

РАДЧЕНКО Г.Д., ТОРБАС О.О., ДОБРОХОД Г.С., СІРЕНКО Ю.М., ПОЛІЩУК С.А.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ВАЛСАРТАНУ ТА ГІДРОХЛОРТІАЗИДУ (ВАЛЬСАКОР НД) У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ НЕУСКЛАДНЕНОЮ ПОМІРНОЮ ТА ТЯЖКОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (Результати 6-місячного спостереження)

Резюме. Метою даного дослідження була оцінка впливу фіксованої комбінованої терапії валсартаном 160 мг та гідрохлортіазидом 25 мг (Вальсакор НД, компанія КРКА, Словенія) на рівні офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску (АТ) та жорсткості артерій. Окрім того, у рамках спостереження було проведено аналіз впливу даної комбінації на еректильну функцію в чоловіків.

У дослідження були включені 33 пацієнти з помірною та тяжкою АГ (середній рівень систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) АТ — $167,3 \pm 0,8/90,3 \pm 0,9$ мм рт.ст.). На початку дослідження та на етапах лікування проводили: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового типів, визначення центрального САТ, біохімічне дослідження крові, ЕКГ. Серед чоловіків проводили письмове опитування згідно з анкетой міжнародного індексу еректильної дисфункції. Усім пацієнтам призначали фіксовану комбінацію «валсартан 160 мг + гідрохлортіазид 25 мг». При недостатній ефективності даної комбінації додавали амлодипін (5 мг/добу, а потім 10 мг/добу). Тривалість спостереження становила 6 місяців.

Комбіноване лікування на основі препарату Вальсакор НД ефективно знижувало офісний САТ/ДАТ із $167,3 \pm 3,5/90,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. до $130,3 \pm 1,1/79,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., приносячи до досягнення цільового офісного АТ в 60,6 % хворих на першому місяці лікування та в 100 % — при додаванні амлодипіну. Середнє зниження середньодобового САТ/ДАТ становило $17,8 \pm 1,2/12,7 \pm 1,3$ мм рт.ст., денного САТ/ДАТ — $18,1 \pm 1,1/15,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. та нічного САТ/ДАТ — $19,1 \pm 1,1/11,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. Цільового середньодобового АТ було досягнуто у 81,8 % хворих (у тому числі і в комбінації з амлодипіном). Антигіпертензивна ефективність призначеної комбінації підтверджувалася достовірними та значними зниженнями індексів навантаження часом і площею, варіабельності денного ДАТ. Лікування сприяло достовірному зниженню центрального САТ із $135,4 \pm 4,5$ мм рт.ст. до $124,3 \pm 2,1$ мм рт.ст. та покращенню пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу (достовірно змінилися ШППХе та нічний пульсовий АТ). Терапія була метаболічно нейтральною та сприяла покращенню еректильної функції та загального задоволення у 23,8 % чоловіків, добре переносилася хворими, приносячи до виникнення м'яких побічних реакцій лише в 9,1 % (без амлодипіну) та 18,2 % (при додаванні амлодипіну) хворих, та характеризувалася високою прихильністю.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, валсартан, центральний артеріальний тиск, пружно-еластичні властивості артерій, сексуальна дисфункція.

Більшості хворих із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією (АГ), як правило, потрібне лікування двома або більше антигіпертензивними препаратами. Тому в деяких рекомендаціях вказується, що немає сенсу втрачати час на пошуки ефективної монотерапії, потрібно відразу починати лікування з комбінації, що в подальшому дає певні переваги. По-перше, за даними італійського дослідження, що включало більше ніж 200 тис. пацієнтів з АГ, призначення стартової комбінованої антигіпертензивної терапії (АГТ) супроводжувалося меншою частотою виникнення серцево-судинних

ускладнень, ніж призначення стартової монотерапії [13]. По-друге, комбінована АГТ дозволяє досягнути зниження АТ до цільового рівня у 2/3 пацієнтів. Цим самим скорочується час підбору ефективної терапії, а, як відомо з дослідження VALUE, чим раніше знижується артеріальний тиск (АТ), тим кращий прогноз у пацієнтів з АГ [48]. Окрім того, зменшується кількість заміन АГТ, що сприяє покращенню прихильності хворого до лікування. По-третє, потенціюється дія одного препарату іншим (збільшується як ступінь зниження, так і тривалість ефекту). За даними метааналізу, ефек-

тивність комбінованої АГТ у 5 разів більша, ніж монотерапії [47]. По-четверте, зменшується ймовірність виникнення побічних реакцій як за рахунок можливого застосування менших доз ліків, так і за рахунок комбінування препаратів із контррегуляторною дією: один зменшує побічні ефекти іншого [32]. По-п'яте, як правило, збільшується прихильність до лікування як за рахунок вищеназваних факторів, так і за рахунок поліпшення режиму прийому при застосуванні фіксованих комбінацій.

На сьогодні для подвійної комбінації рекомендуються такі класи антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту + діуретики або антагоністи кальцію; блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) + діуретики або антагоністи кальцію; антагоністи кальцію + діуретики. Однією з найбільш популярних у світі комбінацій є БРА та діуретик. У більшості клінічних досліджень, у яких була продемонстрована ефективність БРА, застосовували саме таку комбінацію. Тому вона і вважається раціональною: дія на різні патогенетичні ланки АГ та широка доказова база ефективності.

Чи не найбільша кількість досліджень із БРА була проведена з оцінки ефективності валсартану. Цей препарат продемонстрував позитивну дію при лікуванні хворих з АГ (дослідження VALUE, KYOTO HEART STUDY, JIKEI HEART STUDY), у пацієнтів після інфаркту міокарда (дослідження VALIANT), із діабетичною нефропатією (дослідження MARVAL), хронічною нирковою [18] та серцевою недостатністю (дослідження Val-HeFT). Існують також дослідження, у яких показано, що валсартан покращує еректильну функцію в чоловіків та сексуальну функцію в жінок з АГ [11, 12]. Проте існує не так багато робіт, у яких би оцінювали вплив валсартану на центральний АТ та параметри, що характеризують жорсткість артерій.

Відомо, що центральний АТ має більше прогностичне значення, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії [23, 30, 37, 41, 44, 52]. У зв'язку з тим що рівень систолічного АТ (САТ) частково залежить від відбиття пульсової хвилі [34], він може бути різним у різних місцях артеріального дерева. Центральний (аортальний) САТ може відрізнятись від САТ, виміряного на плечовій артерії. Ця різниця може коливатися від 1 до 33 мм рт.ст. [33, 40]. При цьому через сумачію (у літературі вона має назву ампліфікації) у молодих та високих людей рівень периферичного САТ може бути вищим за норму, тоді як центральний (цСАТ) може бути нормальним [50]. Це може призвести до гіпердіагностики артеріальної гіпертензії та вплинути на вибір професії або подальшу кар'єру цих молодих людей. У людей похилого віку, навпаки, ступінь зниження АТ на плечовій артерії під впливом терапії може не збігатися зі зниженням центрального АТ. При однаковому досягнутому рівні АТ на плечовій артерії цСАТ може значно відрізнятись, що призводить до недооцінки кардіоваскулярного ризику при збереженні цСАТ високим.

У декількох дослідженнях було показано, що різні антигіпертензивні препарати при однаковому зниженні АТ на плечовій артерії мають різний вплив на частоту виникнення серцево-судинних ускладнень [7–9, 15, 17, 25–29, 31, 35, 36, 45]. При цьому висловлювалася думка, що переваги деяких препаратів пов'язані з їх ефектами, що не залежать від артеріального тиску. Але з багатьох короткострокових досліджень відомо, що різні класи антигіпертензивних препаратів по-різному впливають на вигляд (морфологію) пульсової хвилі та, відповідно, на параметри центральної гемодинаміки при однаковому впливі на АТ на плечовій артерії. І саме недостатня кількість даних у широкомасштабних дослідженнях щодо впливу різних препаратів на центральний АТ і викликала багато дискусій щодо унікальності деяких із них. Число цих дискусій значно зменшилося після того, як завдяки застосуванню валідної неінвазивної методики оцінки центрального АТ з'явилися результати дослідження CAFFE, у якому вперше продемонстровано, що різниця у впливі на прогноз двох режимів лікування (на основі атенололу та амлодипіну) була пов'язана з різним впливом на центральний АТ та морфологію пульсової хвилі.

У дослідженні REASON було показано, що вплив антигіпертензивної терапії на рівень САТ залежить від багатьох факторів, у тому числі і від пружно-еластичних властивостей артерій: швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) виявилася незалежним предиктором антигіпертензивної відповіді пацієнтів на лікування [25, 35]. ШППХ в основному пов'язана зі структурою стінок артерій та середнім АТ (тиск розтягування). При більшій ШППХ пульсова хвиля повертається з периферії до серця скоріше у систолу, що обумовлює збільшення цСАТ та навантаження на серце. Тому зменшення ШППХ має асоціюватися зі зменшенням цСАТ.

Пошуки комбінації, що б найбільш ефективно впливала на центральний АТ та пружно-еластичні властивості артерій, є перспективним напрямком сучасної кардіології, який дозволить розробити підходи до вибору лікування АГ та максимально врахувати індивідуальний ризик пацієнта. Брак подібних досліджень із сартанами у складі комбінованої терапії викликав наше зацікавлення. Раніше нами було проведено дослідження ЕЛІЗА, де порівнювали ефективність фіксованої комбінації «лозартан 100 мг + гідрохлортiazид 25 мг» (Лоріста НД, компанії КРКА, Словенія) та «бісопролол 10 мг + гідрохлортiazид 25 мг» у хворих із неускладненою помірною та тяжкою АГ [1, 2]. Продemonстровано деякі переваги терапії на фоні прийому лозартану [2]. У подальшому ми продовжили пошуки ефективних комбінацій. Метою даного дослідження була оцінка впливу фіксованої комбінованої терапії валсартаном 160 мг та гідрохлортiazидом 25 мг (препарат Вальсакор НД, компанії КРКА, Словенія) на рівень офісного, середньодобового та центрального АТ та жорсткість артерій. Окрім того, у рамках спостереження було проведено аналіз впливу даної комбінації на еректильну функцію в чоловіків.

Матеріали і методи

У дослідження були включені 33 пацієнти з помірно та тяжкою АГ (середній рівень систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) АТ — $167,3 \pm 0,8/90,3 \pm 0,9$ мм рт.ст.). Одна пацієнтка в подальшому була виключена з дослідження через те, що не прийшла на повторні обстеження (на етапах 3 та 6 місяців). Критеріями включення в дослідження були:

- вік чоловіків та жінок 18–75 років;
- есенціальна артеріальна гіпертензія;
- рівень офісного САТ на момент включення > 160 але < 220 мм рт.ст. та ДАТ > 90 але < 120 мм рт.ст.;
- відсутність критеріїв виключення.

Критеріями виключення були: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ($> 5,5$ ммоль/л) або гіпокаліємія ($< 3,5$ ммоль/л), стенотичне двостороннє ураження судин нирок, гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, шлуночкові або надшлуночкова тахікардія, тахікардія (ЧСС більше ніж 100 уд/хв), порушення АВ-провідності або синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії, вторинна артеріальна гіпертензія, виражена артеріальна гіпотонія (САТ нижче від 90 мм рт.ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ, АЛТ вищий від верхньої границі норми в 3 рази), гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові ≥ 133 мкмоль/л), серцева недостатність вища ніж II функціональний клас (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), інфаркт міокарда в анамнезі, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (чи наявністю депресивних станів у сім'ї), цукровий діабет, ожиріння ($IMT > 35$ кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця), прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Протокол дослідження. Протокол дослідження наведено в табл. 1. Усім пацієнтам на початку та на етапах лікування проводили: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання рівнів офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, визначення центрального САТ, біохімічне дослідження крові (визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ) сироватки крові), ЕКГ. Окрім того, серед чоловіків проводили письмове опитування згідно з анкетною міжнародного індексу еректильної дисфункції (МІЕД).

Вимірювання САТ та ДАТ проводили на початку дослідження, після семиденної (у разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та на етапах спостереження. Вимірювали АТ у положенні сидючи тричі з інтервалом 1–2 хвилини. Визначали середнє з трьох вимірів. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / (\text{ріст})^2, \text{ кг/м}^2.$$

Реєстрацію ЕКГ проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнелла ($R aVL + S V3 > 28$ мм — у чоловіків та > 20 мм — у жінок), індекс тривалості Корнелла (вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм × мс, індекс Ромхіл — $Estes > 5$ балів) та порушення ритму [5].

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (24), денний (д), нічний (н) та максимальний (max) САТ і ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували Час.ін., що характеризує часове перевантаження тиском упродовж доби і визначається як відсоток вимірів АТ, що перевищує 140/90 мм рт.ст. удень і 120/80 мм рт.ст. уночі. Також визначали Ін.пл., що є площею між кривою підвищеного АТ та лінією границі норми, а також Вар. обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Крім того, за допомогою програмного забезпечення вираховували ДІ — процент зниження нічного АТ порівняно з денним. ДМАТ проводили в такому режимі: у денний час — кожні 15 хв, уночі (з 22.00 до 6.00) — кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні і психо-емоційні навантаження [49].

ШППХ та центральний АТ визначалися на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз пульсової хвилі та визначати ШППХе та ШППХм. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій артерії, на стегновій артерії та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за допомогою відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та швидкість поширення пульсової хвилі, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, що вимірювалася сантиметровою смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті «сонна артерія — стегнова артерія», для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу — на сегменті «сонна артерія — радіальна артерія». Окрім ШППХ визначали також центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі артеріального тиску на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у

Таблиця 1. Протокол дослідження

Візити	Етапи дослідження					
	1-й візит скринінг	2-й візит	3-й візит	4-й візит	5-й візит	6-й візит
Дні дослідження	–7–0	1-й	30-й	60-й	90-й	180-й
Анамнез та попередня оцінка відповідності критеріям включення/виключення	+					
Відміна попередньої терапії	+					
Призначення лікування		+	+	+	+	+
Об'єктивне обстеження: — вимірювання офісного АТ та ЧСС — аускультация та перкусія серця, легень — огляд шкіри — пальпація та перкусія живота	+	+	+	+	+	+
Реєстрація суб'єктивних скарг пацієнта	+	+	+		+	+
ЕКГ-обстеження	+					+
Проведення дослідження з оцінки пружно-еластичних властивостей артерій: — оцінка центрального АТ — визначення ШППХ		+				
ДМАТ		+			+	+
Оцінка сексуальної функції за анкетой МІЕД*		+				+
Лабораторні дослідження: — загальний аналіз крові — загальний аналіз сечі — біохімічне дослідження крові	+	–			–	–
	+	–			–	–
	+	+			+	+
Виявлення та реєстрація побічних реакцій		+	+	+	+	+
Контроль за режимом лікування			+	+	+	+
Оцінка ефективності						+
Оцінка переносимості						+

Примітка: * — оцінку сексуальної дисфункції в чоловіків проводили за міжнародним індексом еректильної дисфункції (МІЕД).

висхідній аорті (формула визначена виробником, проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні артеріального тиску).

Біохімічні аналізи виконувалися на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електrolітів (калію та натрію), глюкози, ЗГ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності сироватки крові. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації, визначали розрахунково за формулою Cockcroft — Gault. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі.

Визначення порушень сексуальної функції проводили в чоловіків за допомогою анкети МІЕД [38]. Оцінювали наявність еректильної дисфункції, задоволен-

ня від статевого акту, вираженість оргазму, наявність бажання (лібідо), загальне задоволення. Порушення класифікували як м'які, м'які-помірні, помірні, тяжкі.

Методи лікування. Якщо пацієнти не приймали ліків на момент скринінгу, то в день рандомізації їм призначали фіксовану комбінацію Вальсакор НД (валсартан + гідрохлортiazид у добовій дозі 100 та 25 мг відповідно) виробництва компанії КРКА, Словенія). Перший прийом ліків відбувався в офісі лікаря-дослідника. Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через місяць лікування. Якщо рівень АТ через 1 місяць лікування становив більше ніж 140/90 мм рт.ст., то до лікування як основний препарат додавали амлодипін 5 мг (препарат Тенокс виробництва компанії КРКА, Словенія), дозу якого збільшували до 10 мг при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Якщо

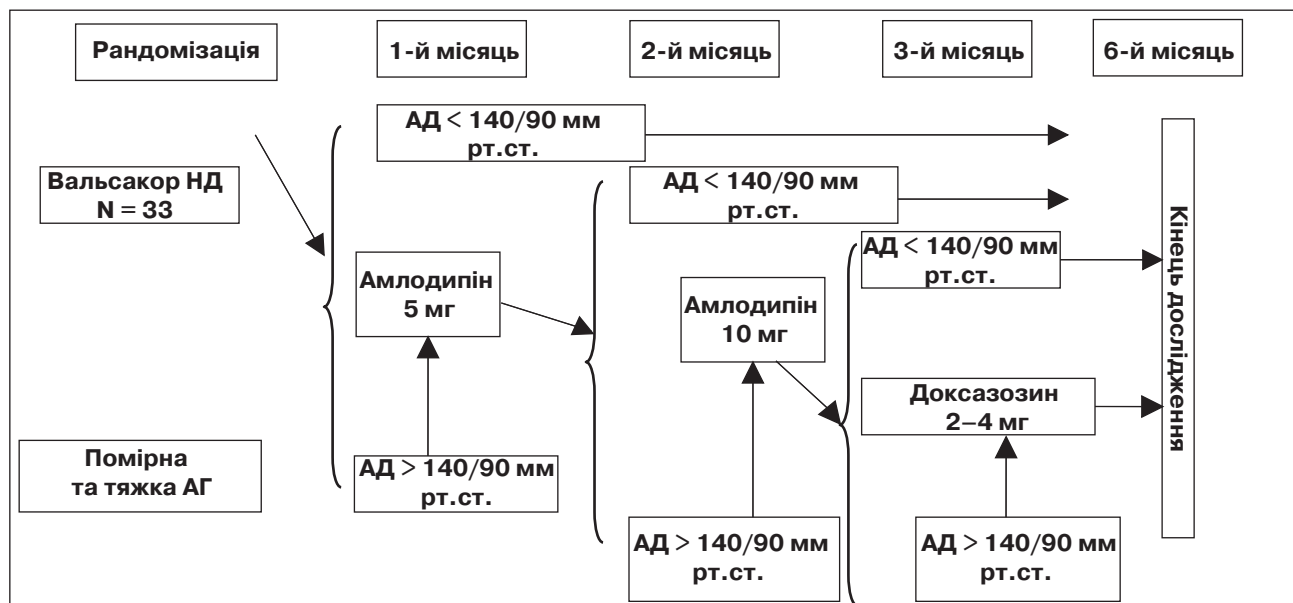


Рисунок 1. Схема призначення лікування

на 3-му місяці лікування рівень АТ залишався вищим за 140/90 мм рт.ст., то додавали доксазозин (препарат кардур виробництва компанії Pfizer, США) у добовій дозі 2–4 мг. Схема лікування наведена на рис. 1.

Якщо пацієнт до включення в дослідження отримував антигіпертензивні препарати, то рандомізації передував період відміни, який становив 7 днів. Наприкінці періоду відміни повторно оцінювали критерії включення в дослідження. Якщо пацієнт відповідав критеріям включення і не мав критеріїв виключення, то відбувалася рандомізація пацієнта за наведеною вище схемою.

Супутнє лікування включало модифікацію способу життя, прийом статинів та ацетилсаліцилової кислоти. Групи рандомізації були порівнянними за кількістю пацієнтів, яким призначали супутні препарати.

Статистична обробка. Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного двовибіркового t-тесту для середніх.

Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика включених у дослідження пацієнтів подана в табл. 2. Як видно з табл. 2, середній вік становив $53,7 \pm 2,3$ року, чоловіків було більше (63,6 %), середній рівень АТ відповідав критеріям включення, більшість хворих мали надлишкову масу тіла або ожиріння. Раніше лікувалися лише 42,4 % пацієнтів. Із них найбільше хворих приймали інгібітори АПФ.

Ефективність терапії за даними офісного вимірювання АТ. Динаміка офісного АТ і ЧСС наведена на рис. 2. Як видно з рис. 2, в обох групах уже на пер-

шому місяці прийому призначеної комбінації спостерігалася достовірне зниження рівнів офісних САТ і ДАТ — із $167,3 \pm 3,5/90,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. до $145,2 \pm 1,6/81,5 \pm 1,6$ мм рт.ст., $135,2 \pm 1,6/81,5 \pm 1,6$ мм рт.ст., $133,6 \pm 1,4/80,6 \pm 1,3$ мм рт.ст. та $130,3 \pm 1,1/79,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. відповідно на 1, 2, 3 та 6-му місяці лікування. На 6-му місяці терапії офісний САТ/ДАТ у середньому знизився на $37,2 \pm 0,9/11,4 \pm 1,1$ мм рт.ст. Причому достовірне зниження відбувалося вже на першому місяці прийому препарату. Цільовий офісний АТ було досягнуто в усіх включених у дослідження пацієнтів. Додатково амлодипін у дозі 5 та 10 мг призначався відповідно 13 (39,4 %) та 9 (27,3 %) пацієнтам. Офісна ЧСС достовірно не змінилася.

За офіційною інформацією [53], комбінація «валсартан + гідрохлортіазид» приводить до досягнення цільового АТ у більше ніж 80 % пацієнтів та знижує офісний САТ/ДАТ у середньому на 14–21/8–11 мм рт.ст. залежно від доз. У нашому дослідженні ці показники були дещо більшими — 100% досягнення цільового офісного АТ та зниження САТ на 37,2 мм

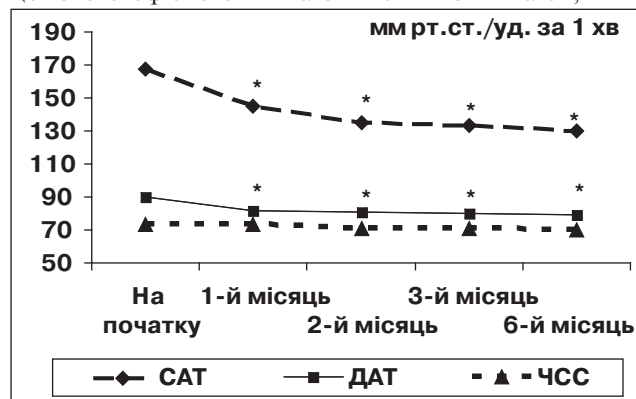


Рисунок 2. Динаміка рівнів офісних САТ, ДАТ та ЧСС на фоні лікування

Примітка: * — достовірно порівняно з етапом початку лікування.

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика обстежених пацієнтів ($M \pm m$, n , %)

Показники	N = 33
Жінки/чоловіки, n (%)	12 (36,4)/21 (63,6)
Вік, років	53,7 $\pm$ 2,3
САТ на момент включення, мм рт.ст.	167,3 $\pm$ 3,5
ДАТ на момент включення, мм рт.ст.	90,3 $\pm$ 2,3
ЧСС, уд/хв	73,1 $\pm$ 1,8
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,30 $\pm$ 0,99
Лікували АГ раніше, n (%)	14 (42,4)
Приймали раніше інгібітори АПФ, n (%)	10 (30,3)
Приймали бета-блокатори, n (%)	4 (12,1)
Приймали діуретики, n (%)	3 (9,1)

рт.ст. Більшу ефективність Вальсакору НД можна пояснити тим, що до лікування більше ніж третини хворих додавали амлодипін. На етапі 1 місяць, коли амлодипін ще не призначався, середнє зниження САТ становило $22,1 \pm 1,4$ мм рт.ст., що відповідає даним літератури.

Таким чином, призначене лікування на основі фіксованої комбінації Вальсакор НД було ефективним щодо зниження офісного АТ у пацієнтів із помірною та тяжкою АГ.

Ефективність за даними ДМАТ. Динаміка 24САТ/ДАТ та 24ЧСС наведена в табл. 3. Як видно з табл. 3, 24САТ/24ДАТ достовірно знизилися вже на 3-му місяці та ефект зберігався на 6-му місяці лікування.

Загалом середнє зниження 24САТ/ДАТ становило $17,8 \pm 1,2/12,7 \pm 1,3$ мм рт.ст., дСАТ/дДАТ — $18,1 \pm 1,1/15,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. та нСАТ/нДАТ — $19,1 \pm 1,1/11,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. За даними ДМАТ 24ЧСС достовірно не змінилася.

Цільового середньодобового АТ було досягнуто у 21 пацієнта (63,6 %) на 3-му місяці лікування та у 27 (81,8 %) — на 6-му місяці. Ефективність терапії за даними ДМАТ була дещо нижчою, ніж за даними офісного вимірювання, що порівнянно з даними літератури, згідно з якими частота досягнення цільового АТ за результатами офісного вимірювання завжди нижча, ніж при ДМАТ, адже офісне вимірювання — це лише частинка, що характеризує підвищений протягом доби АТ [49].

Позитивний вплив терапії на основі Вальсакору НД підтверджується динамікою інших показників ДМАТ (табл. 3). Так, достовірно знизилися САТ_{max}, ДАТ_{max}, Час.ін. для 24САТ, дСАТ, нСАТ, 24ДАТ, дДАТ, нДАТ, Ін. пл. 24САТ, Ін. пл. 24ДАТ. Окрім того, достовірно зменшилася варіабельність дДАТ, що в подальшому може мати позитивне прогностичне значення, адже відомо, що підвищена варіабельність асоціюється зі збільшенням частоти виникнення несприятливих подій [49]. Достовірно зменшення нПАТ може непрямо свідчити про покращення пружно-еластичних властивостей аорти.

Вплив призначеного лікування на центральний АТ та жорсткість артерій подані в табл. 4.

Як видно з табл. 4, на початку дослідження центральний САТ був значно меншим за рівень офісного

САТ, що підтверджує дані літератури щодо існування різниці (від 1 до 33 мм рт.ст.) між рівнем САТ, вимірюваного на плечовій артерії та в аорті [33, 40]. Як вказувалося вище, у молодих людей рівень периферичного АТ може бути підвищеним, у той час як рівень центрального САТ — нормальним [50]. Це може призвести до гіпердіагностики АГ та вплинути на вибір професії або подальшу кар'єру цих молодих людей. У нормі рівень центрального САТ становить 120–125 мм рт.ст. [19, 50, 51]. У наших хворих він був значно вищим — $135,4 \pm 4,5$ мм рт.ст.

Загалом у всіх хворих, включених у дослідження, спостерігалось достовірне зниження цСАТ, що в середньому становило $11,4 \pm 1,1$ мм рт.ст. Окрім того, достовірно зменшилася ШППХе, що, з одного боку, могло бути наслідком ефективного лікування АТ (зменшення АТ має знизити тиск розтягування і тим самим зменшити ШППХ), з іншого боку — позитивним впливом саме БРА на еластичні властивості артерій, що раніше було продемонстровано в ряді зарубіжних досліджень [9, 14, 16, 17, 22, 29, 36, 39, 45]. Як указувалося вище, терапія сприяла зменшенню нПАТ, що також підтверджує позитивний вплив Вальсакору НД саме на жорсткість артерій. Індекс приросту достовірно не змінився, але відзначалася тенденція до його зменшення.

Таким чином, отримані дані свідчать, що лікування на основі комбінації Вальсакор НД сприяло достовірному зниженню центрального САТ та покращенню пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу.

Вплив призначеного лікування на біохімічні показники подано в табл. 5.

Як видно з табл. 5, під впливом призначеної терапії достовірних змін більшості показників, що вивчалися, не відбулося. Лише рівень калію достовірно підвищився на етапі 3-го місяця лікування, але до 6-го місяця зменшився і достовірно не відрізнявся від рівня на початку лікування. Достовірно зменшився рівень загального холестерину, адже більшості хворих із дисліпідемією було призначено статини.

Таким чином, лікування на основі препарату Вальсакор НД було метаболічно нейтральним.

Оцінка впливу Вальсакору НД на сексуальну функцію за допомогою анкети МІЕД проводилася лише в чоло-

Таблиця 3. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску

Показники	На початку, n = 33	3 місяці, n = 32	6 місяців, n = 32
24САТ, мм рт.ст.	142,2 ± 2,5	126,1 ± 2,1*	124,3 ± 1,6*
24ДАТ, мм рт.ст.	83,8 ± 1,8	71,0 ± 1,6*	71,1 ± 2,0*
24ЧСС, уд/хв	72,1 ± 2,0	73,7 ± 1,5	73,4 ± 1,2*
САТ _{max} , мм рт.ст.	179,5 ± 3,5	159,3 ± 2,7*	154,9 ± 2,3*
ДАТ _{max} , мм рт.ст.	107,7 ± 4,3	92,3 ± 2,2*	90,2 ± 1,6*
24ПАТ, мм рт.ст.	58,2 ± 2,9	55,1 ± 2,8	53,8 ± 1,4
ДІ САТ, %	8,3 ± 3,5	10,1 ± 0,9	10,0 ± 0,9
ДІ ДАТ, %	10,3 ± 8,6	9,5 ± 0,8	9,2 ± 0,9
Ін.час.САТ, %	62,9 ± 4,3	28,7 ± 4,2*	24,1 ± 3,2*
Ін.час.ДАТ, %	39,9 ± 5,3	11,5 ± 3,4*	9,2 ± 2,4*
Ін.пл.САТ, мм рт.ст. × год	315,6 ± 51,3	83,3 ± 17,1*	66,0 ± 13,0*
Ін.пл.ДАТ, мм рт.ст. × год	110,4 ± 22,7	18,1 ± 5,9*	13,4 ± 4,2*
дСАТ, мм рт.ст.	147,0 ± 2,5	129,9 ± 1,9*	128,9 ± 1,6*
дДАТ, мм рт.ст.	87,9 ± 2,0	72,4 ± 1,3*	72,6 ± 1,9*
дЧСС, уд/хв	80,2 ± 4,4	77,3 ± 1,6	77,5 ± 1,4
Вар.дСАТ, мм рт.ст.	13,9 ± 0,5	13,2 ± 0,5	12,9 ± 0,4
Вар.дДАТ, мм рт.ст.	10,1 ± 0,4	8,5 ± 0,4**	8,4 ± 0,4**
Ін.час.дСАТ, %	57,7 ± 5,0	25,1 ± 4,3*	22,8 ± 3,8*
Ін.час.дДАТ, %	41,8 ± 5,5	8,2 ± 2,5*	6,9 ± 1,9*
нСАТ, мм рт.ст.	133,9 ± 3,1	116,7 ± 2,2*	114,9 ± 1,7*
нДАТ, мм рт.ст.	76,6 ± 2,0	66,0 ± 2,0*	65,6 ± 1,5*
нЧСС, уд/хв	65,1 ± 2,8	64,2 ± 2,0	65,0 ± 1,9
нПАТ, мм рт.ст.	57,4 ± 2,1	50,7 ± 0,97**	50,7 ± 0,77**
Вар.нСАТ, мм рт.ст.	12,3 ± 0,7	11,2 ± 0,46	10,9 ± 0,45
Вар.нДАТ, мм рт.ст.	9,5 ± 0,6	8,2 ± 0,42	8,3 ± 0,4
Ін.час.нСАТ, %	69,6 ± 5,1	33,5 ± 5,1*	28,8 ± 3,9*
Ін.час.нДАТ, %	71,5 ± 3,6	15,1 ± 5,0*	10,8 ± 3,4*

Примітка: достовірність різниці порівняно з початком: * — $P < 0,001$; ** — $P < 0,01$.

віків [38]. Оцінювали наявність еректильної дисфункції (ЕД), задоволення від статевих актів, вираженість оргазму, наявність бажання (лібідо), загальне задоволення за відповідними шкалами. Залежно від набраних балів пацієнти розподілялися на групи. Вважалося, що еректильна дисфункція відсутня при величині показника відповідної шкали 25 балів і більше. При величині 19–24 бали говорили про м'яку ЕД, 13–18 балів — помірно-м'яку, при показнику 7–12 балів — про помірну ЕД та 0–6 балів — про тяжку ЕД. Ступінь задоволення від статевих актів визначався за 15-бальною шкалою:

13–15 балів — немає порушень, 10–12 — м'яке зниження задоволення, 7–9 — м'яке-помірне, 4–6 — помірне, 0–3 бали — значне. Порушення оргазму оцінювали за 10-бальною шкалою: 9–10 балів — немає порушень, 7–8 — м'яке порушення оргазму, 5–6 — м'яке-помірне, 3–4 бали — помірне, 0–2 бали — тяжке. Загальне задоволення та порушення лібідо оцінювали за 10-бальною шкалою, аналогічно такої з оцінки порушень оргазму. Середній вік чоловіків — $49,1 \pm 2,8$ року, ІМТ — $28,9 \pm 1,3$ кг/м², рівень САТ — $167,8 \pm 3,5$ мм рт.ст., рівень ДАТ — $92,1 \pm 2,9$ мм рт.ст.

Таблиця 4. Динаміка центрального САТ, індексу приросту та швидкості поширення пульсової хвилі на фоні призначеного лікування

Показники	На початку, n = 33	6 місяців, n = 32	Достовірність різниці
Центральний САТ, мм рт.ст.	135,4 ± 4,5	124,3 ± 2,1	0,05
Індекс приросту, %	27,2 ± 5,2	19,40 ± 1,98	НД
ШППХе, м/с	13,2 ± 0,5	11,8 ± 0,4	0,05
ШППХм, м/с	10,0 ± 0,5	9,30 ± 0,25	НД

Таблиця 5. Динаміка біохімічних показників, що вивчалися, на фоні призначеного лікування

Показники	На початку, n = 33	3 місяці, n = 32	6 місяців, n = 32
Креатинін, мкмоль/л	89,9 ± 3,6	85,6 ± 5,0	87,2 ± 6,9
Кліренс креатиніну, мл/хв	107,9 ± 15,6	110,1 ± 17,9	108,0 ± 18,8
Аланінамінотрансфераза, Од/л	37,6 ± 3,0	34,0 ± 6,5	29,4 ± 2,3
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	30,5 ± 2,6	32,5 ± 6,5	27,2 ± 2,1
Калій, ммоль/л	4,3 ± 0,08	5,1 ± 0,05*	4,4 ± 0,06
Натрій, ммоль/л	142,9 ± 0,64	137,5 ± 2,5	145,1 ± 1,5
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,29	5,9 ± 1,9	5,3 ± 0,23
Загальний холестерин, ммоль/л	5,8 ± 0,31	5,6 ± 0,8	4,7 ± 0,43**
Тригліцериди, ммоль/л	2,2 ± 0,28	1,74 ± 0,94	1,6 ± 0,42
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,3 ± 0,06	1,4 ± 0,05	1,27 ± 1,1
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,6 ± 0,73	3,4 ± 0,43	3,0 ± 0,59

Примітка: достовірно порівняно з початком: * — $P < 0,001$, ** — $P < 0,05$.

Таблиця 6. Показники сексуальної дисфункції в чоловіків, які були включені в дослідження

Показники	На початку, n = 21	Через 6 місяців, n = 21	Достовірність різниці
Еректильна дисфункція, бали	18,47 ± 0,80	20,8 ± 0,9	0,022
Задоволення від статевих актів, бали	7,9 ± 1,1	8,2 ± 1,1	НД
Організм, бали	6,04 ± 0,80	6,09 ± 0,81	НД
Лібідо, бали	5,80 ± 0,39	6,0 ± 0,4	НД
Загальне задоволення, бали	6,30 ± 0,46	7,30 ± 0,44	0,01

Динаміка показників сексуальної дисфункції на фоні лікування подана в табл. 6.

Як видно з табл. 6, на початку дослідження спостерігалася суттєва зниження кількості балів за всіма шкалами, що свідчить про значні порушення сексуальної функції в чоловіків із помірною та тяжкою АГ. Особливо вираженими були такі порушення, як зниження задоволення від статевих актів, оргазму, загального задоволення та лібідо. Кількість балів за даними шкалами була майже у 2 рази меншою, ніж нормальні показники.

Порушення еректильної функції зустрічалися в 61,8 % обстежених хворих, що відповідає даним літератури — від 15 до 74 % при наявності АГ [3, 21]. Більш часте виявлення ЕД при АГ має декілька причин. По-перше, АТ сприяє більш швидкому розвитку атеросклерозу, гіпертрофії гладком'язових клітин кавернозних тіл та збільшенню вмісту колагену в екстрацелюлярному матриксі та зменшенню припливу крові до статевих членів. Окрім того, АТ негативно впливає на розслаблення гладком'язових клітин у відповідь на вивільнення NO [42, 43, 46]. Окрім того, при АГ часто спостерігається підвищена активність ренін-ангіотензинової системи, а ангіотензин прямо сприяє скороченню гладкої мускулатури кавернозних тіл та закінченню ерекції [20]. При АГ часто змінюється активність гімназ, знижується рівень тестостерону та брадикініну, підвищується рівень ендотеліну-1. Усі ці фактори відіграють роль у патогенезі ЕД.

По-друге, окрім структурних змін артерій, метаболізму та гормонального фону при АГ треба враховувати й інші фактори. Так, АГ частіше діагностується у

більш пізньому віці, коли ЕД може виникати й без АГ та коли існують супутні стани (наприклад, цукровий діабет), що самі по собі спричиняють виникнення ЕД. Препарати для лікування АГ можуть викликати ЕД (найчастіше діуретики та препарати центральної дії, бета-блокатори), у тому числі за рахунок зниження системного АТ (у людей похилого віку будь-яке зниження АТ може призводити до зниження припливу крові до статевих членів). При цьому велике значення мають інформованість пацієнта щодо наявності захворювання та побічні ефекти препарату.

У нашому дослідженні під впливом лікування на основі Вальсакору НД відбувалося достовірне покращення лише еректильної функції та загального задоволення, проте середні значення цих показників не досягли нормальних величин (табл. 6). Розподіл пацієнтів залежно від ступеня ЕД на етапах лікування подано на рис. 3.

Як видно з рис. 3, на фоні призначеного антигіпертензивного лікування на основі Вальсакору НД спостерігалася покращення еректильної функції — на 25 % збільшилась частка пацієнтів без ЕД або з м'якою ЕД. В основному це відбувалося за рахунок зменшення на 20% пацієнтів, які мали м'яку-помірну або помірну ЕД. Частка пацієнтів, які на початку дослідження мали тяжку ЕД, не змінилася. Імовірно, при такому ступені порушення потрібно застосовувати додаткові спеціальні методи лікування ЕД [4].

Перші дані про позитивний вплив БРА на сексуальну функцію з'явилися у 2001 році, коли були опубліковані результати дослідження С. Listeri зі співавторами,

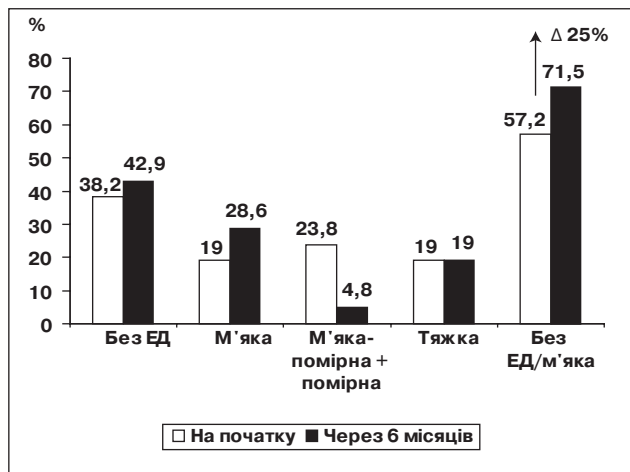


Рисунок 3. Розподіл пацієнтів залежно від порушення еректильної функції на етапах лікування

у якому під спостереженням знаходилися 82 чоловіки з АГ віком від 30 до 65 років [24]. Їм призначали лозартан у дозі 50–100 мг/добу. На фоні лікування спостерігалось збільшення частки пацієнтів, які мали повне сексуальне задоволення, збільшувалася частота сексуальної активності та покращувалася загальна якість життя. Наприкінці спостереження 11,8 % чоловіків відзначили покращення сексуальної функції.

У нашому дослідженні лікування на основі Вальсакору НД призводило до покращення еректильної функції та загального задоволення в 5 (23,8 %) чоловіків. Слід зазначити, що валсартан — це БРА, позитивний вплив якого на сексуальну функцію чоловіків та жінок було доведено в багатьох достатньо масштабних дослідженнях. Так, спостереження за 3502 пацієнтами з АГ (75 % мали на початку ЕД), середній вік 55,8 року, продемонструвало, що лікування валсартаном сприяло покращенню всіх показників, що характеризують сексуальну функцію, незалежно від попереднього лікування [10]. Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалось покращення еректильної функції, був дещо більшим, ніж у нашому дослідженні, — 39,9 % (у нашому — 23,8 %), що, можливо, пов'язано з більш тяжким станом наших пацієнтів (включалися лише пацієнти з помірною та тяжкою АГ, у 42,8 % яких ступінь ЕД був тяжким або помірним) та малою вибіркою наших пацієнтів.

Механізми позитивного впливу сартанів на сексуальну функцію до кінця не вивчені, як залишається невідомим, чи всі сартани його мають. Так, у дослідженні ONTARGET, у якому порівнювали вплив інгібітору АПФ раміприлу та БРА телмісартану на ЕД, не було виявлено суттєвої різниці, як не було різниці між телмісартаном та плацебо в дослідженні TRANSCEND [6]. Можливо, це було пов'язано з тим, що в дані дослідження включалися лише пацієнти високого ризику зі станами, які призводять до значного порушення ендотеліальної функції. У таких тяжких пацієнтів, можливо, неспецифічна щодо еректильної функції терапія не може призвести до значного позитивного ефекту. У нашому дослідженні також не спостерігалось покращення еректильної функції в чоловіків із тяжким ступенем її порушення.

Вважається, що позитивний вплив сартанів пов'язаний із декількома факторами. По-перше, БРА зменшують вплив ангіотензину II. По-друге, деякі метаболіти ангіотензину II (можливо, ангіотензин IV) є агоністами центральної допамінергічної системи, що відіграє важливу роль у сексуальній поведінці. По-третє, можливо, сартани впливають на рівень тестостерону. Так, у дослідженні R. Fogari зі співавторами на фоні лікування валсартаном спостерігалася тенденція до збільшення статевої активності та збільшення рівня тестостерону [11]. У той же час терапія атенололом супроводжувалася достовірним зниженням рівня тестостерону та частоти статевих актів. По-четверте, БРА покращують якість життя та настрої і не мають в інструкції вказівок на побічну реакцію — ЕД.

Таким чином, комбінована терапія на основі Вальсакору НД покращувала еректильну функцію та загальне задоволення в чоловіків із неускладненою помірною та тяжкою АГ.

Оцінка переносимості. Призначене лікування добре переносилося хворими. Побічні реакції у вигляді головних болів були відзначені на першому місяці лікування у 3 (9,1 %) пацієнтів, які не потребували відміни препарату, і зникали при подальшому лікуванні. На третьому місяці лікування ще у 3 (9,1 %) пацієнтів спостерігалися побічні реакції: в одного пацієнта — серцебиття та у 2 пацієнток — периферичні набряки, що скоріше було пов'язане з додатковим призначенням амлодипіну цим пацієнтам. Проте жоден побічний ефект не призвів до відміни призначеного лікування. Набряки на гомілках були незначними, а ефективність зниження АТ високою, що дало підстави до продовження терапії. Таким чином, частота побічних реакцій становила 18,2 %.

Таким чином, лікування на основі Вальсакору НД добре переносилося хворими протягом 6 місяців.

Оцінка прихильності до лікування. Прихильність хворих до лікування визначалася нами за допомогою обчислення індексу на основі розрахунку кількості таблеток, що пацієнту було видано (пацієнт забезпечувався ліками на 4 тижні), кількості таблеток, що їх пацієнт повернув, та кількості днів, що пацієнт мав приймати ліки:

$$\text{Прихильність} = \frac{\text{Кількість таблеток, що видано} - \text{кількість таблеток, що повернув}}{\text{Кількість днів, що пацієнт мав приймати}} \times 100, \%$$

Прихильність > 80 % вважалася високою, 60–80 % — помірною та < 60 % — низькою. Визначення проводили тільки для комбінації Вальсакор НД.

Виявилося, що більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність — 31 (96,9 %) із 32 пацієнтів, які закінчили дослідження. Це можна пояснити, по-перше, зручним режимом лікування — один раз на добу; по-друге, ліки видавалися пацієнтам безкоштовно, що певною мірою збільшувало ймо-

вірність того, що пацієнти будуть правильно приймати препарат; по-третє, пацієнти були учасниками дослідження й лікарі були зацікавлені в отриманні результату, а тому жорстко контролювали виконання своїх рекомендацій; по-четверте, БРА — це клас препаратів, що характеризується високою прихильністю пацієнтів. Така висока прихильність до прийому Вальсакору НД збільшувала ймовірність того, що пацієнти будуть продовжувати приймати ліки й після закінчення дослідження, що, у свою чергу, забезпечить контроль АТ і в подальшому, а не тільки на етапі 6 місяців лікування.

Таким чином, комбіноване лікування на основі Вальсакору НД було ефективним щодо зниження офісного, добового та центрального АТ, супроводжувалося зменшенням жорсткості артерій та покращенням сексуальної функції в чоловіків, суттєво не впливало на показники вуглеводного та ліпідного обміну, добре переносилося та характеризувалося високою прихильністю у хворих із помірною та тяжкою неускладненою АГ.

Висновки

1. За даними офісного вимірювання АТ комбіноване лікування на основі препарату Вальсакор НД ефективно знижувало офісний САТ/ДАТ із $167,3 \pm 3,5/90,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. до $130,3 \pm 1,1/79,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., призводячи до досягнення цільового офісного АТ у 60,6 % хворих на першому місяці лікування та в 100 % при додаванні амлодипіну.

2. На фоні призначеної терапії середнє зниження середньодобового САТ/ДАТ становило $17,8 \pm 1,2/12,7 \pm 1,3$ мм рт.ст., дСАТ/дДАТ — $18,1 \pm 1,1/15,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. та нСАТ/нДАТ — $19,1 \pm 1,1/11,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. Цільового середньодобового АТ було досягнуто у 81,8 % хворих (у тому числі і в комбінації з амлодипіном).

3. Антигіпертензивна ефективність призначеної комбінації (на основі препарату Вальсакор НД) підтверджувалася достовірними та значними зниженнями індексів навантаження часом і площею, варіабельності дДАТ.

4. Лікування на основі комбінації Вальсакор НД сприяло достовірному зниженню центрального САТ із $135,4 \pm 4,5$ мм рт.ст. до $124,3 \pm 2,1$ мм рт.ст. та покращенню пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу, що проявлялося достовірним зменшенням ШППХе та нічного ПАТ.

5. Не спостерігалось негативного впливу комбінованої антигіпертензивної терапії на рівні електролітів, глюкози та ліпідів.

6. Комбіноване лікування на основі препарату Вальсакор НД сприяло покращенню еректильної функції та загального задоволення у 23,8 % чоловіків.

7. Призначена терапія на основі препарату Вальсакор НД добре переносилася хворими, призводячи до виникнення м'яких побічних реакцій, що не потребували відміни препаратів, лише у 18,2 % (9,1 % — без додавання амлодипіну) хворих, та характеризувалася високою прихильністю.

Список літератури

1. Радченко Г.Д., Міхеева К.В., Сіренко Ю.М., Кушнір С.М., Пономарьова Г.В. Ефективність лікування на основі препарату Лоріста НД — лозартан 100 мг + гідрохлортіазид 25 мг — порівнянно з комбінацією бісопролол 10 мг + гідрохлортіазид 25 мг у пацієнтів з помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією: дослідження ЕЛІЗА (результати 6-місячного спостереження) // *Артеріальна гіпертензія*. — 2010. — № 6. — С. 23-35.
2. Радченко Г.Д., Міхеева К.В., Кушнір С.М., Сіренко Ю.М. Порівняння впливу двох комбінацій (препарат Лоріста НД та бісопролол + гідрохлортіазид) на пружно-еластичні властивості артерій та центральний артеріальний тиск у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією: результати дослідження ЕЛІЗА // *Артеріальна гіпертензія*. — 2011. — № 2. — С. 7-29.
3. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть I // *Артеріальна гіпертензія*. — 2012. — № 2. — С. 134-147.
4. Радченко А.Д. Разговоры «про это»: проблема сексуальной дисфункции в кардиологии. Часть II // *Артеріальна гіпертензія*. — 2012. — № 3. — С. 69-93.
5. Сіренко Ю.М. *Артеріальна гіпертензія (посібник для лікарів)*. — К.: Морион, 2002. — 201 с.
6. Böhm M., Baumhäkel M., Teo K et al. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events in High-Risk Patients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both: The ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) Trials // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 1439-1446.
7. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al., for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55. — P. 1314-1322.
8. Dart A., Cameron J., Gatzka C. et al. Similar Effects of Treatment on Central and Brachial Blood Pressures in Older Hypertensive Subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 1242-1247.
9. Dhakam Z., McEniery C., Yasmin 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) // *American Journal of Hypertension*. — 2006. — Vol. 19. — P. 214-219.
10. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men // *Blood Pressure*. — 2003. — Vol. 12, Suppl. 2. — P. 29-34.
11. Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 58. — P. 177-180.
12. Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 77-81.
13. Giovanni Corrao G., Federica Nicotra F., Andrea Parodi A. et al. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice // *Hypertension*. — 2011. — Vol. 58. — P. 566-572.

14. Gómez-Marcos M., Recio-Rodríguez J., Rodríguez-Sánchez E. et al. Central blood pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol // *BMC Public Health*. — 2010. — Vol. 10. — P. 143.
15. Guido Grass G., Quarti-Trevano F., Mancina G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. — 2008. — Vol. 9. — P. 66-74.
16. Hirata K., Vlachopoulos C., Adji A., O'Rourke M.F. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor «beyond blood pressure lowering»: beyond blood pressure or beyond the brachial artery? [published correction appears in *J. Hypertens*. — 2005. — 23. — 903-904] // *J. Hypertens*. — 2005. — Vol. 23. — P. 551-556].
17. Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y. et al. Low doses of losartan and trandolapril improve arterial stiffness in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis*. — 2005. — Vol. 45. — P. 866-874.
18. Ishimitsu T., Kameda T., Akash A. et al. Effects of Valsartan on the Progression of Chronic Renal Insufficiency in Patients with Nondiabetic Renal Diseases // *Hypertension Research*. — 2005. — Vol. 28. — P. 865-870.
19. Karamanoglu M., O'Rourke M.F., Avolio A.P., Kelly R.P. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man // *Eur. Heart J*. — 1993. — Vol. 14. — P. 160-167.
20. Kifor I., Williams G.H., Vickers M.A. et al. Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum // *J. Urol*. — 1997. — Vol. 157. — P. 1920-1925.
21. Kostis J., Jackson G., Rosen R. et al. Sexual Dysfunction and Cardiac Risk (the Second Princeton Consensus Conference) // *Am. J. Cardiol*. — 2005. — Vol. 96. — P. 313-321.
22. Labat C., Lacolley P., Lajemi M. et al. Effects of valsartan on mechanical properties of the carotid artery in spontaneously hypertensive rats under high-salt diet // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 38. — P. 439-443.
23. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236-1241.
24. 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. 336-41.
25. London G.M., Asmar R.G., O'Rourke M.F., Safar M.E., REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2004. — Vol. 43. — P. 92-99.
26. Mackenzie I., McEniery C., Dhakam Z. et al. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 409-413.
27. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // *Expert Rev. Cardiovas. Ther*. — 2003. — Vol. 1. — P. 65-78.
28. Manisty C., Zambanini A., Parker K. et al. on behalf of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the Magnitude of Wave Reflection Account for Differential Effects of Amlodipine-Versus Atenolol-Based Regimens on Central Blood Pressure An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Substudy // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 724-730.
29. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 716-723.
30. McEniery C., McDonnell Y., 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.
31. Morgan T., Lauri J., Bertram D., Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens*. — 2004. — Vol. 17. — P. 118-123.
32. Mourad J.J., Waeber B., Zannad F. et al. Investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach // *J. Hypertens*. — 2004. — № 22. — 2379-2386.
33. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // *J. Hum. Hypertens*. — 2005. — Vol. 19. — P. 251-253.
34. Nichols W., O'Rourke M., McDonald's Blood Flow in Arteries: theoretical, experimental and clinical principles. — London, United Kingdom: Hodder Arnold, 2005. — P. 166-267.
35. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G. et al. Blood Pressure Response Under Chronic Antihypertensive Drug Therapy: rax in Regression of Arterial The Role of Aortic Stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) Study // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2009. — Vol. 53. — P. 445-451.
36. Rehman A., Ismail S., Naing L. et al. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among malay hypertensive subjects with a known genetic profile // *Am. J. Hypertens*. — 2007. — Vol. 20. — P. 184-189.
37. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome The Strong Heart Study // *J. Am. Coll. Cardiol*. — 2009. — Vol. 54. — P. 1730-1734.
38. 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.
39. Safar M., Protogerou A., Blacher J. Central Blood Pressure Under Angiotensin and Calcium Channel Blockade // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 704-706.
40. Sharman J.E., Stowasser M., Fassett R.G., Marwick T.H., Franklin S.S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification // *J. Hum. Hypertens*. — 2008. — Vol. 22. — P. 838-844.
41. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-

Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1213-1225.

42. Toblli J.E., Stella I., Inserra F., Ferder L., Zeller F., Mazza O.N. Morphological changes in cavernous tissue in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13. — P. 686-692.

43. Toblli J.E., Stella I., Mazza O.N., et al. Protection of cavernous tissue in male spontaneously hypertensive rats: beyond blood pressure control // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17. — P. 516-522.

44. Tsang T.S., Verzosa G.C., Barnes M.E. et al. Abstract 3163: central pulse pressure as a robust predictor of first atrial fibrillation: Study Of Atrial Fibrillation In High Risk Elderly (SAFFHIRE) // *Circulation*. — 2008. — Vol. 118. — P. 1106.

45. Uehara G., Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index // *J. Int. Med. Res.* — 2008. — Vol. 36. — P. 1094-1102.

46. Ushiyama M., Morita T., Kuramochi T., Yagi S., Katayama S. Erectile dysfunction in hypertensive rats results from impairment of the relaxation evoked by neurogenic carbon monoxide and nitric oxide // *Hypertens Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 253-261.

47. Wald D., Law M., Morris J. et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis

on 11,000 Participants from 42 Trials // *Am. J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. 290-300.

48. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical values in the VALUE trial // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 2047-2049.

49. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. — N. Jersey: Humana Press, 2001. — 308 p.

50. Wilkinson I., Franklin S., Hall I. et al. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure is unrelated to risk in young subjects // *Hypertens.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1461-1466.

51. Wilkinson I., Ian R. Hall I., MacCallum H. et al. Pulse-Wave Analysis Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 147-152.

52. Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 705-713.

53. www.drug.com/pro/diovan

Получено 07.09.12 □

Радченко А.Д., Торбас Е.А.,
Доброход А.С., Сиренко Ю.Н., Полищук С.А.
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика
Н.Д. Стражеско» НАМН Украины»,
г. Киев

Radchenko G.D., Torbas O.O., Dobrokhod G.S.,
Sirenko Yu.M., Polishchuk S.A.
State Institution «National Scientific Center «Institute of
Cardiology named after M.D. Strazhesko» of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА (ВАЛЬСАКОР НД) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ 6-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Резюме. Целью данного исследования была оценка влияния фиксированной комбинированной терапии вальсартаном 160 мг и гидрохлортиазидом 25 мг (Вальсакор НД, компания КРКА, Словения) на уровни офисного, среднесуточного и центрального артериального давления (АД) и жесткость артерий. Кроме того, в рамках исследования был проведен анализ влияния данной комбинации на эректильную функцию у мужчин.

В исследование были включены 33 пациента с умеренной и тяжелой АГ (среднее систолическое (САД)/диастолическое (ДАД) АД — 167,3 ± 0,8/90,3 ± 0,9 мм рт.ст.). В начале исследования и на этапах лечения проводили: измерение массы тела и роста, офисного САД, ДАД и ЧСС, суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов, определение центрального САД, биохимическое исследование крови, ЭКГ. Среди мужчин проводили письменное анкетирование согласно анкете международного индекса эректильной дисфункции. Всем пациентам назначали фиксированную комбинацию

ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF FIXED-DOSE COMBINATION VALSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE (VALSACOR HD) IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE HYPERTENSION (RESULTS OF 6-MONTH FOLLOW-UP)

Summary. The aim of study was to evaluate the influence of fixed-dose combination valsartan 160 mg + hydrochlorothiazide 25 mg (Valsacor HD, KRKA, Slovenia) on office, average daily and central blood pressure (BP) and arterial stiffness. In men we also analysed the influence of this combination on erectile function.

33 patients with moderate and severe arterial hypertension (mean systolic (SBR)/diastolic BP (DBP) — 167.3 ± 0.8/90.3 ± 0.9 mmHg) were enrolled in the study. At baseline and at the stages of treatment there were carried out: measurement of weight and height, office SBP, DBP and heart rate, daily blood pressure monitoring, pulse wave velocity on elastic (PWVe) medium arteries, central SBP measurements, blood biochemistry and ECG. Among men, a written survey was conducted according to the form of the international index of erectile dysfunction. All patients were administered fixed combination of valsartan 160 mg + hydrochlorothiazide 25 mg. In lack of effectiveness amlodipine (5 mg/daily, then 10 mg/daily) was added to the treatment. Follow-up was 6 months.

«валсартан 160 мг + гидрохлортиазид 25 мг». При недостаточной эффективности данной комбинации к лечению добавляли амлодипин (5 мг/сут, а затем 10 мг/сут). Длительность наблюдения составила 6 месяцев.

Комбинированная терапия на основе препарата Вальсакор НД эффективно снижала офисное САД/ДАД с $167,3 \pm 3,5/90,3 \pm 2,3$ мм рт.ст. до $130,3 \pm 1,1/79,3 \pm 1,2$ мм рт.ст., приводя к достижению целевого офисного АД у 60,6 % пациентов на первом месяце лечения и у 100 % — при добавлении амлодипина. Среднее снижение среднесуточного САД/ДАД составило $17,8 \pm 1,2/12,7 \pm 1,3$ мм рт.ст., дневного САД/ДАД — $18,1 \pm 1,1/15,3 \pm 1,2$ мм рт.ст. и ночного САД/ДАД — $19,1 \pm 1,1/11,2 \pm 1,1$ мм рт.ст. Целевое среднесуточное АД было достигнуто у 81,8 % пациентов (в том числе и в комбинации с амлодипином). Антигипертензивная эффективность подтверждалась достоверным и значительным снижением индексов нагрузки временем и площадью, вариабельности дневного ДАД. Лечение способствовало достоверному снижению центрального САД с $135,4 \pm 4,5$ мм рт.ст. до $124,3 \pm 2,1$ мм рт.ст. и улучшению упруго-эластических свойств артерий эластического типа (достоверно уменьшилась СРПВэ и ночное пульсовое АД). Терапия была метаболически нейтральной и приводила к улучшению эректильной функции и общего удовлетворения у 23,8 % мужчин, хорошо переносилась (частота мягких побочных явлений составила 9,1 % без амлодипина и 18,2 % — при добавлении амлодипина) и характеризовалась высокой приверженностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, валсартан, центральное артериальное давление, упруго-эластические свойства артерий, сексуальная дисфункция.

Valsacor HD-based combination therapy had significantly decreased office SBP/DBP from $167.3 \pm 3.5/90.3 \pm 2.3$ mmHg to $130.3 \pm 1.1/79.3 \pm 1.2$ mmHg. Thus target office BP was achieved in 60.6 % of patients at 1st month of treatment and in 100 % — in addition of amlodipine. Mean reduction of average daily SBP/DBP was $17.8 \pm 1.2/12.7 \pm 1.3$ mmHg, daytime SBP/DBP — $18.1 \pm 1.1/15.3 \pm 1.2$ mmHg and nighttime SBP/DBP — $19.1 \pm 1.1/11.2 \pm 1.1$ mmHg. Target average daily BP was achieved in 81.8 % of patients (including combination with amlodipine). Antihypertensive effectiveness was confirmed by significant decrease of time and square BP load, variability of day DBP. Central SBP decreased from 135.4 ± 4.5 mmHg to 124.3 ± 2.1 mmHg and arterial stiffness improved — PWVe and night pulse BP lowered significant. Therapy was metabolic neutral, led to erectile function and total satisfaction improving in 23.8 % of patients, was well-tolerated (mild adverse reaction rate was 9.1% without amlodipine and 18.2 % — after amlodipine addition) and had high patient compliance.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, valsartan, central blood pressure, elastic properties of arteries, sexual dysfunction.

ФАРМСПРАВКА

Скорочена інформація про лікарський засіб Вальсакор (КРКА, Словенія)

Назва та характеристика. Склад. Вальсакор (валсартан) 80 мг, 160 мг, 320 мг № 28; Вальсакор Н, Вальсакор НД (валсартан + гідрохлортиазид) 80/12,5 мг, 160/12,5 мг, 320/12,5 мг, 160/25 мг, 320/25 мг № 28. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. АТС C09C. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. АТС C09D. **Лікувальні властивості. Показання.** Артеріальна гіпертензія (АГ). Лікування АГ у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. **Постінфарктний стан.** Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин — 10 днів) інфаркту міокарда. **Серцева недостатність.** Лікування симптоматичної серцевої недостатності, коли не можна застосовувати ІАПФ, або як додаткова терапія до прийому ІАПФ, коли не можна застосовувати бета-блокатори. АГ у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією (для препаратів Вальсакор Н і Вальсакор НД). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату, тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази, вагітність та період годування груддю. Для Вальсакору Н і Вальсакору НД додатково — анурія, тяжкі порушення функції нирок, гемодіаліз, рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія. **Спосіб застосування та дози.** Вальсакор застосовують незалежно від прийому їжі. При лікуванні АГ початковою дозою є Вальсакор 80 мг. Якщо цієї дози недостатньо для досягнення цільового рівня артеріального тиску, рекомендовано перевести пацієнта на Вальсакор Н 80, або Вальсакор 160 мг, або Вальсакор Н 160, або Вальсакор НД 160, максимальна добова доза 320 мг валсартану. Для дітей із масою тіла менше 35 кг початкова доза становить 40 мг на добу, з масою тіла 35 кг і більше — 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** У деяких пацієнтів може виникати запаморочення, артеріальна гіпотензія, порушення функції нирок, діарея, назофарингіт, втома та інші. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є пероральним активним та специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на підтип рецепторів AT₁, які відповідальні за відомі ефекти ангіотензину II. Застосування валсартану у пацієнтів з АГ призводило до зниження артеріального тиску без впливу на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлортиазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Реєстрація.** РП МОЗ України № UA/6227/01/01-04 від 13.04.2012; № UA/9450/01/01-02, № UA/9451/01/01 від 17.03.2009; № UA/9450/01/03, № UA/9451/01/02 від 10.08.2012. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. ТОВ «КРКА Україна», 01015, м. Київ, п/с 42, вул. Старонаводницька, 13, оф. 125, тел.: (044) 354-26-68, факс: (044) 354-26-67, e-mail: ukraine@krka.biz, www.krka.ua