вариабельность дневного ДАД в группе I, что в дальнейшем могло иметь положительное прогностическое значение, ведь известно, что

Таблиця 2

Изменение центрального систолического артериального давления, индекса прироста и скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического и мышечного типов на фоне назначенной терапии

Показатель	Величина показателя (M±m)			
	Группа I		Группа II	
	Исходно (n=33)	Этап 6 мес (n=32)	Исходно (n=27)	Этап 6 мес (n=27)
Центральное САД, мм рт. ст.	135,4±4,5	124,3±2,1°	142,1±3,3	128,1±2,4 ^{°°°}
Центральное ПАД, мм рт. ст.	49,1±3,5	35,5±2,8 ^{°°}	45,4±2,9	40,3±3,1
Индекс прироста, %	27,2±5,2	19,4±1,98	32,2±1,3	36,7±1,3 ^{**°}
СРПВэ, м/с	13,2±0,5	11,8±0,4°	13,1±0,7	13,0±0,4*
СРПВм, м/с	10,0±0,5	9,3±0,25	10,5±0,49	11,5±0,6 ^{**}

Примечание. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов группы I на соответствующем этапе лечения: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,005$; по сравнению с исходными значениями: ° – $P = 0,05$, °° – $P = 0,01$, °°° – $P = 0,005$.

повышенная вариабельность ассоциируется с увеличением частоты возникновения неблагоприятных событий [52]. Достоверное уменьшение ночного ПАД могло косвенно свидетельствовать об улучшении упруго-эластических свойств аорты. В группе биспролола мы не наблюдали достоверного снижения максимального ДАД и влияния на вариабельность АД.

Таким образом, назначенное лечение было практически одинаково эффективным в снижении среднесуточного АД. Однако терапия на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида, в отличие от терапии на основе биспролола и гидрохлоротиазида, дополнительно способствовала достоверному снижению вариабельности дневного ДАД и ночного ПАД.

Влияние назначенного лечения на центральное АД и жесткость артерий представлено в табл. 2. В начале исследования центральное САД было значительно меньше уровня офисного САД, что подтверждает данные литературы о существовании разницы (от 1 до 33 мм рт. ст.) между уровнем САД, измеренным на ПА и в аорте [36, 43]. Как указывалось выше, у молодых людей уровень периферического АД может быть повышенным, в то время как уровень центрального САД – нормальным [53]. В норме уровень центрального САД составляет – 120–125 мм рт. ст. [21, 53, 54]. У наших больных он был значительно выше – (135,4±4,5) и (142,1±3,3) мм рт. ст. соответственно в группах I и II, различия этих показателей недостоверны.

И в группе I, и в группе II наблюдали достоверное снижение центрального САД, что в среднем составило соответственно (11,4±1,1) и (14,1±1,3) мм рт. ст., различия недостоверны. В

конце исследования мы не выявили достоверных различий в группах по уровню достигнутого центрального САД, однако отмечены достоверные различия относительно доли пациентов с нормализацией этого показателя – 29 (90,6 %) из 32 в группе I и 17 (63 %) из 27 в группе II ($P < 0,02$). Кроме того, наблюдали достоверные различия между группами по снижению уровня центрального ПАД: на фоне валсартана он достоверно снизился, а на фоне биспролола не изменился. При этом, как указывалось выше, следует учитывать, что в группе I реже использовали более высокие дозы амлодипина и не добавляли доксазозин.

В группе I мы наблюдали достоверное уменьшение СРПВэ, чего не отмечено в группе II (см. табл. 2). В конце исследования и СРПВэ, и СРПВм были достоверно более высокими в группе II, по сравнению с группой I. Таким образом, БРА оказывал более благоприятное воздействие на упруго-эластические свойства артерий, которое, вероятно, мало зависело от снижения АД (группы по достигнутым уровням офисного, среднесуточного и центрального АД достоверно не отличались, а степень снижения центрального САД, хоть и не достоверно, но была выше в группе валсартана). Подобное положительное действие БРА на эластичные свойства артерий ранее было продемонстрировано в ряде зарубежных исследований [10, 16, 18, 19, 24, 32, 39, 42, 48]. Это также подтверждает неслучайные различия между группами по уменьшению центрального и ночного ПАД, которое, как известно, косвенно характеризует жесткость артерий.

Таким образом, обе схемы лечения были эффективны в снижении центрального АД, одна-

ко нормализация данного показателя чаще наблюдалась в группе I (90,6 по сравнению с 63 %). Значимое положительное влияние терапии на основе бисопролола на уровень центрального АД вызвало у нас некоторое удивление. Ведь из исследования ASCOT [56] известно, что уровень центрального САД связан с ЧСС – чем меньше была ЧСС, тем выше был уровень центрального САД. Именно этим часто объясняют меньшую эффективность β -адреноблокаторов в снижении давления в аорте – снижение ЧСС на 10 в 1 мин обеспечивает повышение центрального САД на 3 мм рт. ст. Вероятнее, в нашем исследовании сыграло роль несколько факторов. Во-первых, это не была монотерапия: к лечению добавляли диуретик гидрохлоротиазид и вазодилататоры амлодипин и доксазозин. В исследовании Y. Matsui и соавторов под влиянием комбинации олмесартана и азелнидипина наблюдали более выраженное снижение центрального САД при большем снижении ЧСС по сравнению с комбинацией олмесартана и гидрохлоротиазида [32]. Авторы объясняли это более выраженным позитивным влиянием первой комбинации на периферическое сопротивление и СРПВ. То есть, возможно, за счет дополнительных эффектов (вазодилатация, влияние на функцию эндотелия) нивелируется влияние уменьшения ЧСС. Во-вторых, исходный уровень центрального САД в группе II был выше, чем в группе I. А, как известно, чем выше исходный уровень АД, тем больше степень его снижения на фоне АГТ, но при этом реже удается достигнуть его целевого уровня. В-третьих, как уже указывалось выше, существуют данные, что бисопролол отличается от ателолола по своим способностям снижать давление в аорте, несмотря на одинаковое снижение ЧСС [57]. А большинство утверждений о негативном влиянии β -адреноблокаторов на центральное САД и ПАД основываются на результатах с применением именно ателолола.

В группе применения валсартана центральное САД снизилось достоверно и нормализовалось у подавляющего большинства пациентов. При этом, в отличие от группы применения бисопролола, это сопровождалось снижением и центрального ПАД, и СРПВэ, что позволяет говорить о том, что снижение центрального АД в группе лечения на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида происходило во многом за счет уменьшения

жесткости аорты. В экспериментах показано, что блокада рецепторов ангиотензина II ассоциируется с ремоделированием малых и больших артерий, которое возникает через специфические механизмы – противовоспалительный эффект и изменение связывания $\alpha 5\beta 1$ -интегрина с фибронектином [20]. Это приводит к уменьшению жесткости артерий, независимо от влияния на АД. Так, у крыс с АГ, которые находились на «малосолевой» диете, валсартан в низкой дозе уменьшал центральное ПАД, но не среднее АД [24]. Согласно исследованиям G.M. London и соавторов и E. Agabiti-Rosei и соавторов, блокада ангиотензина II улучшает или даже нормализует структуру мелких резистивных артерий и уменьшает отражение пульсовой волны [27].

В группе I индекс прироста достоверно не изменился, но наблюдали тенденцию к его уменьшению. В группе II этот показатель достоверно увеличился, что, вероятнее, связано со снижением ЧСС. В исследовании I.V. Wilkinson и соавторов показано, что уменьшение ЧСС на 10 в 1 мин от величины 75 приводит к увеличению индекса прироста на 3,9 % [55]. В нашем исследовании средняя ЧСС, достигнутая в конце наблюдения, составила 62,2 в 1 мин, а это значит, что от 75 уменьшение составило 12,8 в 1 мин, это как раз и могло обеспечить повышение индекса прироста на 4,7 % в группе применения бисопролола.

Таким образом, лечение β -адреноблокатором, с одной стороны, обеспечивало достоверное снижение центрального САД, но с другой стороны, приводило к увеличению индекса прироста за счет замедления ЧСС. Возможно, что в этой группе влияние на центральное АД было бы более выраженным, если бы не отрицательный хронотропный эффект β -адреноблокатора.

Достоверного влияния назначенного лечения на биохимические показатели мы не отмечали. Только в группе I уровень калия достоверно повысился на этапе 3 мес лечения с $(4,30 \pm 0,08)$ до $(5,10 \pm 0,05)$ ммоль/л ($P < 0,001$), но к 6-му месяцу уменьшился до $(4,40 \pm 0,06)$ ммоль/л и достоверно не отличался от уровня в начале лечения. В целом, у всех обследованных больных достоверно уменьшился уровень общего ХС с $(5,80 \pm 0,31)$ до $(4,70 \pm 0,43)$ ммоль/л ($P < 0,05$), ведь большинству больных с дислипидемией были назначены статины.

Таблиця 3
Показатели сексуальной функции у мужчин, включенных в исследование

Показатель	Величина показателя (M±m)			
	Исходно		Через 6 мес	
	Группа I (n=21)	Группа II (n=18)	Группа I (n=21)	Группа II (n=18)
Эректильная функция, баллы	18,47±0,80	19,4±0,7	20,8±0,9*	18,2±0,9
Удовольствие от полового акта, баллы	7,9±1,1	8,1±1,2	8,2±1,1	7,1±1,1
Оргазм, баллы	6,04±0,80	6,8±1,0	6,09±0,81	6,4±1,1
Либи́до, баллы	5,80±0,39	5,7±0,4	6,0±0,4	5,5±0,8
Общее удовольствие, баллы	6,30±0,46	6,3±0,5	7,30±0,44*	6,2±0,5

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с с исходными значениями ($P < 0,05$).

Таким образом, лечение и на основе комбинированного препарата валсартана и гидрохлоротиазида, и на основе комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида было метаболически нейтральным.

Влияние терапии на сексуальную функцию оценивали только у мужчин с помощью анкеты МИЭД [41]. Оценивали наличие ЭД, удовольствие от полового акта, выраженность оргазма, наличие желанья (либи́до), общее удовлетворение по соответствующим шкалам. В зависимости от набранных баллов пациентов распределили на группы. Считалось, что ЭД отсутствует при величине показателя соответствующей шкалы 25 баллов и больше. При величине 19–24 баллов определяли 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 оценивали 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 либи́до оценивали по 10-балльной шкале, аналогично оценке нарушений оргазма.

Средний возраст обследованных мужчин в группе I составил (49,1±2,8) года, ИМТ – (28,9±1,3) кг/м², САД – (167,8±3,5) мм рт. ст., ДАД – (92,1±2,9) мм рт. ст., в группе II данные показатели составили соответственно (46,8±2,4) года, (30,9±2,9) кг/м², (170,6±4,5) мм рт. ст., (96,5±3,1) мм рт. ст.

Динамика показателей сексуальной функции на фоне лечения представлена в табл. 3. В

начале исследования наблюдали значительное снижение количества баллов по всем шкалам в обеих группах, 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 либи́до. Количество баллов по данным шкалам было почти в 2 раза меньше нормальных показателей.

Нарушение эректильной функции встречалось у 24 (61,5 %) обследованных, что соответствует данным литературы – 15–74 % при наличии АГ [2, 23]. 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 [45, 46, 49]. При АГ часто наблюдают повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы, а ангиотензин направлено способствует сокращению гладкой мускулатуры кавернозных тел и окончанию эрекции [22]. На фоне 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

лечения АГ могут вызывать ЭД (чаще диуретики и препараты центрального действия), в том числе за счет снижения системного АД (у пожилых людей любое 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 больного о возникновении ЭД становится причиной сексуальных расстройств, в основе которых лежит психологическая проблема.

В нашем исследовании под влиянием лечения на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида достоверно улучшались такие показатели, как ЭД и общее удовлетворение, однако средние значения этих показателей в конце лечения не достигли нормальных величин (см. табл. 3). Распределение пациентов в зависимости от степени ЭД на этапах лечения в группе I представлены на рис. 2. На фоне АГТ на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида наблюдали улучшение эректильной функции – на 25 % увеличилась доля больных без ЭД или с мягкой ЭД. В основном это происходило за счет уменьшения пациентов, имевших умеренно мягкую или умеренную ЭД – на 20 %. Доля больных с тяжелой ЭД не изменилась по сравнению с началом исследования. Вероятно, при такой степени нарушения нужно применять дополнительные специальные методы лечения ЭД [3].

Первые данные о положительном влиянии БРА на сексуальную функцию появились в 2001 г., когда были опубликованы результаты исследования С. Llisterrі и соавторов, в котором наблюдали 82 мужчин в возрасте от 30 до 65 лет с АГ [26]. Им назначали лозартан в дозе 50–100 мг/сут. На фоне лечения регистрировали 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 и гидрохлоротиазида 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 больными с АГ (75 % имели в начале ЭД) в возрасте в среднем 55,8 года продемонстрировало, что лечение валсартаном способствовало улучшению всех показателей, характеризующих сексуальную функцию, независимо от предшествующего лечения [11]. Доля пациентов, у которых регистрировали улучшение эректильной функции, была несколько большей, чем в нашем исследовании – 39,9 % (в нашем 23,8 %), что, возможно, связано с большей тяжестью наших

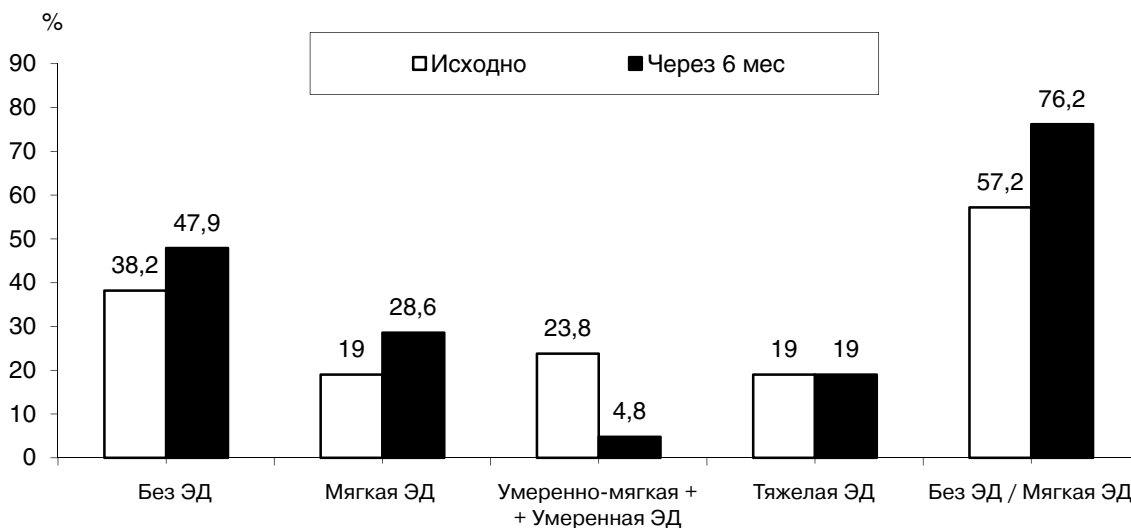


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от нарушения эректильной функции на этапах лечения в группе применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида.

больных (включали только лиц с умеренной и тяжелой АГ, у 42,8 % которых степень ЭД была тяжелой или умеренной) и малой выборкой наших пациентов.

Механизмы положительного влияния сартанов на сексуальную функцию до конца не изучены, также остается невыясненным, является ли достоверным эффект сартанов на эректильную функцию. Так, в исследовании ONTARGET сравнивали влияние ингибитора АПФ рамиприла и БРА телмисартана на ЭД и не регистрировали достоверных различий, как не было различий во влиянии телмисартана и плацебо в исследовании TRANSCEND [6]. Возможно, это было связано с тем, что в данные исследования включали только больных с высоким риском с состояниями, которые приводят к значительному нарушению эндотелиальной функции. У таких тяжелых пациентов, 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.

Считается, 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 [12]. 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.

Мы не отметили негативного влияния лечения на основе бисопролола на показатели сексуальной активности пациентов, что не поддерживает общепринятое мнение об ухудшении эректильной функции на фоне β -адреноблокаторов. С другой стороны, в отличие от группы применения валсартана, мы не наблюдали и улучшения сексуальной активности.

Таким образом, комбинированная терапия на основе фиксированной комбинации валсар-

тана и гидрохлоротиазида улучшала эректильную функцию и общее удовлетворение у мужчин с неосложненной умеренной и тяжелой АГ, в отличие от терапии на основе бисопролола, которая достоверно на показатели сексуальной активности не влияла.

Оценка переносимости. Назначенное лечение хорошо переносилось больными. В группе применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида побочные реакции в виде головных болей были отмечены в 1-й месяц лечения у 3 (9,1 %) больных, они не требовали отмены препарата и исчезли при дальнейшем лечении. На 3-м месяце лечения еще у 3 (9,1 %) лиц наблюдали побочные реакции: у одного больного сердцебиение и у двух пациенток периферические отеки, которые, скорее, были связаны с дополнительным назначением амлодипина этим больным. Однако ни один из побочных эффектов не привел к отмене назначенного лечения. Отеки на голенях были незначительными, а эффективность снижения АД – высокой, что дало основания для продолжения терапии. Таким образом, частота побочных реакций составила 18,2 %.

В группе применения бисопролола и гидрохлоротиазида побочные реакции на этапе 3 мес лечения были зарегистрированы у 10 (37 %) пациентов: у 4 отмечали головную боль в 1-й мес, что было связано больше с повышенным АД, у 2 – ЧСС уменьшилась до < 50 в 1 мин, что потребовало уменьшения дозы бисопролола до 5 мг/сут, у 1 больного отмечено чувство похолодания конечностей, которое значительно уменьшилось после добавления амлодипина, у 3 пациентов наблюдали незначительные периферические отеки на фоне приема амлодипина, но это не привело к отмене АГТ. На 6-м месяце побочные реакции в данной группе были зарегистрированы у 12 (44,4 %) больных ($P < 0,05$ по сравнению с группой I): у 1 появились отеки и у 1 – покраснение лица, которое, скорее, было связано с приемом амлодипина.

Таким образом, лечение на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида в течение 6 мес достоверно лучше переносилось больными по сравнению с лечением бисопрололом.

Ограничения исследования. Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, пациенты до включения в исследование принимали АГП. Потому мы оценивали

исходно упруго-эластические свойства артерий, которые на тот момент были обусловлены не только заболеванием, но и тем, какие препараты до этого принимали больные. В дальнейшем при сравнении именно влияния лечения этот фактор имел меньшее значение, так как группы достоверно не различались по предыдущему лечению. Во-вторых, исследование не было слепым. Исследователи, в том числе и те, которые проводили апланационную тонометрию, знали, какие препараты получали больные. Но автоматизация метода получения и обработки информации с помощью аппаратов для суточного мониторирования и Sphygmocor позволяет максимально исключить субъективность нашего исследования. В-третьих, существовали некоторые методологические ограничения, так как параметры пульсовой волны определяли после калибровки на основе данных измерения АД на ПА, а расстояние между точками на артериях измеряли сантиметровой лентой. Но измерение АД проводил один и тот же исследователь по одинаковой методике в каждой из групп лечения. В-четвертых, кроме АГТ, пациенты в нашем исследовании получали статины, которые могли повлиять на эластичность артерий и центральное АД. Но группы достоверно не отличались по частоте назначения сопутствующей терапии. Кроме того, в исследовании ASCOT при длительном наблюдении не отмечено достоверных различий уровня центрального АД и показателей, которые характеризовали жесткость артерий, между группами получавших и не получавших аторвастатин. В-пятых, исследование проводили на базе только одного отделения (отделение симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ "Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеска" НАМН Украины») – единственном месте в Украине, где есть сертифицированный прибор Sphygmocor и где, как правило, концентрируются больные, которые имели проблемы с эффективностью предыдущего лечения, что накладывает определенные ограничения на генерализацию полученных данных.

Выводы

1. Лечение на основе и фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида, и комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида было эффективно в снижении офисного артери-

ального давления, приводя к достижению целевого его уровня соответственно у 100 и 96,3 % пациентов через 6 мес. Однако для этого в группе β -адреноблокатора чаще дополнительно назначали большие дозы амлодипина (59,3 по сравнению с 27,3 %) и доксазозина (11,1 по сравнению с 0 %), чем при терапии на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида.

2. Назначенное лечение было практически одинаково эффективным в снижении среднесуточного артериального давления. Однако терапия на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида, в отличие от терапии на основе бисопролола и гидрохлоротиазида, дополнительно способствовала достоверному снижению ночного пульсового артериального давления и вариабельности дневного диастолического артериального давления.

3. Обе схемы лечения были эффективны в снижении центрального систолического артериального давления, однако нормализацию данного показателя достоверно чаще наблюдали в группе применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида (90,6 по сравнению с 63 %). Центральное пульсовое артериальное давление достоверно снизилось лишь в группе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида.

4. Несмотря на значимое снижение центрального систолического артериального давления, в группе применения бисопролола и гидрохлоротиазида наблюдали достоверное увеличение индекса прироста, которое, вероятнее всего, было связано со снижением частоты сокращений сердца. В группе применения фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида индекс прироста достоверно не изменился.

5. Улучшение упруго-эластических свойств артерий на фоне эффективной антигипертензивной терапии наблюдали лишь в группе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида: достоверно уменьшилась скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического типа, и в конце наблюдения скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического и мышечного типов были достоверно ниже, чем в группе β -адреноблокатора.

6. Лечение на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида, и на

основе биспролола и гидрохлоротиазида было метаболически нейтральным и хорошо переносилось пациентами. Однако частота побочных реакций была выше в группе применения биспролола и гидрохлоротиазида – 44,4 по сравнению с 18,2 % ($P < 0,05$).

7. В отличие от комбинации биспролола и гидрохлоротиазида, которая достоверно не влияла на сексуальную функцию, комбинированная терапия на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида достоверно улучшала и эректильную функцию, и общее удовлетворение у 23,8 % мужчин с неосложненной умеренной и тяжелой АГ.

Литература

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України №384 від 24.05.2012 р. – К., 2012. – 107 с.
2. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть I // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2. – С. 134–147.
3. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть II // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 3. – С.
4. Сиренко Ю.М. Артериальная гипертензия (Пособие для врачей). – М.: Морион, 2002. – 201 с.
5. 2013 ESH/ESC 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. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
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. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. et al. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162 (2). – P. 340–346.
9. Chobanian A.V., Barkis G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Hypertension. – 2003. – Vol. 42 (6). – P. 1206–1252.
10. Dhakam Z., McEniery C., Yasmin 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.
11. 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.
12. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women // Am. J. Hypertension. – 2004. – Vol. 17. – P. 77–81.
13. 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.
14. 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.
15. Girerd X. et al. Analysis of the use of antihypertensive drugs in five European countries in 2010 / ESH London 29th April
16. 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.
17. Guido Grass G.I., 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.
18. 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.
19. Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y. et al. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 45. – P. 866–874.
20. Kakou A., Be'zie Y., Mercier N. et al. Selective reduction of central pulse pressure under angio-tensin blockage in SHR: role of the fibronectin- $\alpha 5\beta 1$ integrin complex // Am. J. Hypertension. – 2009. – Vol. 22. – P. 711–717.
21. 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.
22. 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.
23. Kostis J., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference) // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 313–321.
24. 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.
25. 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.
26. Llisterri J.L., Lozano J.V., Vicente J. et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. // Am. J. Med. Sci. – 2001. – Vol. 321. – P. 336–341.
27. London G. Central blood pressure reduction: a key to organ protection // Medicographia. – 2005. – Vol. 27. – P. 144–147.
28. 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.
29. 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.
30. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // Expert Rev. Cardiovas. Ther. – 2003. – Vol. 1. – P. 65–78.
31. Manisty C., Zambanini A., Parker K. et al. on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Jutcome 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.

32. 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.
33. McEnery C., McDonnell Y., Munnery M. et al., on Behalf of the Anglo-Cardiff Collaborative Trial Investigators Central Pressure: Variability and Impact of Cardiovascular Risk Factors The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 51.– P. 1476–1482.
34. 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.
35. 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.– Vol. 22.– P. 2379–2386.
36. 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.
37. 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.
38. 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. Am. Coll. Cardiol*.– 2009.– Vol. 53.– P. 445–451.
39. 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 // *Am. J. Hypertens*.– 2007.– Vol. 20.– P. 184–189.
40. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High Central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009.– Vol. 54.– P. 1730–1734.
41. Rosen R.C., Riley A., Wagner G., Osterloh I.H., Kirkpatrick J., Mishra A. The international index of erectile function (IIEF) a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction // *Urology*.– 1997.– Vol. 49.– P. 822–830.
42. Safar M., Protogerou A., Blacher J. Central Blood Pressure Under Angiotensin and Calcium Channel Blockade // *Hypertension*.– 2009.– Vol. 54.– P. 704–706.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Tsang T.S., Verzos 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 (SAFFIHR) // *Circulation*.– 2008.– Vol. 118.– P. 1106.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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. 2049–2051.
52. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics.– N. Jersey: Humana Press, 2001.– 308 p.
53. 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.
54. 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.
55. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans // *J. Physiol*.– 2000.– Vol. 525.– P. 263–270.
56. 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.
57. Zhou W.J., Wang R.Y., Li Y. et al. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension // *PLoS One*.– 2013.– Vol. 10; (8).– 72102.

Поступила 02.04.2014 г.

Вплив лікування на основі фіксованої комбінації валсартану й гідрохлоротіазиду та вільної комбінації бісопрололу з гідрохлоротіазидом на артеріальний тиск, пружно-еластичні властивості артерій і сексуальну дисфункцію

Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, О.О. Торбас, А.С. Доброход, Л.О. Муштенко, О.О. Сніцаренко

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Мета – оцінити вплив терапії на основі фіксованої комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду на рівень артеріального тиску (АТ), виміряного на плечовій артерії, центрального АТ і жорсткість артерій порівняно з комбінацією бісопрололу та гідрохлоротіазиду.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 60 пацієнтів з помірною та тяжкою АГ (середній рівень систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) АТ – (167,3±0,8)/(90,3±0,9) мм рт. ст.). На початку і на етапах лікування виконували: вимірювання маси тіла та зросту, офісного САТ, ДАТ і частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ, визна-

чення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (СППХе) і м'язового (СППХм) типів, неінвазивне визначення центрального САТ і пульсового АТ (ПАТ), біохімічне дослідження крові, ЕКГ. Чоловікам проводили письмове анкетування за допомогою опитувальника міжнародного індексу еректильної дисфункції. Пацієнтам призначали фіксовану комбінацію валсартану (160 мг) і гідрохлоротіазиду (25 мг) (група I, n=33) або комбінацію бісопрололу в дозі 10 мг і гідрохлоротіазиду в дозі 25 мг (група II, n=27). Тривалість спостереження – 6 міс.

Результати. Лікування на основі обох комбінацій було ефективним щодо зниження офісного АТ: досягнення цільового його рівня через 6 міс відзначено відповідно у 100 і 96,3 % пацієнтів. Лікування сприяло практично однаковому зниженню середньодобового АТ. Проте в групі I на відміну від групи II реєстрували достовірне зниження нічного ПАТ та варіабельності денного ДАТ. Обидві схеми лікування ефективно знижували центральний САТ (на $(11,4 \pm 1,1)$ і $(14,1 \pm 1,3)$ мм рт. ст. відповідно в групах I та II), проте нормалізацію цього показника достовірно частіше реєстрували в групі I (90,6 порівняно з 63 %, $P < 0,02$). Центральний ПАТ достовірно знизився лише в групі I ($P < 0,01$). Незважаючи на значне зниження центрального САТ, у групі II спостерігали достовірне збільшення індексу приросту з $(32,2 \pm 1,3)$ до $(36,7 \pm 1,3)$ % ($P < 0,05$), яке, найімовірніше, було пов'язано зі зниженням ЧСС. У групі I індекс приросту достовірно не змінився. Поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій спостерігали лише у групі I: достовірно зменшилася величина СППХе, і в кінці спостереження величини і СППХе, і СППХм були достовірно нижчими, ніж у групі II. Лікування і на основі фіксованої комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду, і на основі бісопрололу та гідрохлоротіазиду було метаболічно нейтральним і добре переносилося пацієнтами. Однак частота побічних реакцій була вищою в групі II – 44,4 порівняно з 18,2 % ($P < 0,05$). На відміну від комбінації бісопрололу та гідрохлоротіазиду, яка достовірно не впливала на еректильну функцію, комбінована терапія на основі валсартану і гідрохлоротіазиду достовірно поліпшувала еректильну функцію і загальне задоволення у 23,8 % чоловіків з неускладненою помірною та тяжкою АГ.

Висновки. Лікування на основі фіксованої комбінації валсартану і гідрохлоротіазиду може виявитися ефективнішим, ніж на основі комбінації бісопрололу та гідрохлоротіазиду, особливо в пацієнтів з початково порушеними пружно-еластичними властивостями артерій або в чоловіків з порушенням еректильної функції.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, валсартан, центральний артеріальний тиск, сексуальна дисфункція.

Influence of fixed dose combination of valsartan and hydrochlorothiazide vs bisoprolol and hydrochlorothiazide on arterial blood pressure, arterial stiffness and sexual dysfunction

G.D. Radchenko, O.O. Torbas, G.S. Dobrokhod, Yu.M. Sirenko, L.O. Mushtenko, O.O. Snitsarenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to compare the influence of fixed dose combination of valsartan 160 mg and hydrochlorothiazide (HCTZ) 25 mg (n=33) vs bisoprolol 10 mg and HCTZ 25 mg (n=27) on office, 24-hour and central blood pressure (BP); arterial stiffness and sexual function.

Material and methods. There were included 60 male patients with moderate and severe arterial hypertension (mean systolic BP (SBP)/diastolic BP (DBP) – $167.3 \pm 0.8/90.3 \pm 0.9$ mmHg). Baseline and during treatment measurements of body mass, office BP and heart rate were performed, ambulatory blood pressure monitoring, pulse wave velocity (PWV) measurement on *a. carotis* – *a. femoralis* (PWVe) and *a. carotis* – *a. radialis* (PWVm) segments, central SBP and pulse BP measurements, biochemical blood analysis, ECG. Sexual dysfunction in men was evaluated by international index of erectile function multidimensional scale. Patients were randomized on two combinations and if target BP was not achieved at 1 month amlodipine (up-titrated to 10 mg) and after 3 months doxazosin were added. Follow-up period was 6 months.

Results. Both combination therapies were effective in office BP lowering (100 and 96.3 % in valsartan and bisoprolol groups respectively, NS), but in bisoprolol group there were used higher doses of amlodipine (59.3 vs 27.3 %) and more frequently doxazosin (11.1 vs 0 %) than in valsartan group. No serious differences between groups regarding decreasing of 24-h BP were noted, but night pulse BP and day-time variability of DBP was lowered only in valsartan group. Both drug strategies were effective in decreasing central SBP, normalization rate was higher on valsartan (90.6 vs 63 %, $P < 0.02$). Central pulse BP decreased significantly only in valsartan group (from 49.1 ± 3.5 to 35.5 ± 2.8 mmHg, $P < 0.01$). Despite significant decrease of central SBP, we noted significant increase of augmentation index on bisoprolol from 32.2 ± 1.3 till 36.7 ± 1.3 % ($P < 0.05$), which may be explained by heart rate decrease. Under valsartan augmentation index did not change significantly (27.2 ± 5.2 to 19.4 ± 1.98 %). Improving of arterial stiffness (i.e., significant decreasing of PWVe) was found only under valsartan. Both combination treatments were metabolic neutral and safe, but adverse reaction rate was higher for bisoprolol (44.4 vs 18.2 %, $P < 0.05$). Valsartan background therapy improved erectile function and total satisfaction in 23.8 % men, while bisoprolol background therapy did not change any sexual parameters.

Conclusion. Therapy based on valsartan and HCTZ combination might be preferable than based on bisoprolol and HCTZ combination, especial in patients with higher arterial stiffness and in men with sexual dysfunction.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, valsartan, central blood pressure, sexual dysfunction.