

Применение препарата Вальсакор у пациентов с гипертензией и его влияние на сердечно-сосудистые, метаболические, воспалительные параметры и на качество сексуальной функции у мужчин

М.Г. Романюк, А.М. Корниенко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), кроме основного активного гипотензивного влияния, оказывают положительное действие на сердечно-сосудистую систему, метаболические и противовоспалительные параметры, а также на сексуальную функцию. Однако было проведено незначительное количество исследований, в которых оценивали эту группу препаратов. В отделе сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» выполнено исследование препарата Вальсакор (КРКА, Словения) при лечении 60 мужчин с неосложненной гипертензией. Было установлено, что БРА Вальсакор является эффективным гипотензивным средством. Он снижает артериальное давление, уменьшает жесткость стенок сосудов и улучшает качество сексуальной жизни пациентов с гипертензией, что дополнительно обеспечивает его высокую эффективность, хороший комплаенс и безопасность.

Ключевые слова: гипертензия, Вальсакор, сексуальная функция.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) является одним из самых важных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Патофизиологическими эффектами ангиотензина II, основного участника РАС, которые приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, являются вазоконстрикция, эндотелиальная дисфункция, увеличение риска развития тромбоза, продукция супероксидов, рост сосудистой мышечной ткани, ремоделирование тканей и стимуляция некоторых воспалительных и гормональных медиаторов [1].

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) являются новым классом антигипертензивных препаратов, которые угнетают РАС путем селективного блокирования АТ-1-рецепторов, таким образом ингибируя большую часть негативных эффектов ангиотензина II. Кроме положительного влияния на артериальное давление (АД), они могут также оказывать благоприятные эффекты на левожелудочковую гипертрофию, эластичность артериальной стенки, сосудистую эндотелиальную функцию. Они являются хорошо известными косвенными маркерами и предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2, 3]. Кроме того, учитывая положительные влияния на сосуды, а также, по некоторым данным, на гормональный статус, БРА могут оказывать положительное действие на сексуальную функцию пациентов с гипертензией.

Более того, блокаторы РАС, включающие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторы АПФ) и БРА, снижают частоту возникновения сахарного диабета [4, 5]. Последние исследования *in vitro* и эксперименты на животных предполагают, что некоторые БРА действуют, как

агонисты гамма-рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR γ) и это не зависит от АТ-1-блокады; таким образом, это может повысить чувствительность к инсулину и липидный профиль [6, 7].

Воспаление является одним из возможных механизмов, через которые ангиотензин II ускоряет развитие атеросклероза [8]. В то же время, существуют данные, что воспалительные маркеры уменьшаются на фоне БРА, независимо от изменений АД [9, 10].

Целью данного исследования является изучение влияния одного из БРА – валсартана (торговое название препарата, производимого фирмой КРКА, Словения, – Вальсакор) на сердечно-сосудистые, метаболические и противовоспалительные показатели у пациентов с неосложненной гипертензией. Кроме того, было оценено влияние Вальсакора на сексуальную функцию этих пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделе сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено проспективное рандомизированное открытое исследование с фиксированным режимом монотерапии.

Критериями включения пациентов были: впервые или ранее диагностированная гипертензия, на фоне которой пациенты не принимали антигипертензивные препараты более 4 нед. Критериями исключения из исследования были: 1) гиперкалиемия > 5,5 ммоль/л; 2) уровень креатинина > 2 мг/дл; 3) уровень гемоглобина A1c (HbA1c) > 8,0%; 4) вторичная гипертензия; 5) гормональная терапия или прием стероидов; 6) прием противодиабетических или гиполипидемических препаратов; 7) ишемическая болезнь сердца или выраженный атеросклероз других сосудов; 8) клинически значимые заболевания нервной системы, пищеварительного тракта или злокачественные образования.

Все испытуемые дали письменное информированное согласие, а протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

После 2-недельного вводного периода пациенты начинали получать валсартан (160 мг/сут; n=60) в течение 12-недельной открытой фазы. Пациентам было предложено принимать исследуемый препарат с водой утром примерно в одно и то же время каждый день. Они приходили на скрининговые визиты за 1 нед до начала приема препарата (исходные лабораторные и сердечно-сосудистые исследования), в начале приема, а также через 4 и 12 нед лечения. На 12-й неделе физическое обследование, лабораторные оценки и сердечно-

Таблица 1

Демографические показатели, а также параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с гипертензией до и после 12-недельного курса монотерапии Вальсакором (160 мг/сут)

Показатель	Пациенты, принимающие Вальсакор (n=60)		p
	До терапии	После терапии (12 нед)	
Возраст (годы)	48,4±9,6		
ИМТ (кг/м ²)	25,0±2,3	24,8±2,1	0,131
Окружность талии (см)	86,2±6,6	85,8±6,30	0,097
САД (мм рт.ст.)	151,7±16,2	129,2±15,1	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	99,3±10,5	82,4±11,3	<0,001
HbA1c (%)	5,6±0,4	5,5±0,4	0,641
Уровень глюкозы натощак (мг/дл)	96,9±12,1	94,8±9,70	0,578
Уровень инсулина натощак (мМЕ/мл)	6,1±3,7	7,6±4,4	0,139
Степень резистентности к инсулину	1,5±0,9	1,8±1,1	0,206
Общий холестерин (мг/дл)	193,2±34,4	182,2±33,1	0,075
Триглицериды (мг/дл)	162,5±76,5	140,3±67,2	0,058
ЛПВП (мг/дл)	52,0±13,6	51,6±11,0	0,544
ЛПНП (мг/дл)	130,5±27,6	131,1±22,4	0,900
Адипонектин (нг/мл)	76,4±57,4	80,9±60,3	0,541
ИЛ-6 (пг/мл)	1,35±1,50	1,15±0,89	0,620
кФСРВ (см/с)	841,2±131,0	760,7±136,8	0,023
ПЗД (%)	7,1±4,1	8,0±3,0	0,118

Примечание: HbA1c – гликозилированный гемоглобин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ИЛ-6 – интерлейкин-6; кФСРВ – каротидно-феморальная скорость пульсовой волны; ПЗД – потокозависимая дилатация.

сосудистые исследования были выполнены повторно. Оценивали такие показатели: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление (мм рт.ст.), возраст, масса тела, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ); резистентность к инсулину, HbA1c, сывороточные уровни адипонектина и интерлейкина-6; также определяли каротидно-феморальную скорость пульсовой волны (кФСРВ), проводили ЭКГ и эхокардиограмму; при помощи УЗИ определяли толщину интимы медиа сонной артерии (толщина ИМСА); эндотелиальную функцию диагностировали при помощи показателя потокозависимой дилатации (FMD).

Сексуальную функцию пациентов оценивали на первом визите, а также через 12 нед приема препарата. Для этого использовали шкалу МИЭФ-15 (Международный индекс эректильной функции), показатели кровотока в половом члене, измеренные при помощи фармакодоплерографии полового члена, а также по данным уровня общего тестостерона в сыворотке крови.

Данные были проанализированы при помощи непараметрических методов. Разницу между начальными и посттерапевтическими значениями определяли при помощи теста Вилкоксона. Статистически достоверными данные были при $p < 0,05$. Для анализа использовали программу SPSS для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В скрининг были включены 120 пациентов, из которых соответствовали критериям включения в исследование 65 мужчин. Трое из них вышли из исследования по согласо-

ванию с врачами, двое – не пришли на один из повторных визитов. Оставшиеся 60 пациентов составили группу анализа.

Пациенты – мужчины, средний возраст которых составлял $48,4 \pm 9,6$ года. Первичные общие характеристики и данные пациентов, касающиеся сердечно-сосудистой системы, а также результаты 12-недельной терапии Вальсакором представлены в табл. 1.

После терапии препаратом Вальсакор отмечалось достоверное уменьшение как САД ($p < 0,001$), так и ДАД ($p < 0,001$), по сравнению с начальными показателями (см. табл. 1). Среднее снижение САД на фоне приема БРА составило $22,5 \pm 17,0$ мм рт.ст., ДАД – $16,8 \pm 9,3$ мм рт.ст. Значимых изменений частоты сердечных сокращений не отмечалось.

Курс лечения препаратом Вальсакор (12-недельный) значительно не отразился на ИМТ, окружности талии, показателе HbA1c, уровнях инсулина и глюкозы крови натощак, адипонектина и показателе резистентности к инсулину по сравнению с начальными показателями. Достоверных изменений не наблюдалось также в отношении липидного профиля пациентов, которые получали валсартан, но была отмечена тенденция к уменьшению общего холестерина (-4,7%, $p = 0,075$) и триглицеридов (-5,6%, $p = 0,058$). Интерлейкин-6 достоверно не снижался на фоне терапии.

Что касается сердечно-сосудистых маркеров, отмечалось достоверное снижение кФСРВ (-7,5%, $p < 0,05$); тенденция к снижению толщины ИМСА (-3,7%, $p = 0,061$) и достоверно не изменялся показатель потокозависимой дилатации.

Средние показатели МИЭФ-15 достоверно уменьшились после 12-недельного курса Вальсакора с $49,1 \pm 6,9$ до $58,9 \pm 7,1$ ($p = 0,032$) (табл. 2). Были проанализированы пока-

Таблица 2

Показатели сексуальной функции у мужчин с гипертензией до и после терапии Вальсакором

Показатель	Пациенты, принимающие Вальсакор (n=60)		p
	До терапии	После терапии (12 нед)	
МИЭФ-15 (баллы)	49,1±6,9	58,9±7,1	0,032
ПСС покоя (см/с)	7,4±1,0	7,9±0,8	0,079
ПСС после стимуляции (см/с)	30,1±3,6	39,8±4,1	0,04
КДС покоя (см/с)	1,4±0,3	1,3±0,2	0,35
КДС после стимуляции (см/с)	4,9±0,8	3,8±0,7	0,059
Общий тестостерон (нг/мл)	4,6±0,8	6,0±0,9	0,063

Таблица 3

Показатели МИЭФ-15 и общего тестостерона у мужчин с гипертензией до и после терапии Вальсакором при анализе по группам

Показатель	≤41 года			42-56 лет			≥57 лет		
	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p	До терапии	После терапии	p
МИЭФ-15 (баллы)	54,3±5,9	67±7,1	0,042	47,9±6,2	51,8±5,7*	0,064	45,1±4,8	49,7±5,2	0,21
Общий тестостерон (нг/мл)	5,6±0,7	7,1±1,1	0,04	5,1±0,5	5,9±0,9*	0,078	3,1±0,3	4,0±0,4	0,08

Примечание: * – достоверные различия между изменением показателя по сравнению с предыдущей возрастной группой.

затели кровотока полового члена, а именно пиковая систолическая скорость (ПСС) и конечная диастолическая скорость (КДС) в состоянии покоя и после фармакологической стимуляции (интракавернозное введение 10 мкг простагландина E₂). Терапия БРА достоверно повышала показатель ПСС после стимуляции (+5,2±0,7 см/с, p=0,04), а также отмечалась тенденция к снижению КДС после стимуляции (-2,1±0,3 см/с, p=0,065), практически не влияя на показатели пенильного кровотока в спокойном состоянии.

Показатели общего тестостерона в сыворотке крови достоверно не изменялись, однако отмечалась тенденция к его росту (+1,4±0,3 нг/мл, p=0,062).

Отдельно проводили анализ показателей МИЭФ-15 и общего тестостерона в трех возрастных группах (≤41 года (n=16), 42–56 лет (n=27) и ≥57 лет (n=17)). В группе пациентов более молодого возраста показатели МИЭФ улучшались достоверно больше, чем в группе лиц старшего возраста (табл. 3). Кроме того, рост тестостерона в группе лиц до 41 года был также достоверным после курса Вальсакора.

Мы исследовали влияние одного из БРА – препарата Вальсакор – на параметры сердечно-сосудистой системы, метаболические и противовоспалительные эффекты, а также его влияние на сексуальную функцию мужчин. Отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД, однако, ни один из остальных исследуемых параметров достоверно не изменялся, за исключением кФСРВ, после лечения. Однако наблюдается достоверное улучшение сексуальной функции пациентов, улучшение артериального притока крови в сосудах полового члена и некоторая тенденция к повышению уровня тестостерона, что особенно выражено в группах лиц более молодого возраста.

На сегодняшний день БРА занимают первое место по назначению для терапии больных артериальной гипертензией во многих странах мира. Они являются прекрасной альтернативой ингибиторам АПФ, которые многие пациенты не переносят из-за побочных эффектов. БРА являются высокоэф-

фективными препаратами первой линии терапии для снижения АД, а также обладают хорошими кардио- и ренопротективными свойствами, наряду с сохранением сексуальной функции у пациентов с гипертензией, обеспечивают оптимальный комплаенс по сравнению с другими классами лекарственных препаратов [17].

В нашем исследовании отмечено значительное снижение кФСРВ, что характеризует жесткость аортальной стенки, позволяя оценивать степень выраженности артериальной гипертензии. Учитывая выраженное влияние Вальсакора на САД и ДАД, не удивляет факт быстрого снижения показателя кФСРВ.

Влияние же на сексуальную функцию может объясняться несколькими факторами. Известен положительный эффект БРА на эндотелиальную функцию, микрососудистое ремоделирование и ангиогенез могут, хоть и частично, объяснить производимый эффект. Учитывая это, следует отметить, что морфологические исследования на крысах с гипертензией показали выраженное ремоделирование сосудов под влиянием повышенного давления и увеличение соединительной ткани в кавернозных телах [11]. Более того, обратимость ремоделирования на фоне гипертензии в резистентных сосудах эффективно достигалась препаратами, влияющими на РАС, особенно БРА [12–14]. Тем не менее, следует учитывать, что валсартан также достоверно повышал сексуальное желание, что, скорее всего, не связано с влиянием на эректильную функцию. Результаты исследования свидетельствуют о незначительном повышении уровней тестостерона на фоне приема Вальсакора, в то время как остальные группы антигипертензивных препаратов могут уменьшать уровни этого гормона [15]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения периферических и, возможно, центральных механизмов, принимающих участие в приведенных выше эффектах.

Данное исследование имеет существенный ряд ограничений. Во-первых, незначительное количество пациентов, уча-

ствующих в исследовании, кроме того, не достаточная длительность приема БРА (12 нед) для более выраженных изменений показателей сердечно-сосудистой системы, что может отразиться на биохимических маркерах. Таким образом, это исследование, возможно, является подготовкой для более крупного, длительного, мультицентрового, рандомизированного исследования. Однако даже за такой короткий срок установлено достоверное положительное влияние Вальсакора на сексуальную функцию мужчин с гипертензией, что ставит данный препарат на первое место не только из-за высокой эффективности в отношении АД, но вследствие его потенцирующего влияния на сексуальную активность пациентов. Учитывая достоверное увеличение пенильного кровотока на фоне лечения, можно ожидать достаточно стойкого эффекта после терапии данным БРА.

ВЫВОДЫ

Таким образом, БРА Вальсакор является эффективным гипотензивным средством. Он снижает АД, уменьшает жесткость стенок сосудов и приводит к улучшению качества сексуальной жизни пациентов с гипертензией, что дополнительно обеспечивает его высокую эффективность, хороший комплаенс и безопасность.

Застосування препарату Вальсакор у пацієнтів з гіпертензією і його вплив на серцево-судинні, метаболічні, запальні параметри і на якість сексуальної функції у чоловіків **М.Г. Романюк, А.М. Корнієнко**

Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), крім основного активного гіпотензивного впливу, чинять позитивну дію на серцево-судинну систему, метаболічні та протизапальні параметри, а також на сексуальну функцію. Однак було проведено небагато досліджень, в яких оцінювали цю групу препаратів. У відділі сексопатології та андрології ДУ «Інститут урології НАМН України» виконано дослідження препарату Вальсакор (КРКА, Словенія) у 60 чоловіків з неускладненою гіпертензією. Було встановлено, що БРА Вальсакор є ефективним гіпотензивним засобом. Він знижує артеріальний тиск, зменшує жорсткість стінок судин і поліпшує якість сексуального життя пацієнтів з гіпертензією, що додатково забезпечує його високу ефективність, хороший комплаєнс і безпеку.

Ключові слова: гіпертензія, Вальсакор, сексуальна функція.

Valsacor in patients with hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, inflammatory parameters and the quality of sexual function in men **M.G. Romaniuk, A. Kornienko**

Angiotensin receptor blockers (BAR) have positive effects on the cardiovascular system, metabolic and inflammatory parameters, as well as sexual function, but the main active hypotensive action. However, few studies have been conducted evaluating this group of drugs widely. In

the department of sexual pathology and andrology SI «Institute of Urology, Medical Sciences of Ukraine,» a study on the drug therapy with Valsacor (KRKA, Slovenia) in 60 men with uncomplicated hypertension. It was proved that an ARB Valsacor is effective hypotensive agent. It lowers blood pressure, reduces the stiffness of vessel walls, and leads to improved quality of sexual life in patients with hypertension, which further ensures its high efficacy, good compliance and safety.

Key words: hypertension, Valsacor, the sexual function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sierra C, de la Sierra A. Antihypertensive, cardiovascular, and pleiotropic effects of angiotensin-receptor blockers. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:435–41.
2. Mancica G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
3. Jung AD, Kim W, Park SH, et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J* 2009;39:180–4.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
5. Dahluf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
6. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-gamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43:993–1002.
7. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109:2054–7.
8. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 2001;103:448–54.
9. Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:905–10.
10. Fliser D, Buchholz K, Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004;110:1103–7.
11. Toblli JE, Stella I, Insera F, Ferder L, Zeller F, Mazza ON. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2000; 13: 686–92.
12. Ledingham JM, Laverty R. Remodelling of resistance arteries in genetically hypertensive rats by treatment with valsartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 576–8.
13. Ledingham JM, Laverty R. Basilar artery remodeling in the genetically hypertensive rat: effect of nitric oxide synthase inhibition and treatment with valsartan and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 642–6.
14. Schiffrin EL. Vascular changes in hypertension in response to drug treatment: effects of angiotensin receptor blockers. *Can J Cardiol* 2002; 18 Suppl A: 15–18.
15. Fogari R, Corradi L, Preti P, Marasi G, Malamani GD, Mugelli A. Sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men treated with valsartan or atenolol. *Am J Hypertens* 2001; 14: 97A.