

Вплив фіксованих комбінацій на артеріальну жорсткість та еректильну функцію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, Г.Д. Радченко, О.О. Торбас,
С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак, В.М. Граніч, І.О. Живило,
П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити терапевтичну ефективність, вплив на жорсткість судин (за допомогою визначення серцево-гомількового судинного індексу (CAVI)) та еректильну функцію в чоловіків фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 50 пацієнтів з помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією без цукрового діабету, віком 25–75 років (у середньому (54,9±1,8) року). Пацієнти були розділені на дві групи методом конвертів по 25 осіб у кожній. Хворим першої групи (n=25) було призначено фіксовану потрійну комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду) один раз на добу, вранці протягом 1 міс. Пацієнти другої групи (n=25) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію препарату валсартан/амлодипін – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу, вранці протягом 1 міс. За необхідності, якщо не було досягнуто цільового рівня офісного артеріального тиску (АТ) менше 140/90 мм рт. ст., дозу титрували до добової 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) для фіксованої потрійної комбінації та до 320/10 мг (валсартан/амлодипін) для фіксованої подвійної комбінації. Через 3 міс лікування здійснювали контроль терапії.

Результати та обговорення. Індекс маси тіла пацієнтів становив у середньому (31,2±0,7) кг/м². Офісний систолічний і діастолічний АТ на початку дослідження становив у середньому відповідно (161,7±1,8) та (98,5±1,4) мм рт. ст., офісна частота скорочень серця – 70,7±1,4 за 1 хв. Офісний АТ знизився на 35/19 мм рт. ст. (p<0,05) при застосуванні подвійної фіксованої комбінації та на 42/26 мм рт. ст. (p<0,05) при застосуванні потрійної комбінації. Цільового офісного АТ вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів при застосуванні подвійної фіксованої комбінації та у 95,7 % – при застосуванні потрійної комбінації. У групі лікування подвійною фіксованою комбінацією препарат відмінили у 3 (6 %) пацієнтів, у групі застосування потрійної фіксованої комбінації – у 4 (8 %) пацієнтів. Не виявлено статистично значущих змін показника CAVI та змін еректильної функції в чоловіків. CAVI справа при застосуванні подвійної фіксованої комбінації становив (8,68±0,57) ум. од. до лікування та (8,30±0,55) ум. од. – після лікування. CAVI зліва при застосуванні подвійної фіксованої комбінації становив (8,49±1,49) ум. од. до лікування та (8,17±1,49) ум. од. – після лікування. CAVI справа при застосуванні потрійної комбінації становив (8,86±0,39) ум. од. до лікування та (8,50±0,40) ум. од. – після лікування. CAVI зліва при застосуванні потрійної комбінації становив (8,09±0,53) ум. од. до лікування та (8,27±0,36) ум. од. – після лікування (p>0,05 для всіх значень).

Висновки. Використані варіанти подвійної (валсартан/амлодипін) та потрійної (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) фіксованої комбінації виявили високу антигіпертензивну ефективність, не посилювали метаболічні порушення, не впливали негативно на еректильну функцію в чоловіків та сповільнювали прогресування жорсткості артерій.

Ключові слова: фіксована комбінація, артеріальна гіпертензія, серцево-гомільковий судинний індекс, валсартан, амлодипін, гідрохлоротіазид, еректильна функція.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з причин серцево-судинної захворюваності і призводить до 9,4 млн випадків смерті щороку у всьому світі [1]. Близько 70 % пацієнтів потребують комбінованої антигіпертензивної терапії. Найефективніші фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів містять блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи разом з антагоністами кальцію та/або діуретиками [24].

Нещодавно було розроблено новий показник артеріальної жорсткості – серцево-гомільковий судинний індекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). Встановлено, що CAVI корелює з іншими факторами серцево-судинного ризику, що відображає ступінь атеросклеротичних змін із доброю відтворюваністю в пацієнтів, які регулярно проводять медичні огляди, пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та пацієнтів з гемодіалізом, що страждають на атеросклеротичні захворювання [8, 9]. CAVI відображає жорсткість аорти, стегнової артерії та великогомілкової артерії в цілому, але при цьому CAVI не залежить від артеріального тиску. Показник CAVI також корелює з коронарним стенозом, цукровим діабетом та метаболічним синдромом [19–22]. Великих популяційних досліджень про важливість CAVI в умовах ожиріння та метаболічного синдрому, що є попередником серцево-судинних захворювань, не проводилося.

На жорсткість артерій позитивно впливає факт зниження АТ як такий, а особливо на тлі прийому блокаторів рецепторів до ангіотензину II. Валсартан є одним із таких представників класу. Крім нормалізації артеріального тиску, валсартан поліпшує якість життя [4] та має позитивний вплив на сексуальну функцію пацієнтів з артеріальною гіпертензією (завдяки зменшенню інтенсивності симптомів еректильної дисфункції (ЕД) і андрогенного дефіциту в чоловіків і підвищенню лібідо в жінок), а також поліпшує когнітивну функцію у пацієнтів похилого віку [2, 4, 6, 7].

Мета роботи – оцінити терапевтичну ефективність, вплив на жорсткість судин (за допомогою визначення серцево-гомількового судинного індексу) та еректильну функцію в чоловіків фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 50 пацієнтів (27 чоловіків та 23 жінки, віком 25–75 років (у середньому $54,9 \pm 1,8$ року)) із АГ 2–3-го ступеня

за класифікацією ВООЗ, які проходили стаціонарне або амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Критерії залучення в дослідження: вік 25–75 років, есенціальна АГ II стадії, рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) АТ $> 160/100$ мм рт. ст. наприкінці періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів, відсутність критеріїв вилучення, підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні, здатність пацієнта до адекватного співробітництва.

Критерії вилучення: рівень АТ $> 220/140$ мм рт. ст.; вторинна та злаякісна АГ; наявність цукрового діабету; наявність в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інвазивні та неінвазивні втручання на серці, порушення мозкового кровообігу; порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистоля, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла); серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA; стенокардія напруження III–IV функціонального класу; тромбоемболія легеневої артерії; виражена хронічна ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв, анурія); декомпенсовані ураження печінки; психічні розлади; онкологічні захворювання; вагітність або лактація; підвищена чутливість до компонентів терапії в анамнезі; участь в інших клінічних дослідженнях.

Задачами дослідження були: вивчити терапевтичну ефективність фіксованої потрійної та подвійної комбінації в лікуванні артеріальної гіпертензії; вивчити переносимість та можливі побічні реакції препаратів, що входять до складу комбінацій, які досліджувалися.

Умовами припинення дослідження були: індивідуальна непереносимість препарату, поява тяжких або неочікуваних побічних реакцій, які потребують, на думку дослідника або пацієнта, відміни, значне погіршення загального стану в період дослідження, порушення пацієнтом протоколу дослідження, зміни лабораторних показників, які свідчать про потенційну загрозу для пацієнта, відзив пацієнтом інформованої згоди.

Згідно з протоколом, усім пацієнтам були проведені такі дослідження: збір анамнезу, вимірювання маси тіла та зросту, об'єктивне обстеження, вимірювання офісного САТ і ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічне дослідження крові, загальноклінічні дослідження крові та сечі, визначення жорсткості судинної стінки, за допомогою вимірювання CAVI, опитувальник щодо стану еректильної функції в чоловіків, реєстрація

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика пацієнтів обох груп на початку дослідження

Показник	Перша група	Друга група
Жінки	11 (44,6 %)	13 (54,2 %)
Чоловіки	14 (55,4 %)	12 (45,8 %)
Тривалість АГ, роки	8,73±1,19	8,65±1,46
Вік, роки	54,1±2,6	57,9±2,3
ІМТ, кг/м ²	32,4±0,9	30,1±0,9
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,1±1,9	159,1±2,9
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	99,8±1,8	96,9±2,0
Офісна ЧСС за 1 хв	72,2±1,9	69,0±1,9
Куріння	2 (7,7 %)	1 (4,2 %)
Вживання алкоголю	6 (23,1 %)	7 (25 %)
Прийом статинів	12 (46,2 %)	15 (58,3 %)
Прийом АСК	6 (25 %)	6 (25 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$.

побічних явищ, контроль за виконанням режиму прийому препаратів (табл. 1).

Усім пацієнтам визначали зріст та масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Діагноз надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову масу тіла реєстрували при значенні ІМТ 25–29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30–34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – ІМТ 35–39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ $\geq 40,0$ кг/м².

Вимірювання АТ проводили на апараті Omron M10 (Японія) вранці між восьмою та десятою годинами на всіх етапах дослідження. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці двічі з інтервалом 2 хв, якщо величини АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт. ст. У разі виявлення більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Оцінювали вплив терапії на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД (міжнародний індекс еректильної дисфункції).

Жорсткість судинної стінки визначали за допомогою показника САVI приладом VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Японія), манжети накладалися на обидві руки та ноги в положенні лежачи та одно-

часно відбувалося вимірювання жорсткості судинної стінки.

Проводили біохімічне дослідження крові: визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Головними критеріями ефективності було досягнення цільового рівня САТ/ДАТ (менше 140/90 мм рт. ст.). Вторинними критеріями ефективності були: зниження АТ при добовому моніторингу, зміни жорсткості судинної стінки за показниками САVI, динаміка прихильності до лікування, динаміка показників еректильної функції в чоловіків.

До початку дослідження всім пацієнтам були проведені лабораторно-інструментальні методи дослідження.

Пацієнти були розділені на дві групи методом конвертів по 25 осіб у кожній. Пацієнтам першої групи (n=25) було призначено фіксовану потрійну комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду) один раз на добу, вранці протягом 1 міс.

Пацієнти другої групи (n=25) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу, вранці протягом 1 міс.

За необхідності, якщо не було досягнуто цільового рівня офісного АТ менше 140/90 мм рт. ст., дозу титрували до добової 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) для фіксованої потрійної комбінації та до 320/10 мг (валсартан/амлодипін) для фіксованої подвійної комбінації. Через 3 міс лікування відбувався контроль терапії.

Статистичне опрацювання результатів було проведено після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначали за допомогою критерію Шапіро – Вілка. При нормальному розподілі статистичну значущість різниці середніх на етапах лікування визначали за допомогою парного двовибіркового тесту, статистичну значущість різниці між групами – за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Ефективність у групах та різницю в групах за розподілом наявнос-

Таблиця 2

Динаміка стану артерій за даними серцево-гомількового судинного індексу

Показник	Перша група		Друга група	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
CAVI справа, ум. од.	8,86±0,39	8,50±0,40	8,68±0,57	8,30±0,55
ГПІ справа, ум. од.	1,09±0,02	1,10±0,02	1,05±0,02	1,02±0,02
CAVI зліва, ум. од.	8,09±0,53	8,27±0,36	8,49±1,49	8,17±1,49
ГПІ зліва, ум. од.	1,07±0,03	1,09±0,02	1,04±0,03	1,03±0,03

Різниця показників у групах статистично не значуща порівняно з такими до лікування. ГПІ – гомільково-плечовий індекс.

ті тієї або іншої ознаки оцінювали за дихометричною перемінною за допомогою критерію χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ

Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів становив у середньому (31,2±0,7) кг/м². Середні показники офісного САТ/ДАТ на початку дослідження становили (161,7±1,8)/(98,5±1,4) мм рт. ст., середня офісна ЧСС – (70,7±1,4) за 1 хв. Основні клініко-демографічні показники пацієнтів обох груп представлені в *табл. 1*.

Відміну препарату загалом наприкінці дослідження спостерігали в 7 (14 %) пацієнтів, що було пов'язане з виникненням побічних ефектів амлодипіну.

Ми проаналізували динаміку офісного САТ окремо на тлі терапії комбінацією валсартан/амлодипін. Зниження офісного САТ на етапах 1 міс, 2 міс, 3 міс становило 19 мм рт. ст., 34 мм рт. ст., 35 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). На тлі потрійної комбінованої терапії комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид офісний САТ на етапах 1 міс, 2 міс, 3 міс знизився на 15 мм рт. ст., 34 мм рт. ст., 42 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). Зниження офісного САТ/ДАТ через 3 міс терапії становило 35/19 мм рт. ст. (p<0,05) та 42/26 мм рт. ст. (p<0,05) у разі застосування відповідно подвійної та потрійної фіксованої комбінації. У групі подвійної терапії цільового офісного АТ вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів, у групі застосування потрійної комбінації – у 95,7 %.

Було проаналізовано динаміку стану артерій за показником CAVI через 3 міс. Пацієнти, залучені в дослідження, мали ожиріння та АГ, але статистично значущої динаміки показника CAVI у них не виявлено – відзначено лише тенденцію до зменшення індексу CAVI (*табл. 2*).

Не виявлено статистично значущої динаміки лабораторних показників протягом 3 міс лікування за винятком рівня сечової кислоти, який статистично значуще знизився в групі потрійної комбіна-

ції, тобто додавання гідрохлоротіазиду в нашому дослідженні в потрійній комбінації не мало негативного впливу на рівень сечової кислоти. Наші дані демонструють, що гідрохлоротіазид безпечний для пацієнтів, навіть із високим вмістом сечової кислоти, хоча дані літератури свідчать про підвищення рівня сечової кислоти на тлі прийому гідрохлоротіазиду. Використана потрійна комбінація була безпечною та метаболічно нейтральною для пацієнтів у нашому дослідженні. Дані представлено в *табл. 3*.

Ми оцінювали вплив терапії в групах спостереження на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД. Р. Aranda та співавторів вивчали поширеність ЕД у 2130 чоловіків із АГ та встановили, що 45,8 % чоловіків із АГ мали ЕД [2]. За даними М. Doumas та співавторів, які порівнювали поширеність ЕД у чоловіків з АГ та нормальним АТ, поширеність ЕД у чоловіків із АГ становила 35,2 %, а в чоловіків з нормальним АТ – 14,1 % [6]. Деякі дослідження показують, що ІХС та ЕД мають спільні фактори ризику. Так, у дослідженні А. Greenstein та співавторів ЕД корелювала з кількістю закритих коронарних артерій [7]. В основі еректильного збудження лежить вивільнення оксиду азоту (NO). Тому всі чинники, які впливають на вивільнення NO, можуть сприяти поліпшенню еректильної функції в чоловіків [2, 6, 7]. Валсартан як представник класу блокаторів рецепторів ангіотензину II позитивно впливає на функцію ендотелію судин, сприяє посиленню вивільнення рівня NO. Тому ми вирішили дослідити, яким чином валсартан у комбінації з амлодипіном впливає на стан еректильної функції в чоловіків (*рисунк*). Не виявлено статистично значущих змін еректильної функції в чоловіків, які брали участь у нашому дослідженні. Можливо, це було пов'язане з невеликою кількістю пацієнтів у дослідженні та з тим, що в нашому дослідженні переважали пацієнти з ожирінням та надлишковою масою тіла, а, як відомо, ожиріння сприяє виникненню ЕД і за короткий термін спостереження 3 міс не могло

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників через 6 місяців лікування

Показник	Перша група		Друга група	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Гемоглобін, г/л	148,5±7,7	147,5±7,0	138,3±1,9	136,3±5,4
Калій, ммоль/л	4,7±0,2	4,8±0,2	4,7±0,2	4,9±0,4
Натрій, ммоль/л	144,1±0,8	144,0±0,9	146,3±1,8	143,8±1,3
Креатинін, мкмоль/л	84,9±4,9	90,8±3,6	88,1±4,1	83,4±4,6
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	78,9±5,7	77,4±4,2	71,5±4,4	73,5±5,2
Білірубін, мкмоль/л	12,1±0,7	11,0±1,0	15,3±1,7	16,2±3,1
Сечова кислота, мкмоль/л	368,2±21,5	327,0±11,7	352,8±26,9	352,9±24,6
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,2	5,9±0,3	6,1±0,3	5,8±0,3
Загальний холестерин, ммоль/л	5,4±0,3	4,9±0,4	5,1±0,2	5,0±0,6
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,2	2,0±0,4	1,2±0,2	1,4±0,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	1,1±0,2
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,6±0,2	3,3±0,4	3,1±0,2	3,3±0,6

Різниця показників у групах статистично не значуща порівняно з такими до лікування.

бути статистично значущих змін. Також у нашому дослідженні ми спостерігали досить значне зниження системного АТ у результаті застосування подвійної та потрібної фіксованої комбінації, що може призводити до зниження припливу крові до

статевих органів, особливо в чоловіків віком 60 років і старших, і тим самим сприяти виникненню ЕД.

Таким чином, терапія на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану та амлодипі-

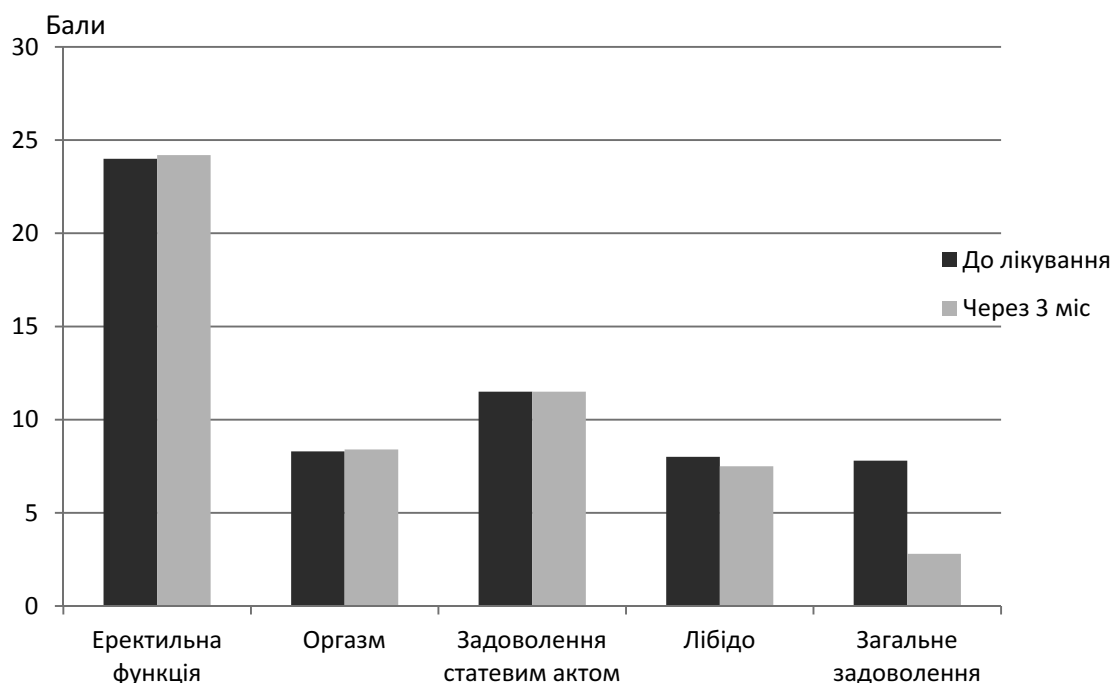


Рисунок. Динаміка еректильної функції в чоловіків на тлі терапії.

ну/валсартану/гідрохлоротіазиду сприяла статистично значущому зниженню рівня АТ (як наслідок, це привело до кращого контролю АТ з досягненням цільового рівня офісного АТ у 93,3 % пацієнтів) і не мала негативного впливу на еректильну функцію, не посилювала метаболічні порушення та сповільнювала прогресування жорсткості артерій.

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що в разі застосування подвійної (на основі валсартану та амлодипіну) або потрійної (на основі валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду) фіксованої комбінованої терапії відбувалося значне статистично значуще зниження офісного АТ у пацієнтів із помірною та тяжкою АГ. Зниження офісного САТ/ДАТ становило 35/19 мм рт. ст. ($p < 0,05$) і 42/26 мм рт. ст. ($p < 0,05$) у разі застосування подвійної та потрійної фіксованої комбінації відповідно.

Вимірювання жорсткості артерій у рутинній медичній практиці важливо для оцінки прогресування атеросклерозу. На цей час було запропоновано багато параметрів, які кількісно представляють жорсткість артерій. Серед них швидкість поширення пульсової хвилі найбільш часто застосовується в клінічній практиці, оскільки її можна виміряти просто та неінвазивно. Однак цей показник істотно залежить від рівня АТ на момент вимірювання. Тому швидкість поширення пульсової хвилі не підходить як параметр для оцінки жорсткості артерій, особливо для досліджень, пов'язаних зі зміною АТ. У 2006 р. К. Shirai та співавтори запропонували новий параметр жорсткості артеріальної стінки, незалежний від рівня АТ, – серцево-гомільковий судинний індекс [18].

Оскільки САVI не залежить від рівня АТ на момент вимірювання, то за його допомогою можна оцінити реальний вплив АТ на жорсткість стінки артерій. Виявлено, що фіксована комбінація лозартану/гідрохлоротіазиду знижує САVI [22], при тому що при монотерапії діуретиками САVI не змінювався.

Г. Uehara [22] дослідив, що кандесартан найбільше знижує САVI порівняно з телмісартаном та лозартаном. К. Vukuda та співавтори [3] вивчали вплив кандесартану порівняно з антагоністами кальцію. Вони встановили, що АТ значно знизився в обох групах, а показник САVI в групах не відрізнявся.

У. Miyashita та співавтори досліджували вплив амлодипіну та олмесартану на АТ та САVI. АТ знижувався однаково, але САVI значуще знижувався

лише в групі олмесартану порівняно з групою амлодипіну [12, 23].

Оскільки дані досліджень свідчать про позитивний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на еластичність судин, ми ввели в дослідження оцінку індексу САVI. Але в нашому дослідженні ми не виявили статистично значущої динаміки показника САVI після тримісячного лікування фіксованими комбінаціями валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид. Безпечність використовуваних у дослідженні комбінацій доводить відсутність негативної динаміки лабораторних показників через 3 місяці лікування.

Показник САVI був вивчений як неінвазивний маркер артеріальної жорсткості [5, 15]. САVI був значно підвищеним у пацієнтів із метаболічним синдромом, а зниження маси тіла значно знижувало цей показник у пацієнтів із ожирінням [16].

У кількох дослідженнях виявлено сильні кореляційні зв'язки між САVI та товщиною судинної стінки сонної артерії, але з'ясувалося, що наявність атеросклеротичної бляшки показала набагато сильнішу кореляцію з САVI [14, 13, 25]. Кореляційні зв'язки САVI та товщини судинної стінки сонної артерії можуть бути важливим предиктором церебрального тромбозу в пацієнтів з високим ризиком атеросклерозу [25]. Повідомлялося, що препарати для зниження холестерину, такі як пітавастатин, езетиміб, та для зниження тригліцеридів, такі як ейкозапентаєнова кислота, зменшують рівень САVI [11].

Дослідження N. Yamamoto та співавторів з 4-річним спостереженням показало, що особи похилого віку з вищим САVI мали більший ризик когнітивних порушень, ніж особи з нижчим САVI, що свідчить про те, що цей показник може бути раннім маркером деменції [25]. Механізми, які лежать в основі зв'язку між жорсткістю артерій та когнітивними порушеннями, можуть бути пов'язані зі зменшенням білої речовини та цілісності сірої речовини. Частіше займатися фізичними вправами; схуднути і приймати ліки, призначені для поліпшення чутливості до інсуліну; кинути курити; застосовувати антигіпертензивні препарати та статини – це заходи зі зміни способу життя, які можуть бути ефективними для запобігання появі жорсткості артерій і когнітивних порушень [11]. Автори роблять висновок, що жорсткість артерій є чутливим предиктором когнітивних порушень, а ступінь вираження артеріальної жорсткості може слугувати індикатором, який застосовується для корекції лікування, призначеного для запобігання або затримки виникнення і прогресування деменції в осіб похилого віку. Однак більшість сучасних дослі-

джен, що стосуються взаємозв'язку між САVI та когнітивними порушеннями, проводилися в Японії [25].

К. Shirai та співавтори розглядали принцип і обґрунтування застосування показника САVI та можливості його клінічного використання. Відомо, що артеріальну жорсткість вважають сурогатним маркером артеріосклерозу. Швидкість поширення пульсової хвилі є предиктором серцево-судинних подій. Але цей показник залежить від рівня АТ під час вимірювання. Для подолання цієї проблеми розроблений серцево-гомільковий судинний індекс. САVI не залежить від рівня АТ на момент вимірювання. САVI може відображати зміну артеріальної жорсткості на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. САVI демонструє високу значущість при старінні та при багатьох атеросклеротичних захворюваннях. Крім того, САVI знижується при введенні α_1 -адреноблокатора доксазозину протягом 2–4 год. Ці результати свідчать про те, що САVI відображає жорсткість артерій. Блокатор рецепторів ангіотензину II олмесартан знижував САVI набагато більше, ніж антагоніст кальцію амлодипін, незалежно від ступеня зниження АТ [19].

Н. Satoh та співавтори вивчали значення показника САVI у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) [16]. Серед 325 осіб з ожирінням, що взяли участь у цьому багатоцентровому дослідженні, 216 (67 %) пацієнтів відповідали критеріям наявності МС. Значення САVI були значно вищими в пацієнтів із МС, ніж у пацієнтів, які не мають МС, тоді як не було суттєвої різниці щодо індексу маси тіла, рівнів загального холестерину та ХСЛПНЩ між обома групами. Значення САVI слабко корелювало з АТ, але мало тісний зв'язок із вираженістю параметрів МС. Це дослідження демонструє, що САVI є показником жорсткості артерій у пацієнтів із МС. Автори роблять висновок, що визначення жорсткості артерій за допомогою САVI може бути корисним для оцінки та корекції серцево-судинного ризику в пацієнтів з МС [15, 16].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея та план дослідження – Ю.С.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К., Г.П., В.Г., І.Ж., П.С., С.П.; створення бази даних – О.Т., С.К.; статистичний аналіз даних – О.Р., О.Т.; написання статті – О.Р.; формулювання висновків, редагування статті – Ю.С., Г.Р.

Ефективність фіксованої подвійної та потрійної комбінацій валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид була широко вивчена в багатьох рандомізованих дослідженнях [10, 13, 17, 20, 21, 24].

Досягнення адекватного контролю артеріального тиску в пацієнтів з високим ризиком часто вимагає призначення комбінації у вигляді стартової терапії.

Отже, наше дослідження продемонструвало високу антигіпертензивну ефективність та підвищення прихильності до лікування на тлі прийому фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

ВИСНОВКИ

1. Зниження офісного систолічного артеріального тиску на тлі фіксованої подвійної комбінації валсартан/амлодипін через 3 міс становило 35 мм рт. ст., ($p < 0,05$), на тлі потрійної комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – 42 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

2. У групі валсартан/амлодипін цільового офісного артеріального тиску вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів, у групі валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – у 95,7 %.

3. Зміни судинної жорсткості за даними САVI мали тенденцію до поліпшення, але ці зміни були статистично не значущі. На тлі прийому комбінації валсартан/амлодипін САVI справа зменшився з $(8,68 \pm 0,57)$ до $(8,30 \pm 0,55)$ ум. од., зліва – з $(8,49 \pm 1,49)$ до $(8,17 \pm 1,49)$ ум. од. На тлі прийому комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид САVI справа зменшився з $(8,86 \pm 0,39)$ до $(8,50 \pm 0,40)$ ум. од., зліва – становив $(8,09 \pm 0,53)$ і $(8,27 \pm 0,36)$ ум. од. відповідно.

4. У нашому дослідженні не виявлено негативних змін еректильної функції в чоловіків на тлі прийому фіксованої подвійної та потрійної комбінації.

Література

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*.– 2002.– Vol. 18; 288 (23).– P. 2981–2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.
2. Aranda P., Ruilope L.M., Calvo C. et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study // *Am. J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 17 (2).– P. 139–145. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.006.
3. Bukuda K., Ichihara A., Sakoda M. et al. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Vasc. Health Risk. Manag.*– 2010.– Vol. 6.– P. 571–578. doi: 10.2147/vhrm.s11958.
4. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Crikelair N. et al. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2013.– Vol. 29.– P. 901–910. doi: 10.1185/03007995.2013.803057.
5. Choi S.Y., Oh B.H., Park J.B. et al. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2013.– Vol. 20.– P. 911–923. doi: 10.5551/jat.18267.
6. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects // *J. Androl.*– 2006.– Vol. 27 (3).– P. 469–477. doi: 10.2164/jandrol.04191.
7. Greenstein A., Chen J., Miller H. et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? // *Int. J. Impot. Res.*– 1997.– Vol. 9 (3).– P. 123–126. doi: 10.1038/sj.ijir.3900282.
8. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity // *Angiology*.– 2009.– Vol. 60 (4).– P. 468–476. doi: 10.1177/0003319708325443.
9. Iyata J., Sasaki H., Kakimoto T. et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure // *Diabetes. Res. Clin. Pract.*– 2008.– Vol. 80 (2).– P. 265–270. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.016.
10. Mehlum M., Liestøl K., Julius S. et al. visit-to-visit blood pressure variability increases risk of stroke or cardiac events in patients given valsartan or amlodipine in the VALUE trial // *J. Hypertens.*– 2015.– Vol. 33 (Suppl. 1).– P. e40. doi: 10.1097/01.hjh.0000467454.55397.ea.
11. Miyashita Y., Endo K., Saiki A. et al. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2009.– Vol. 16.– P. 539–545. doi: 10.5551/jat.281.
12. Miyashita Y., Saiki A., Endo K. et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2009.– Vol. 16.– P. 621–626. doi: 10.5551/jat.497.
13. Nakayama K., Kuwabara Y., Daimon M. et al. Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART): design, methods, and preliminary results // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (1).– P. 21–28. doi: 10.1291/hypres.31.21.
14. Namekata T., Suzuki K., Ishizuka N., Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study // *BMC Cardiovasc. Disord.*– 2011.– Vol. 11.– P. 51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51.
15. Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2016.– Vol. 23 (2).– P. 155–168. doi: 10.5551/jat.32797.
16. Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (10).– P. 1921–1930. doi: 10.1291/hypres.31.1921.
17. Sawada T., Yamada H., Dahlf B., Matsubara H., for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30.– P. 2461–2469. doi: 10.1093/eurheartj/ehp363.
18. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2006.– Vol. 13 (2).– P. 101–107. doi: 10.5551/jat.13.101.
19. Shirai K., Song M., Suzuki J. et al. Contradictory effects of β_1 - and α_1 -adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2011.– Vol. 18 (1).– P. 49–55. doi: 10.5551/jat.3582.
20. Sison J., Ríos Vega R.M., Dayi H. et al. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies // *Curr. Med. Research and Opinion*. doi: 10.1080/03007995.2017.1412682.
21. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (7).– P. 1347–1355. doi: 10.1291/hypres.31.1347.
22. 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 cardiovascular index // *J. Inter. Medical. Res.*– 2008.– Vol. 36.– P. 1094–1102. doi: 10.1177/147323000803600529.
23. Wang L., Zhao J.W., Liu B. et al. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*– 2012.– Vol. 12 (5).– P. 335–344. doi: 10.2165/11597390-000000000-00000.
24. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the manage-

ment of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J. Hypertens.– 2018.– Vol. 36.–

P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

25. Yamamoto N., Yamanaka G., Ishikawa M. et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.– 2009.– Vol. 28 (2).– P. 153–158. doi: 10.1159/000235642.

Влияние фиксированных комбинаций на артериальную жесткость и эректильную функцию у пациентов с артериальной гипертензией

Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, Г.Ф. Примак, В.М. Гранич, И.А. Живило, П.И. Сидоренко, С.А. Полищук

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить терапевтическую эффективность, влияние на жесткость сосудов (с помощью определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)) и эректильную функцию у мужчин фиксированной тройной комбинации валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид и двойной фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в лечении пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени.

Материалы и методы. В исследование включили 50 пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией без сахарного диабета в возрасте 25–75 лет (в среднем $54,9 \pm 1,8$ года). Пациенты были разделены на две группы методом конвертов по 25 человек в каждой. Больным первой группы ($n=25$) была назначена фиксированная тройная комбинация валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид – по 1 таблетке (160 мг валсартана/5 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазида) один раз в сутки, утром в течение 1 мес. Пациенты второй группы ($n=25$) получали по аналогичной схеме двойную фиксированную комбинацию препарата валсартан/амлодипин – по 1 таблетке (160 мг валсартана/5 мг амлодипина) один раз в сутки, утром в течение 1 мес. При необходимости, если не было достигнуто целевого уровня офисного артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст., дозу титровали до суточной 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид) для фиксированной тройной комбинации и до 320/10 мг (валсартан/амлодипин) для фиксированной двойной комбинации. Через 3 мес лечения осуществляли контроль терапии.

Результаты и обсуждение. Индекс массы тела пациентов составлял в среднем $(31,2 \pm 0,7)$ кг/м². Офисное систолическое и диастолическое АД в начале исследования составляло в среднем соответственно $(161,7 \pm 1,8)$ и $(98,5 \pm 1,4)$ мм рт. ст., офисная частота сокращений сердца – $70,7 \pm 1,4$ в 1 мин. Офисное АД снизилось на $35/19$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при применении двойной фиксированной комбинации и на $42/26$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при применении тройной комбинации. Целевого офисного АД удалось достичь у 90,9 % пациентов при применении двойной фиксированной комбинации и у 95,7 % – при применении тройной комбинации. В группе лечения двойной фиксированной комбинацией препарат отменили у 3 (6 %) пациентов, в группе применения тройной фиксированной комбинации – у 4 (8 %) пациентов. Не выявлено статистически значимых изменений показателя CAVI и изменений эректильной функции у мужчин. CAVI справа при применении двойной фиксированной комбинации составлял $(8,68 \pm 0,57)$ усл. ед. до лечения и $(8,30 \pm 0,55)$ усл. ед. – после лечения. CAVI слева при применении двойной фиксированной комбинации составлял $(8,49 \pm 1,49)$ усл. ед. до лечения и $(8,17 \pm 1,49)$ усл. ед. – после лечения. CAVI справа при применении тройной комбинации составлял $(8,86 \pm 0,39)$ усл. ед. до лечения и $(8,50 \pm 0,40)$ усл. ед. – после лечения. CAVI слева при применении тройной комбинации составлял $(8,09 \pm 0,53)$ усл. ед. до лечения и $(8,27 \pm 0,36)$ усл. ед. – после лечения ($p > 0,05$ для всех значений).

Выводы. Использованные варианты двойной (валсартан/амлодипин) и тройной (валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид) фиксированной комбинации показали высокую антигипертензивную эффективность, не усиливали метаболические нарушения, не влияли отрицательно на эректильную функцию у мужчин и замедляли прогрессирование жесткости артерий.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, артериальная гипертензия, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, эректильная функция.

Influence fixed combination therapy on arterial stiffness and erectile function in patients with arterial hypertension

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, G.D. Radchenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Prymak, V.M. Granich, I.O. Zhivilo, P.I. Sidorenko, S.A. Polishchuk

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

The aim – to evaluate the therapeutic efficacy and dynamics of arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI), as well as the dynamics of erectile function in men of the generic fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide and a double fixed combination of valsartan/amlodipine in the treatment of patients with arterial hypertension II–III degree.

Materials and methods. The study included patients with moderate and severe arterial hypertension without diabetes. Patients were divided into 2 groups by the method of envelopes of 25 each. The first group (n=25) was assigned a fixed triple combination of tablets valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. The drug was administered 1 tablet (160 mg of valsartan/5 mg of amlodipine/12.5 mg of hydrochlorothiazide) once a day in the morning for 1 month. Patients in the second group (n=25) received a similar scheme of a double fixed combination of the drug valsartan/amlodipine. The drug was administered 1 tablet (160 mg of valsartan/5 mg of amlodipine) once a day in the morning for 1 month. If necessary, the target level of office blood pressure was less than 140/90 mm Hg, the dose was titrated to a daily dose of 320/10/12.5 mg (valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide) on a fixed triple combination and up to 320/10 mg (valsartan/amlodipine) on a fixed double combination. After 3 months of treatment there was control of therapy.

Results and discussion. The study included 50 patients with moderate and severe hypertension. The average age of patients was 54.9 ± 1.8 (25–75) years. The average BMI is 31.2 ± 0.7 kg/m². The average of the office of SBP and DBP at the beginning of the study were 161.7 ± 1.8 mm Hg and 98.5 ± 1.4 mm Hg in accordance. The office heart rate is 70.7 ± 1.4 bpm. The decrease in the office blood pressure (SBP/DBP) was 35/19 mm Hg ($p < 0.05$) on the double combination and 42/26 mm Hg ($p < 0.05$) on the triple combination. Achieving target BP measurement in the office was 90.9 % – in the double combination and 95.7 % – in triple combination. In the dual combination group, withdrawal was observed in 3 (6 %) patients, in the triple combination group, withdrawal was observed in 4 (8 %) patients. There was a tendency to decrease the stiffness of the arterial wall in terms of cardio-vascular index CAVI, but there was no significant difference. CAVI right on dual therapy up to 8.68 ± 0.57 units and after treatment 8.30 ± 0.55 units. CAVI on the left on double therapy to 8.49 ± 1.49 units and after treatment 8.17 ± 1.49 units. CAVI right on triple therapy up to 8.86 ± 0.39 units and after treatment 8.50 ± 0.40 units from CAVI on the left in a triple combination up to 8.09 ± 0.53 units and after treatment 8.27 ± 0.36 units ($p > 0.05$ for all values). No significant change in erectile function in men was detected during treatment.

Conclusion. The dual (valsartan/amlodipine) and triple (valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide) fixed combination showed high antihypertensive efficacy, did not adversely affect metabolic disorders and erectile function in men, and inhibited the progression of stiffness.

Key words: fixed combination, arterial hypertension, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, cardio-ankle vascular index, erectile function.