

Динаміка у процесі лікування концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом

В. А. Візір^{*A,E,F}, О. В. Насоненко^{B,C,D}, А. С. Садовов^{C,D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

тестостерон, пролактин, артеріальна гіпертензія, ірбесартан, ніфедипін.

Запорізький медичний журнал.

– 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 428–436

DOI:

10.14739/2310-1210.2019.4.173172

*E-mail:

vizir@zsmu.zp.ua

Незважаючи на наявність численних оновлених настанов із лікування гіпертонічної хвороби (ГХ), підходи до призначення антигіпертензивної терапії з огляду на її вплив на сексуальну функцію та рівень статевих гормонів у чоловіків залишаються невизначеними.

Мета роботи – вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням фенібуту на концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту.

Матеріали та методи. До дослідження включили 113 чоловіків із встановленим діагнозом ГХ II ст., яким виконали загальноклінічне обстеження, оцінювання концентрації загального (ЗТ), вільного тестостерону (ВТ) і пролактину методом ІФА, добуве моніторування АТ (ДМАТ), визначення показників центрального аортального тиску та жорсткості артерій, здійснили трансторакальну ехокардіографію. Всім хворим призначали комбіновану антигіпертензивну терапію ірбесартаном і ніфедипіном. Залежно від призначеного лікування пацієнти були рандомізовані до 4 груп: хворим 1А (чоловіки з ГХ зі зниженим ЗТ) і 2А (чоловіки з ГХ із нормальним ЗТ) груп додатково призначали фенібут, пацієнти 1Б (ГХ на тлі андрогенного дефіциту) і 2Б (ГХ при нормальному ЗТ) груп приймали тільки антигіпертензивні препарати.

Результати. У результаті лікування рівні ЗТ і ВТ підвищились на тлі дискордантних змін концентрації пролактину: у групі 1А відзначене статистично значуще зростання рівнів ЗТ (на 29,72 %, $p = 0,0002$) і ВТ (на 28,08 %, $p = 0,0003$) при вірогідному зменшенні вмісту пролактину (на 10,68 %, $p = 0,008$). У всіх хворих спостерігалась вірогідна позитивна динаміка показників ДМАТ, центрального аортального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання, при цьому в пацієнтів з андрогенним дефіцитом, що додатково приймали фенібут, ступені зниження середньодобових значень АТ, центральних САТ, ДАТ, ПАТ і серАТ та індексу аугментації, часу поширення відбитої хвилі, ампліфікації пульсового тиску, кардіо-кісточкового васкулярного індексу та відсоток поліпшення показників позадвожньої деформації та діастолічної функції виявились найбільшими.

Висновок. Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном із додаванням фенібуту в чоловіків з андрогенним дефіцитом сприяє досягненню цільових значень АТ, покращенню показників кардіоваскулярного ремоделювання.

Ключевые слова:

тестостерон, пролактин, артериальная гипертензия, ирбесартан, нифедипин.

Запорожский медицинский журнал.

– 2019. – Т. 21, № 4(115). – С. 428–436

Динамика в процессе лечения концентрации тестостерона и пролактина, показателей артериального давления и кардиоваскулярного ремоделирования у мужчин с гипертонической болезнью и андрогенным дефицитом

В. А. Визир, А. В. Насоненко, А. С. Садовов

Несмотря на наличие многочисленных обновленных руководств по лечению гипертонической болезни (ГБ), подходы к назначению антигипертензивной терапии с учетом ее влияния на сексуальную функцию и уровень половых гормонов у мужчин остаются не определенными.

Цель исследования – изучение влияния комбинированной антигипертензивной терапии с добавлением фенібута на концентрации тестостерона и пролактина, показатели артериального давления и кардиоваскулярного ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью на фоне андрогенного дефицита.

Материалы и методы. В исследование были включены 113 мужчин с установленным диагнозом ГБ II ст., им проводились общеклиническое обследование, оценка концентрации общего (ОТ), свободного тестостерона (СТ) и пролактина методом ИФА, суточное мониторирование АД (СМАД), определение показателей центрального аортального давления и жесткости артерий, трансторакальная эхокардиография. Всем больным назначали комбинированную антигипертензивную терапию ирбесартаном и нифедипином. В зависимости от назначенного лечения пациенты были рандомизированы в 4 группы: больным 1А (мужчины с ГБ со сниженным ОТ) и 2А (ГБ с нормальным ОТ) групп дополнительно назначали фенібут, пациенты 1Б (ГБ на фоне андрогенного дефицита) и 2Б (ГБ при нормальном ОТ) групп принимали только антигипертензивные препараты.

Результаты. В результате лечения уровни ОТ и СТ повысились на фоне дискордантных изменений концентрации пролактина: в группе 1А отмечен статистически значимый рост уровней ОТ (на 29,72%, $p=0,0002$) и СТ (на 28,08%, $p=0,0003$) при достоверном уменьшении содержания пролактина (на 10,68%, $p=0,008$). У всех больных наблюдалась достоверная

положительная динамика показателей СМАД, центрального аортального давления и кардиоваскулярного ремоделирования, при этом у пациентов с андрогенным дефицитом, дополнительно принимающих фенибут, степени снижения среднесуточных значений АД, центральных САД, ДАД, ПАД, СрАД и индекса аугментации, времени распространения отраженной волны, амплификации пульсового давления, кардио-лодыжечного васкулярного индекса, улучшения показателей продольной деформации и диастолической функции оказались наибольшими.

Вывод. Назначение комбинированной антигипертензивной терапии ирбесартаном и нифедипином с добавлением фенибута у мужчин с андрогенным дефицитом способствует достижению целевых значений АД и улучшению показателей кардиоваскулярного ремоделирования.

Dynamics of testosterone and prolactin levels, blood pressure and parameters of cardiovascular remodeling in hypertensive men with androgen deficiency in the course of treatment

V. A. Vizir, O. V. Nasonenko, A. S. Sodomov

Numerous previous and up-to-date guidelines for antihypertensive treatment do not highlight the problem of interrelations between sexual dysfunction and hypertension itself or with the use of frequently prescribed medications. Changes in testosterone and prolactin concentrations in men undergoing antihypertensive treatment are still not well described.

The aim of the study was to investigate the impact of combined antihypertensive treatment with the addition of phenibut on testosterone and prolactin concentrations, blood pressure and parameters of cardiovascular remodeling in hypertensive men with androgen deficiency.

Materials and methods. A total of 113 men with stage II essential hypertension were recruited to participate in the study. All patients were subjected to routine clinical examination, evaluation of total (TT), free testosterone (FT) and prolactin using ELISA, 24-hour blood pressure monitoring (24-hour BPM), assessment of central aortic pressure and arterial stiffness, transthoracic echocardiography. All study subjects were prescribed the combined antihypertensive treatment with irbesartan and nifedipine. Depending on treatment scheme, all patients were divided into four groups: group 1A consisted of men with low TT who received phenibut in addition to antihypertensive treatment, group 1B – patients with androgen deficiency on antihypertensive treatment only, group 2A – patients with normal TT with the addition of phenibut, group 2B – men with normal TT on antihypertensive medications only.

Results. As a result of prescribed treatment, TT and FT levels increased with discordant changes in the concentration of prolactin: a statistically significant increase in TT (29.72 %, $P = 0.0002$) and FT (28.08 %, $P = 0.0003$) with a significant decrease in prolactin concentrations (10.68 %, $P = 0.008$) were in the group 1A. All patients had positive 24-hour BPM dynamics, parameters of central aortic pressure and cardiovascular remodeling. Patients with androgen deficiency with the addition of phenibut had the highest reduction rates in 24-hour BPM values, central SBP, DBP, PBP, mean BP, augmentation index, RWTT, pulse pressure amplification, CAVIa and were characterized by significant improvement of longitudinal LV deformation and diastolic function.

Conclusions. The use of combined antihypertensive therapy with irbesartan and nifedipine with the addition of phenibut in men with androgen deficiency contributes to the achievement of target blood pressure levels and improvement of cardiovascular remodeling parameters.

Key words:

testosterone, prolactin, hypertension, irbesartan, nifedipine.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (4), 428–436

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається одним із найпоширеніших неінфекційних захворювань не тільки в Україні, а й у світі в цілому, причому її поширеність серед осіб чоловічої статі у країнах Центральної та Східної Європи залишається на рівні 33 % [1]. У сучасних настановах із лікування артеріальної гіпертензії (АГ) належним чином не висвітлюється гендерний аспект призначення антигіпертензивних препаратів, не розкривається проблема взаємозв'язку між порушенням сексуальної функції в чоловіків безпосередньо з перебігом ГХ, а також із застосуванням медикаментів для корекції підвищеного артеріального тиску (АТ) [2]. Загальновідомо, що концентрації ЗТ і ВТ знижуються з віком, але наявність соматичних захворювань, серед них важливе місце посідає ГХ, негативно впливає на процеси фізіологічного старіння та викликає доволі значуще зменшення вмісту андрогенів, що призводить до розвитку андрогенного дефіциту. Зміни рівнів ЗТ, ВТ і пролактину в чоловіків, які постійно приймають антигіпертензивні препарати, залишаються остаточно не вивченими.

Несприятливий ефект щодо сексуальної функції певних груп медикаментів для лікування ГХ (передусім тіазидних і тіазидоподібних діуретиків та β -блокаторів) в літературі описаний широко [3–5], з іншого боку, є також докази безпечного тривалого застосування інгібіторів

АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів щодо можливого розвитку еректильної дисфункції, зниження рівня тестостерону або підвищення концентрації пролактину [6–8]. Деякі клінічні й доклінічні дослідження показали позитивний вплив блокаторів АТ II та антагоністів кальцію на сексуальну функцію, але не в усіх роботах різниця між групою лікування та плацебо виявилась статистично значущою [5]. Враховуючи той факт, що в численних публікаціях описуються зміни вмісту статевих гормонів при еректильній дисфункції, яка розвинулась на тлі антигіпертензивного лікування вищезазначеними групами препаратів у лабораторних тварин, постає потреба у проведенні додаткових досліджень для вивчення сироваткових рівнів ЗТ, ВТ і пролактину в популяції чоловіків, які хворі на ГХ, під впливом терапії. З огляду на наявність неспецифічних загальних симптомів гіпогонадизму в чоловіків із поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту й часто підвищеного рівня пролактину в таких хворих застосування ГАМК-пентинодів у цій групі пацієнтів видається перспективним.

Мета роботи

Вивчення впливу комбінованої антигіпертензивної терапії з додаванням фенібута на концентрації тестос-

стерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в пацієнтів із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту.

Матеріали і методи дослідження

До подвійного відкритого проспективного моноцентрового 12-тижневого дослідження з елементами рандомізації в паралельних групах включили 113 пацієнтів чоловічої статі віком 45–73 років із встановленим відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії [9] діагнозом ГХ II стадії. Дослідження проведене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP), дизайн погоджений з комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету. На момент включення до дослідження протягом 2015–2017 рр. усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя.

Критерії включення: наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, чоловіча стать і вік – старші за 18 років. Як критерії виключення розглядалась наявність первинного гіпогонадизму, тяжких соматичних, онкологічних захворювань, патології периферичних артерій, порушення ритму та провідності серця, непереносність блокаторів ангіотензину II, антагоністів кальцію, фенібуту в анамнезі.

Усім пацієнтам здійснили загальноклінічне обстеження, оцінювання концентрації ЗТ, ВТ і пролактину імуноферментним методом з використанням набору реактивів «AccuBind ELISA» виробництва фірми Monobind Inc. (США) на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення по-

казників центрального аортального тиску та жорсткості артерій з застосуванням діагностичної системи BPLab Vasotens, трансторакальну ехокардіографію (ультразвуковий діагностичний прилад MyLab50, ESAOTE, Італія). Результати опрацьовувались статистично з використанням пакетів програм Statistica 6.0 (ліцензія № AXXR712D833214FAN5) і Microsoft Excel 2016. Відповідність характеру розподілу показників Гауссовому оцінювали візуально за допомогою побудови гістограми та шляхом використання критеріїв нормальності розподілу (критерій Колмогорова-Смирнова з поправкою Ліллієфорса, критерій Шапіро–Уїлка), нормальним вважався розподіл при значущості вказаних критеріїв $p > 0,05$. У випадку нормального розподілу показники представлені у вигляді середнього арифметичного та середньоквадратичного відхилення, у разі відхилення розподілу від нормального – у вигляді медіани та нижнього та верхнього квартиля. Порівнюючи змінні більше ніж у двох незалежних групах для зіставлення їхніх медіан, застосовували тест Крускала–Уолліса. Значущість різниці між парними групами оцінювали за допомогою тесту знакових рангів Вілкоксона.

Серед пацієнтів, яких залучили до дослідження, 59 чоловіків мали рівень ЗТ нижчий за референтні значення, передбачені специфікацією лабораторного набору (<2,5 нг/мл) і зниження концентрації ЗТ у них розглядалось як наявність андрогенного дефіциту, причому 54 особи мали нормальний сироватковий рівень ЗТ. Усім хворим призначали комбіновану антигіпертензивну терапію блокатором АТ II ірбесартаном у добовій дозі 300 мг і блокатором кальцієвих каналів ніфедипіном у дозі 40 мг/добу. Залежно від призначеної схеми лікування всі пацієнти були рандомізовані до однієї з чотирьох груп: до групи 1А включили хворих з андрогенним дефіцитом, які отримували фенібут (250 мг двічі на день) додатково до антигіпертензивної терапії, до групи 1Б увійшли чоловіки з андрогенним дефіцитом, яким призначали тільки антигіпертензивні препарати, до групи 2А – пацієнти з нормальним рівнем ЗТ, які додатково приймали фенібут, до групи 2Б – хворі, яким фенібут додатково до антигіпертензивного лікування не призначали (Рис. 1).

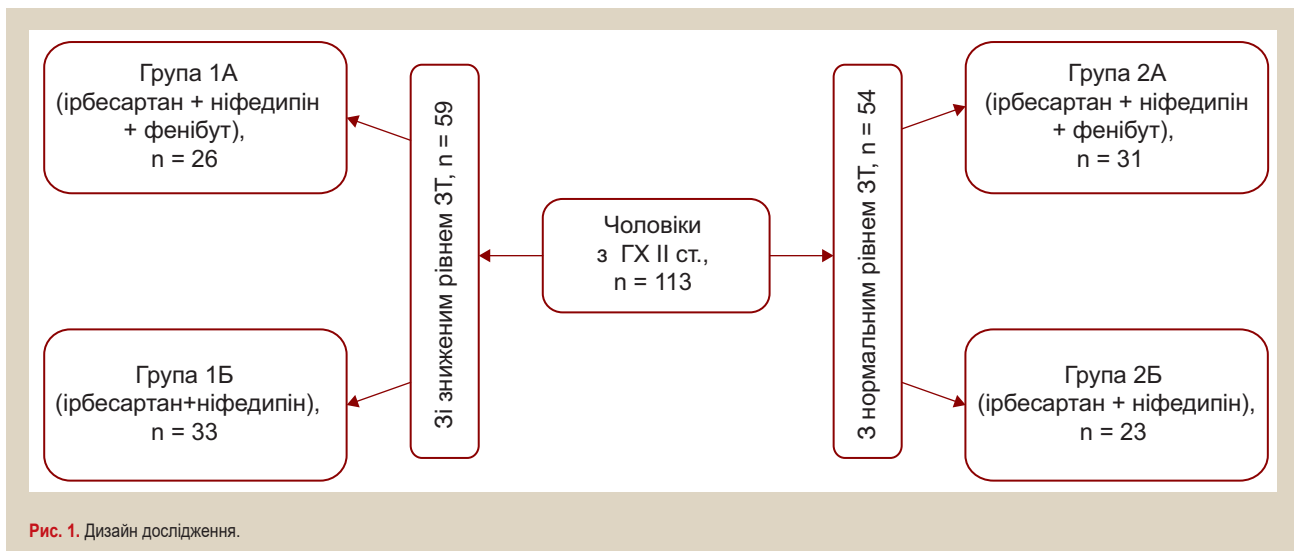


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Усі групи виявились зіставними за віком, ІМТ, результатами офісного вимірювання АТ, тривалістю АГ і ЧСС. Серед хворих усіх чотирьох груп переважали пацієнти з другим ступенем АГ, при цьому частка чоловіків з АГ 3 ступеня була найвищою у групі 1А.

Результати

Лікування переносили добре всі хворі, побічні ефекти мали два пацієнти: один пацієнт із групи 1А мав скарги на прискорене серцебиття, ще один хворий із групи 2Б відзначав наявність набряків гомілок. Такі реакції не були постійними, не призвели до припинення участі хворих у дослідженні.

На *рисунку 2* представлена динаміка досліджуваних гормонів у процесі лікування. Вірогідним виявився тренд стосовно вмісту пролактину та обох форм тестостерону тільки у групі 1А: під впливом терапії відзначене статистично значуще зростання рівнів ЗТ (на 29,72 %, $p = 0,0002$) та ВТ (на 28,08 %, $p = 0,0003$) на тлі значущого зменшення концентрації пролактину (на 10,68 %, $p = 0,008$). У хворих 2А групи, які також отримували фенібут, вміст ЗТ після лікування зріс на 24,70 %, $p = 0,530$, підвищення рівня ВТ (на 4,20 %, $p = 0,43$) також не було статистично значущим. Досягла вірогідності в пацієнтів групи 2А динаміка рівня пролактину: вміст цього гормону в них знизився на 39,60 %, $p = 0,007$. У хворих, яким не додавали фенібут до антигіпертензивних препаратів, концентрація пролактину, навпаки, зросла (на 10,26 %, $p = 0,003$ і 21,37 %, $p = 0,007$ у групах 1Б і 2Б відповідно), а динаміка рівнів ЗТ і ВТ не набула статистичної вірогідності.

Під впливом лікування відзначене досягнення цільових офісних значень АТ 76,92 % пацієнтами групи 1А, 69,70 % – 1Б, 70,97 % – 2А та 69,57 % – 2Б, динаміка систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) в усіх групах лікування була статистично значущою (*рис. 3*). Показники офісного САТ у групі 1А знизились на 16,77 % ($p = 0,005$), 1Б – на 10,76 % ($p = 0,007$), 2А – на 13,38 % ($p = 0,035$), 2Б – на 12,74 % ($p = 0,006$), офісного ДАТ – на 5,38 % ($p = 0,012$), 5,21 % ($p = 0,020$), 7,29 % ($p = 0,011$) і 6,25 % ($p = 0,008$) відповідно.

За результатами порівняння показників ДМАТ на момент включення в дослідження та на дванадцятому тижні спостереження встановлена наявність позитивних змін більшості з них. Порівняння параметрів ДМАТ до та після лікування дало змогу визначити позитивну динаміку більшості з них (*табл. 1*). Так, значення САТ в активний і пасивний період на тлі терапії знизилось в усіх групах хворих: в 1А групі рівень середнього систолічного АТ в активний період (серСАТ) зменшився на 14,2 % ($p = 0,012$), 1Б – на 11,6 % ($p = 0,017$), 2А – на 14,5 % ($p = 0,007$), 2Б – на 14,8 % ($p = 0,006$); відсоток зниження середнього систолічного АТ у пасивний період (серСАТп) становив 7,8 % ($p = 0,004$), 14,1 % ($p = 0,002$), 9,7 % ($p = 0,010$) та 13,5 % ($p = 0,011$) для груп відповідно. Зниження середнього діастолічного АТ в активний період (серДАТ) було дещо меншим, але так само статистично вірогідним в усіх групах: у 1А групі – на 9,29 % ($p = 0,022$), 1Б – на 13,01 % ($p = 0,024$), 2А – на 6,83 % ($p = 0,033$), 1Б групі – на 4,47 % ($p = 0,028$). Зміни середнього діастолічного АТ

у пасивний період (серДАТп) були вірогідними тільки у хворих, яким призначали фенібут: у 1А групі – на 5,33 % ($p = 0,037$), 2А – на 7,59 % ($p = 0,030$), в той час як в 1Б – на 3,75 % ($p = 0,068$), 2Б – на 1,95 % ($p = 0,089$). Динаміка пульсового АТ за добу (ПАТ24) була найсуттєвішою у групі 1А (27,48 %, $p = 0,007$), тоді як у групі 1Б відсоток зниження ПАТ24 становив 25,86 % ($p = 0,018$), 2А – 6,38 % ($p = 0,029$), 2Б – 15,46 % ($p = 0,020$). Показники варіабельності САТ і ДАТ в активний і пасивний періоди також зазнали впливу лікування: у групі 1А значення варіабельності САТ удень (варСАТ) знизилось на 42,11 % ($p = 0,023$), 1Б – на 23,53 % ($p = 0,031$), 2А – на 15,38 % ($p = 0,035$), 2Б – на 20,00 % ($p = 0,021$). Зменшення варіабельності САТ у пасивний період (варСАТп) становило 18,52 % ($p = 0,033$), 25,00 % ($p = 0,016$), 12,00 % ($p = 0,031$) та 33,33 % ($p = 0,012$) у групах лікування відповідно. Варіабельність ДАТ удень і вночі у процесі лікування знизилась у межах 20 % по всіх групах спостереження, а максимальний відсоток зменшення вказаного показника спостерігали в підгрупі 1А (23,1 %, $p = 0,004$ та 27,7 %, $p = 0,003$ для варіабельності ДАТ в активний (варДАТ) та пасивний період (варДАТп) відповідно).

Динаміка була статистично значущою і щодо показників індексу часу гіпертензії (ІЧ): значення ІЧ САТ в активний період (ІЧ САТ) знизилось в 1А групі на 73,39 % ($p = 0,002$), 1Б – на 69,12 % ($p = 0,033$), 2А – на 61,54 % ($p = 0,029$), 2Б – на 57,14 % ($p = 0,034$), ІЧ ДАТ в активний період (ІЧ ДАТ) – на 47,37 % ($p = 0,037$), 73,54 % ($p = 0,022$), 75,22 % ($p = 0,027$) і 51,85 % ($p = 0,041$) відповідно. Аналогічні зміни спостерігались і для показників у пасивний період: ІЧ САТ вночі (ІЧ САТп) в 1А групі зменшився на 62,07 % ($p = 0,007$), 1Б – на 64,71 % ($p = 0,009$), 2А – на 42,86 % ($p = 0,011$), 2Б – на 32,14 % ($p = 0,023$), ІЧ ДАТ в пасивний період (ІЧ ДАТп) – на 78,64 % ($p = 0,003$), 78,79 % ($p = 0,003$), 79,10 % ($p = 0,002$) і 76,47 % ($p = 0,010$) відповідно.

Показники нічного зниження САТ і ДАТ в обстежених хворих також змінились під впливом лікування, динаміка виявилась статистично значущою у групах пацієнтів, які приймали фенібут. На тлі лікування кількість «діпперів» серед чоловіків із андрогенним дефіцитом 1А групи зросла до 68,2 % порівняно з 34,6 % до лікування, а профілі «найт-пікер» після лікування в цій підгрупі реєстрували в 7,7 % хворих після лікування (проти 23,1 % до лікування). У групі 1Б частка «діпперів» збільшилась на 32,3 %, а «найт-пікерів» зменшилась удвічі. Відносна кількість «нон-діпперів» серед пацієнтів із нормальним рівнем ЗТ на тлі лікування також знизилась (з 38,6 % до 26,9 % у 2А підгрупі та з 34,5 % до 32,1 % – у 2Б), кількість «найт-пікерів» зменшилась удвічі.

Аналізуючи показники центрального аортального тиску, виявили виражене зменшення на тлі лікування пульсового АТ в аорті (ПАТ_{ао}) (на 21,00 %, $p = 0,003$ у групі 1А, 18,20 %, $p = 0,006$ – 1Б, -19,40 %, $p = 0,004$ – 2А та 16,70 %, $p = 0,007$ – 2Б), САТ в аорті (САТ_{ао}) (у 1А групі на 9,79 %, $p = 0,011$, 1Б – 9,09 %, $p = 0,012$, 2А – 10,80 %, $p = 0,008$, 2Б – 9,35 %, $p = 0,017$), ДАТ (ДАТ_{ао}) (на 5,10 %, $p = 0,031$, 4,08 %, $p = 0,038$, 4,39 %, $p = 0,041$ і 3,29 %, $p = 0,042$ відповідно) та середнього АТ в аорті (серАТ_{ао}) (на 6,92 %, $p = 0,022$, 6,15 %, $p = 0,023$, 3,96 %, $p = 0,027$ і 2,97 %, $p = 0,041$ відповідно).

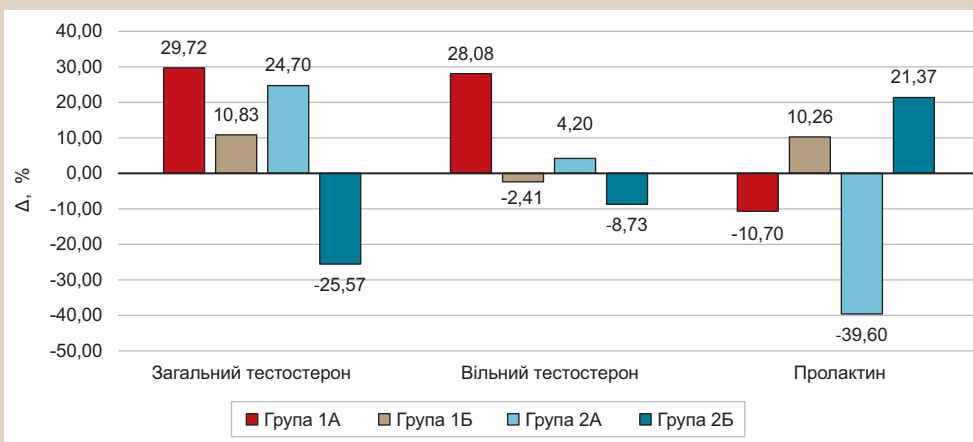


Рис. 2. Динаміка рівнів досліджуваних гормонів у пацієнтів із ГХ під впливом лікування.

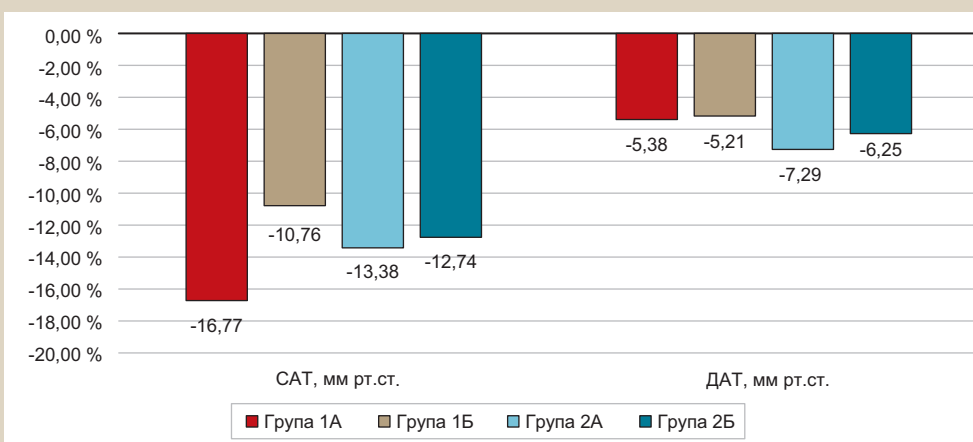


Рис. 3. Динаміка офісного артеріального тиску під впливом лікування.

Таблиця 1. Динаміка параметрів ДМАТ під впливом лікування

Показники, одиниці вимірювання	1А група (n = 26)		1Б група (n = 33)		2А група (n = 31)		2Б група (n = 23)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
серСАТа, мм рт.ст.	156,25 ± 18,72	134,06 ± 11,43*	154,22 ± 21,38	136,31 ± 12,82*	149,70 ± 15,35	128,03 ± 11,74*	148,70 ± 17,82	126,68 ± 15,63*
серДАТа, мм рт.ст.	86,33 ± 13,34	78,31 ± 9,21*	92,11 ± 13,58	80,13 ± 8,52*	90,30 ± 12,73	84,13 ± 7,27*	87,41 ± 7,48	83,50 ± 7,73*
серСАТп, мм рт.ст.	143 [116; 155,5]	118 [107; 136]*	135 [118; 138]	116 [103; 135]*	124 [115; 141]	112 [109; 136]*	126 [108; 135]	109 [106; 131]*
серДАТп, мм рт.ст.	75 [65,5; 86,5]	71 [61; 81]*	80 [73; 87]	77 [70; 85]	79 [71; 95]	73 [72; 80]*	77 [71; 79]	75,5 [70; 79]
серПАТ24, мм рт.ст.	65,5 [43; 77]	47,5 [41; 61]*	58 [44; 63]	43 [39; 54]*	47 [46; 51]	44 [39; 50]*	48,5 [39; 51]	41 [36; 49]*
варСАТа, мм рт.ст.	19 [15; 20]	11 [7; 12]*	17 [15; 19]	13 [11; 17]*	13 [11; 18]	11 [8; 15]*	12,5 [11; 14]	10 [9; 13]*
варСАТп, мм рт.ст.	13,5 [10,5; 16]	11 [8; 13]*	12 [10; 15]	9 [10; 11]*	12,5 [12; 14]	11 [8; 13]*	12 [8; 13]	8 [6; 10]*
варДАТп, мм рт.ст.	11,50 ± 2,84	8,32 ± 2,21*	10,67 ± 2,74	8,78 ± 2,14*	11,10 ± 3,57	9,21 ± 3,36*	8,9 ± 3,25	8,12 ± 2,54*
ІЧ САТа, %	54,5 [28; 78]	14,5 [12; 28]*	68 [55; 76]	21 [18; 35]*	52 [36; 95]	20 [16; 34]*	49 [34; 56]	21 [15; 36]*
ІЧ ДАТа, %	28,5 [9; 71]	15 [5; 27]*	68 [7; 90]	18 [9; 38]*	56,5 [37; 95]	14 [7; 31]*	27 [19; 52]	13 [10; 23]*
ІЧСАТп, %	58 [10; 100]	22 [10; 36]*	68 [31; 91]	24 [13; 37]*	31,5 [24; 89]	18 [13; 27]*	28 [13; 74]	19 [12; 29]*
ІЧДАТп, %	51,5 [7,5; 89]	11 [7; 31]*	66 [38; 91]	14 [9; 24]*	67 [37; 95]	14 [11; 31]*	51 [24; 64]	12 [10; 28]*
Нічне зниження САТ, %	4,58 ± 12,15	10,75 ± 4,52*	12,11 ± 6,23	13,13 ± 4,54	8,30 ± 7,99	10,50 ± 3,45*	9,70 ± 5,40	11,12 ± 4,38*
Нічне зниження ДАТ, %	7,50 ± 11,03	9,50 ± 3,42*	12,44 ± 7,00	12,15 ± 5,34	9,60 ± 6,22	12,34 ± 4,34*	11,30 ± 7,20	11,46 ± 5,25

*: статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p < 0,05).

Дослідження показників жорсткості артерій у процесі лікування дало змогу виявити статистично значущу динаміку щодо швидкості поширення пульсової хвилі аортою (аоШПХ), стандартизованого індексу аугментації (АІХ75), ампліфікації пульсового тиску (РРА), часу поширення відбитої хвилі (RWTT), функції (dP/dt) і кардіо-кісточкового васкулярного індексу (CAVla) в усіх групах (табл. 2). Показник аоШПХ став нижчим у групі 1А на 8,08 % (p = 0,022), 1Б – на 5,15 % (p = 0,038), 2А – на

10,23 % (p = 0,014), 2Б – на 10,11 % (p = 0,018), АІХ75 – на 25,00 % (p = 0,028), 1Б – на 20,69 % (p = 0,031), 2А – на 7,32 % (p = 0,040), 2Б – на 2,5 % (p = 0,047), при цьому статистично значущим зниження індексу аугментації в аорті було тільки у групах 1А (на 14,29 %, p = 0,036) і 1Б (12,28 %, p = 0,043). Значення РРА під впливом терапії зменшилось на 4,41 % (p = 0,038), 1Б – на 2,90 % (p = 0,042), 2А – на 2,31 % (p = 0,045), 2Б – на 2,24 % (p = 0,038), RWTT – у 1А групі на 6,35 %

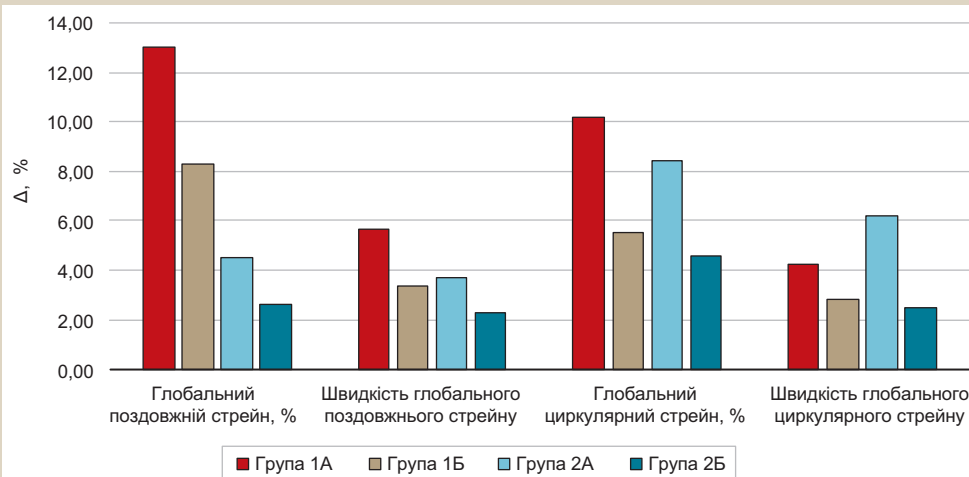


Рис. 4. Динаміка показників деформації міокарда ЛШ під впливом 12-тижневого антигіпертензивного лікування.

($p = 0,033$), 1Б – на 6,25 % ($p = 0,045$), 2А – на 2,86 % ($p = 0,041$), 2Б – на 1,40 % ($p = 0,048$). Функція (dP/dt) вірогідно знизилась на 2,42 % ($p = 0,031$), 4,30 % ($p = 0,028$), 1,20 % ($p = 0,043$), 1,37 % ($p = 0,044$) у групах лікування відповідно. Кардіо-кістчковий васкулярний індекс під впливом лікування також зазнав вірогідної динаміки, знизився на 9,16 % ($p = 0,022$), 8,67 % ($p = 0,027$), 1,60 % ($p = 0,041$) і 1,15 % ($p = 0,043$) відповідно.

Оцінюючи параметри кардіального ремоделювання, встановили відсутність статистично значущої динаміки розмірів камер серця та фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на тлі лікування в усіх групах хворих. Вірогідними відмінності від вихідних значень були для товщини міжшлуночкової перетинки (ТМШП), задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, яким додатково до антигіпертензивних препаратів приймали фенібут, перераховані показники зменшились у цих хворих на 1,17 % ($p = 0,024$), 1,16 % ($p = 0,041$) та 2,23 % ($p = 0,017$) відповідно. У пацієнтів групи 2А значущою була тільки динаміка ТМШП (зменшилась на 0,85 %, $p = 0,047$), а у групах 1Б і 2Б зміни вказаних параметрів були незначущими. В результаті лікування спостерігали вірогідне покращення поздовжньої деформації міокарда ЛШ (рис. 4). Значення глобального поздовжнього стрейну на тлі терапії зросло в 1А групі на 13,08 % ($p = 0,015$), в 1Б групі на 8,31 % ($p = 0,021$), в 2А групі на 4,54 % ($p = 0,018$) та на 2,63 % ($p = 0,022$) – в 2Б, показник його швидкості також збільшився в 1А групі на 5,68 % ($p = 0,028$), 1Б – на 3,41 % ($p = 0,033$), 2А – на 3,73 % ($p = 0,031$), 2Б – на 2,30 % ($p = 0,039$). Зміни глобального циркулярного стрейну були менше вираженими, але також досягли вірогідності, збільшившись у 1А групі на 10,19 % ($p = 0,054$), 1Б – на 5,55 % ($p = 0,068$), 2А – на 8,49 % ($p = 0,059$), 2Б – на 4,63 % ($p = 0,066$). Швидкість глобального циркулярного стрейну та показник радіального стрейну після 12 тижнів лікування суттєво не змінились у жодній із груп.

У результаті лікування спостерігали покращення показників діастолічної функції ЛШ у хворих з андрогенним дефіцитом, що приймали фенібут, виявили зростання септальної швидкості (E' септ) на 14,29 %,

Таблиця 2. Динаміка показників жорсткості артерій під впливом лікування

Показники, одиниці вимірювання	До лікування		Після лікування	
	1А група (n = 26)	1Б група (n = 33)	2А група (n=31)	2Б група (n=23)
aoШПХ, м/с	9,9 [8,3; 11,7]	9,1 [8,0; 10,9]*	9,7 [8,6; 11,9]	9,2 [8,3; 11,0]*
AIХао, %	28 [17; 44]	24 [14; 38]*	28,5 [19; 47]	25 [16; 39]*
AIХ75, %	-21 [-43; -15]	-28 [-46; -19]*	-23 [-41; -13]	-29 [-44; -16]*
AIX, %	-33 [-35,5; -18]	-35 [-36; -21]	-30 [-33; -17]	-32 [-34; -19]
PPA, %	136 [130; 144]	130 [129; 140]*	138 [132; 140]	134 [128; 137]*
ED, мс	300 [289; 324]	308 [296; 334]	304 [293; 327]	307 [299; 332]
ASI, мм рт.ст.	112 [100; 136]	114 [102; 139]	109 [103; 132]	111 [106; 136]
RWTT, мс	126 [117; 159]	118 [110; 141] *	128 [119; 156]	120 [111; 142] *
dPdt, мм рт.ст./с	619 [504; 1141]	604 [498; 842]*	628 [506; 1138]	601 [489; 891]*
SEVR, %	136 [124; 169]	131 [120; 162]	138 [127; 167]	129 [121; 159]
IE, мс/см	0,67 [0,59; 0,91]	0,71 [0,62; 0,98]	0,69 [0,57; 0,90]	0,72 [0,57; 0,96]
Ssys, %	57 [51; 58]	59 [51; 62]	58 [53; 59]	59 [52; 61]
Sdia, %	40 [36; 49]	42 [35; 51]	41 [34; 48]	44 [34; 50]
CAVla, од.	11,24 [7,10; 13,29]	10,21 [7,77; 11,92]*	11,30 [7,07; 13,41]	10,32 [7,01; 11,91]*
aoШПХ, м/с	8,8 [7,0; 9,8]	7,9 [7,0; 9,5]*	8,9 [7,3; 9,9]	8,0 [7,1; 9,9]*
AIХао, %	21 [12; 22]	20 [12; 20]	20 [11; 24]	19 [11; 21]
AIХ75, %	-38 [-41; -27]	-41 [-44; -29]*	-39 [-42; -26]	-40 [-44; -30]*
AIX, %	-35 [-37; -31]*	-36 [-37; -33]*	-33 [-36; -30]	-33 [-36; -33]
PPA, %	130 [117; 136]	127 [116; 131]*	134 [118; 138]	131 [117; 137]*
ED, мс	312 [309; 375]	313 [309; 380]	314 [311; 370]	316 [312; 378]
ASI, мм рт.ст.	120 [114; 152]	121 [116; 154]	122 [111; 149]	123 [114; 149]
RWTT, мс	140 [121; 155]*	136 [124; 150]*	143 [125; 153]*	141 [120; 151]*
dPdt, мм рт.ст./с	584 [488; 680]	577 [481; 593]*	582 [476; 688]	574 [470; 596]*
SEVR, %	129 [82; 150]	127 [82; 149]	131 [84; 156]	132 [86; 154]
IE, мс/см	0,81 [0,68; 0,85]	0,84 [0,69; 0,95]	0,79 [0,71; 0,86]	0,82 [0,74; 0,97]
Ssys, %	50 [51; 56]	51 [50; 57]	51 [51; 57]	51 [51; 57]
Sdia, %	48 [43; 49]	49 [44; 49]	50 [44; 51]	52 [46; 54]
CAVla, од.	8,74 [7,39; 8,70]	8,60 [7,31; 8,64]*	8,69 [7,43; 8,79]	8,59 [7,40; 8,70]*

*: статистично значуща різниця між показниками до та після лікування ($p < 0,05$).

$p = 0,004$, середньої (E' сер) – на 12,50 %, $p = 0,013$, та, відповідно, зниження співвідношення E/E' (на 6,10 %, $p = 0,032$). Вірогідне підвищення E' сер спостерігали й в інших групах лікування (1Б – на 12,5 %, $p = 0,014$, 2А – на 9,09 %, $p = 0,022$, 2Б – на 8,33 %, $p = 0,039$). Значення індексу E/E' на тлі лікування знизилось у 1Б групі на 5,29 %, $p = 0,033$, 2А групі – на 5,84 %, $p = 0,030$, 2Б групі на 1,87 %, $p = 0,045$ (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка показників діастолічної функції під впливом лікування

Показники, одиниці вимірювання	До лікування		Після лікування	
	1А група (n = 26)	1Б група (n = 33)	2А група (n=31)	2Б група (n=23)
E, м/с	0,70 [0,49; 0,77]	0,74 [0,51; 0,79]	0,68 [0,49; 0,77]	0,69 [0,50; 0,77]
A, м/с	0,79 [0,60; 0,88]	0,81 [0,64; 0,89]	0,78 [0,60; 0,88]	0,79 [0,62; 0,89]
E/A	0,94 [0,64; 1,11]	0,96 [0,66; 1,13]	0,94 [0,64; 1,11]	0,95 [0,64; 1,14]
E' септ, м/с	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,08]*	0,06 [0,05; 0,07]	0,07 [0,06; 0,07]
E' лат, м/с	0,08 [0,05; 0,10]	0,08 [0,06; 0,10]	0,08 [0,05; 0,10]	0,08 [0,06; 0,11]
E' сер, м/с	0,07 [0,05; 0,08]	0,08 [0,06; 0,10]*	0,07 [0,05; 0,08]	0,08 [0,06; 0,09]*
E/E'	9,83 [6,12; 13,28]	9,23[6,09;11,12]*	9,83 [6,12; 13,28]	9,31[6,10;12,04]*
DecT, мс	219 [194; 227]	218 [191; 225]	222 [194; 227]	219 [190; 226]
IVRT, мс	111 [98; 112]	109 [97; 111]	111 [98; 113]	111 [98; 113]

*: статистично значуща різниця між показниками до та після лікування (p < 0,05).

Обговорення

Подібний до нашого дослідження дизайн описаний у роботі R. Ma et al. Як досліджувані препарати використали ірбесартан і фелодипін, але популяцією обстеження були жінки з ГХ. За даними R. Ma et al., застосування вищевідзначеної комбінації призвело до поліпшення сексуальної функції в пацієнок шляхом позитивного впливу терапії на оксидативний стрес і рівень гормонів, серед них відзначене зниження рівня тестостерону. У нашому дослідженні, що проведене у вибірці чоловіків із ГХ та андрогенним дефіцитом, спостерігалось вірогідне підвищення концентрації ЗТ і ВТ і зменшення рівня пролактину у хворих, які додатково до ірбесартану та ніфедипіну приймали фенібут, а за умови приймання тільки антигіпертензивних препаратів зміни андрогенів були невірогідними [10].

Антигіпертензивна ефективність комбінації ірбесартану з блокаторами кальцієвих каналів (подібна до результатів нашої роботи) отримана в дослідженнях I-ADD, I-COMBINE і Ж. Д. Кобалава, але як БКК вивчали амлодипін, а рівень андрогенів при призначенні лікування не враховували [11–13]. Зниження амбулаторного САТ за результатами I-ADD відрізнялось між групами на 8,8 ± 1,1 мм рт. ст. на користь комбінації ірбесартану 300 мг та амлодипіну 5 мг, частота досягнення контролю АТ при цьому становила 54,1 %. Аналогічний дизайн дослідження I-COMBINE дав можливість досягти контролю АТ у більшій частки пацієнтів (67,4 %). За даними Ж. Д. Кобалава, понад 40 % пацієнтів досягали цільових рівнів АТ при мінімальному дозуванні фіксованої комбінації амлодипіну 5 мг та ірбесартану 150 мг і понад 90 % при застосуванні максимально передбаченої дози (амлодипін 10 мг/ірбесартан 300 мг). У нашому дослідженні частота досягнення цільових значень АТ в усіх групах хворих становила майже 70 % і була найбільшою у групі чоловіків з андрогенним дефіцитом, які додатково

приймали фенібут, що вказує на участь гормональних зсувів у регуляції АТ і свідчить на користь необхідності врахування рівнів ЗТ, ВТ, пролактину під час вибору схеми терапії.

У більшості досліджень, де вивчали вплив антигіпертензивних препаратів на параметри центральної гемодинаміки та жорсткість артерій, ці показники оцінювались після лікування протягом пів року або більше. Період спостереження в нашому дослідженні був коротшим за шість місяців, подібно до дизайну дослідження Т. Ishimitsu et al. [14], що також вивчали зміни пружно-еластичних властивостей артерій під впливом комбінованого лікування блокатором ангіотензину II і блокатором кальцієвих каналів або діуретиком у хворих із хронічною хворобою нирок, рівень андрогенів не враховувався. У вказаному дослідженні статистично значущих змін жорсткості артерій не спостерігалось, на відміну від наших спостережень, що можна пояснити відсутністю ниркової патології та врахуванням рівня пролактину та тестостерону при виборі терапії в нашій вибірці. У віддаленому прогнозі комбінація БРА II і БКК має сприятливий вплив на жорсткість артерій також унаслідок досягнення контролю АГ [15], що є ще одним імовірним механізмом вірогідного покращення параметрів васкулярного ремоделювання в пацієнтах, яких залучили до цього дослідження.

Докази позитивного впливу ірбесартану щодо маси міокарда ЛШ у пацієнтів з АГ описані у двох порівняльних дослідженнях С. Gaudio et al. [16] і К. Malmqvist et al. (за даними випробування SILVHIA) [17], у першому з них показана індукція значущішого регресу індексу маси міокарда ЛШ ірбесартаном 150–300 мг 1 раз на добу порівняно з амлодипіном 5–10 мг 1 раз на добу на тлі зіставного контролю АТ упродовж 6 місяців, у другому – аналогічне поліпшення діастолічної функції, шлуночкової геометрії та контролю АТ під впливом ірбесартану на протигагу тільки досягненню контролю АТ при прийманні атенололу. У цьому дослідженні описані сприятливі ефекти ірбесартану щодо товщини комплексу інтими-медіа [18]. Про зменшення показників поздовжньої деформації міокарда ЛШ у чоловіків з АГ, зіставне з нашими даними, повідомлялось у роботі М. Ю. Колесника, андрогенний статус при цьому не враховувався [19]. Позитивний ефект щодо структурно-функціональних характеристик серця на тлі призначення комбінованого антигіпертензивного лікування блокатора рецептора ангіотензину II та діуретика або блокатора рецептора ангіотензину II та блокатора кальцієвих каналів спостерігали N. Toh et al., що повідомили про статистично значуще поліпшення релаксації ЛШ (підвищення E' та зниження E/E') у процесі лікування, що співвідносилось з нашими результатами [20]. Позитивний вплив ірбесартану на параметри діастолічної функції спостерігали і R. Müller-Brunotte et al. [21]. У нашому дослідженні застосування β-блокаторів і діуретиків не планувалось, враховуючи можливий несприятливий їхній вплив на сексуальну функцію та рівень андрогенів, а ефекти призначення ірбесартану та ніфедипіну у вигляді зменшення товщини стінок і маси міокарда ЛШ, редукції проявів діастолічної дисфункції були зіставними з результатами, які отримали відзначені вище дослідники.

Висновки

1. Призначення комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту в чоловіків з андрогенним дефіцитом сприяє досягненню цільових значень АТ як за результатами офісного вимірювання, так і при добовому моніторингу артеріального тиску, вірогідному зниженню варіабельності АТ в активний і пасивний періоди та статистично значущому зниженню індексу часу гіпертензії протягом доби.

2. На тлі лікування у групі чоловіків із ГХ на тлі гіпоандрогенії спостерігається вираженіше поліпшення всіх показників центрального аортального тиску та жорсткості артерій, як-от швидкості поширення пульсової хвилі, стандартизованого індексу аугментації, ампліфікації пульсового тиску, часу показу відбитої хвилі та кардіо-кісточкового васкулярного індексу.

3. Використання схеми комбінованого антигіпертензивного лікування з додаванням фенібуту в пацієнтів із недостатністю тестостерону позитивно позначається на параметрах структурно-функціональної перебудови серця шляхом вірогідного зменшення товщини стінок та індексу маси міокарда лівого шлуночка, збільшення глобального поздовжнього стрейну та його швидкості за відсутності вірогідної динаміки щодо фракції викиду ЛШ, сприяє статистично значущому збільшенню септальної та середньої швидкостей мітрального кільця, зниженню індексу Е/Е' як основних проявів діастолічної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи факт фізіологічного зниження концентрації тестостерону з віком, перспективним вбачається вивчення ефективності призначення запропонованої схеми лікування у віковому аспекті. Проведення аналогічного масштабного дослідження з залученням більшої кількості обстежених дасть можливість підтвердити отримані результати та узагальнити підходи до вибору медикаментозної терапії у групі чоловіків із ГХ залежно від концентрації загального та вільного тестостерону, пролактину.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 04.03.2019

Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Насоненко О. В., асистент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина,
Насоненко А. В., ассистент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,
Nasonenko O. V., MD, Assistant of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Sadomov A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare, et al. *International Journal Of Epidemiology*. 2018. Vol. 47. Issue 3. P. 872–883i.
- [2] Javaroni V., Neves M. Erectile Dysfunction and Hypertension: Impact on Cardiovascular Risk and Treatment. *International Journal Of Hypertension*. 2012. Vol. 2012. P. 627278.
- [3] Manolis A., Doumas M. Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *Journal Of Hypertension*. 2008. Vol. 26. Issue 11. P. 2074–2084.
- [4] Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction / K. Al Khaja, R. Sequeira, A. Alkhaja et al. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology And Therapeutics*. 2016. Vol. 21. Issue 3. P. 233–244.
- [5] A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice / M. Nicolai, S. Liem, S. Both, et al. *Netherlands Heart Journal*. 2013. Vol. 22. Issue 1. P. 11–19.
- [6] The Effect of Combined Antihypertensive Treatment (Felodipine with Either Irbesartan or Metoprolol) on Erectile Function: A Randomized Controlled Trial / L. Yang, J. Yu, R. Ma et al. *Cardiology*. 2013. Vol. 125. Issue 4. P. 235–241.
- [7] Ogihara T., Kuramoto K. Effect of Long-Term Treatment with Antihypertensive Drugs on Quality of Life of Elderly Patients with Hypertension: A Double-Blind Comparative Study between a Calcium Antagonist and a Diuretic. *Hypertension Research*. 2000. Vol. 23. Issue 1. P. 33–37.
- [8] Long-Term Treatment of Clonidine, Atenolol, Amlodipine and Dihydrochlorothiazide, but Not Enalapril, Impairs the Sexual Function in Male Spontaneously Hypertensive Rats / L. Lin, D. Wang, W. Wang et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10. Issue 1. P. 1–13.
- [9] 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 28. P. 2159–2219.
- [10] Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension / R. Ma, J. Yu, D. Xu et al. *Journal Of Hypertension*. 2012. Vol. 30. Issue 1. P. 210–216.
- [11] Bobrie G. I-ADD Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartan Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartan 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded-End Point Evaluation Study. *Clinical Therapeutics*. 2012. Vol. 34. Issue 8. P. 1720–1734.e3.
- [12] Bobrie G. I-COMBINE Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Amlodipine Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Amlodipine 5 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded-End Point Evaluation Study. *Clinical Therapeutics*. 2012. Vol. 34. Issue 8. P. 1705–1719.
- [13] Кобалава Ж. Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014. Т. 54. №6. С. 15–20.
- [14] Combination of Angiotensin II Receptor Antagonist with Calcium Channel Blocker or Diuretic as Antihypertensive Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease / T. Ishimitsu, E. Ohno, N. Nakano et al. *Clinical And Experimental Hypertension*. 2011. Vol. 33. Issue 6. P. 366–372.
- [15] Effect of combination tablets containing amlodipine 10 mg and irbesartan 100 mg on blood pressure and cardiovascular risk factors in patients with hypertension / S. Yagi, A. Takashima, M. Mitsugi et al. *Therapeutics And Clinical Risk Management*. 2015. Vol. 11. P. 83–88.
- [16] Comparative Effects of Irbesartan Versus Amlodipine on Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy / C. Gaudio, F. Ferri, M. Giovannini et al. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*. 2003. Vol. 42. Issue 5. P. 622–628.

- [17] Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan / K. Malmqvist, T. Kahan, M. Edner et al. *Journal Of Hypertension*. 2001. Vol. 19. Issue 6. P. 1167–1176.
- [18] Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study / D. Mörtzell, K. Malmqvist, C. Held et al. *Journal Of Internal Medicine*. 2007. Vol. 261. Issue 5. P. 472–479.
- [19] Колесник М. Ю. Деформація міокарда лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії. *Світ медицини та біології*. 2015. №1(48). С. 35–39.
- [20] Effect of Diuretic or Calcium-Channel Blocker Plus Angiotensin-Receptor Blocker on Diastolic Function in Hypertensive Patients / N. Toh, K. Ishii, H. Kihara et al. *Circulation Journal*. 2016. Vol. 80. Issue 2. P. 426–434.
- [21] Tissue Velocity Echocardiography Shows Early Improvement in Diastolic Function With Irbesartan and Atenolol Therapy in Patients With Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Results From the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, K. Malmqvist et al. *American Journal Of Hypertension*. 2006. Vol. 19. Issue 9. P. 927–936.
- References**
- [1] Zhou, B., Bentham, J., Di Cesare, M., Bixby, H., Danaei, G., Hajifathalian, K., et al. (2018). Contributions of mean and shape of blood pressure distribution to worldwide trends and variations in raised blood pressure: a pooled analysis of 1018 population-based measurement studies with 88.6 million participants. *International Journal Of Epidemiology*, 47(3), 872–883i. doi: 10.1093/ije/dyy016
- [2] Javaroni, V., & Neves, M. (2012). Erectile Dysfunction and Hypertension: Impact on Cardiovascular Risk and Treatment. *International Journal Of Hypertension*, 2012, 627278. doi: 10.1155/2012/627278
- [3] Manolis, A., & Dumas, M. (2008). Sexual dysfunction: the 'prima ballerina' of hypertension-related quality-of-life complications. *Journal Of Hypertension*, 26(11), 2074–2084. doi: 10.1097/hjh.0b013e32830dd0c6
- [4] Al Khaja, K., Sequeira, R. P., Alkhaja, A. K., & Damanhori, A. H. (2016). Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology And Therapeutics*, 21(3), 233-244. doi: 10.1177/1074248415598321
- [5] Nicolai, M., Liem, S., Both, S., Pelger, R., Putter, H., Schaliij, M., & Elzevier, H. (2013). A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Netherlands Heart Journal*, 22(1), 11–19. doi: 10.1007/s12471-013-0482-z
- [6] Yang, L., Yu, J., Ma, R., Zhao, F., Lin, X., Liu, P. et al. (2013). The Effect of Combined Antihypertensive Treatment (Felodipine with Either Irbesartan or Metoprolol) on Erectile Function: A Randomized Controlled Trial. *Cardiology*, 125(4), 235–241. doi: 10.1159/000350955
- [7] Ogihara, T., & Kuuramoto, K. (2000). Effect of Long-Term Treatment with Antihypertensive Drugs on Quality of Life of Elderly Patients with Hypertension: A Double-Blind Comparative Study between a Calcium Antagonist and a Diuretic. *Hypertension Research*, 23(1), 33–37. doi: 10.1291/hyres.23.33
- [8] Lin, L., Wang, D., Wang, W., Cheng, Y., Su, D., & Liu, A. (2015). Long-Term Treatment of Clonidine, Atenolol, Amlodipine and Dihydrochlorothiazide, but Not Enalapril, Impairs the Sexual Function in Male Spontaneously Hypertensive Rats. *PLOS ONE*, 10(1), e0116155. doi: 10.1371/journal.pone.0116155
- [9] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. (2013). *European Heart Journal*, 34(28), 2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
- [10] Ma, R., Yu, J., Xu, D., Yang, L., Lin, X., Zhao, F., & Bai, F. (2012). Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension. *Journal Of Hypertension*, 30(1), 210–216. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e1e2e
- [11] Bobrie, G. (2012). I-ADD Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartan Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartan 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded-End Point Evaluation Study. *Clinical Therapeutics*, 34(8), 1720–1734.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.07.001
- [12] Bobrie, G. (2012). I-COMBINE Study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Amlodipine Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Amlodipine 5 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded-End Point Evaluation Study. *Clinical Therapeutics*, 34(8), 1705–1719. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.026
- [13] Kobalava, Zh. D. (2014). Fiksirovannaya kombinaciya irbesartan/amlodipin: e'ffektivnost' i bezopasnost' primeneniya 4 dozovykh rezhimov u pacientov s arterial'no] gipertoniej [Fixed Irbesartan/Amlodipine Combination: Efficacy and Safety of the Use of Four Dosing Regimens in Patients With Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*, 54(6), 15–20. [in Russian].
- [14] Ishimitsu, T., Ohno, E., Nakano, N., Furukata, S., Akashiba, A., Minami, J., et al. (2011). Combination of Angiotensin II Receptor Antagonist with Calcium Channel Blocker or Diuretic as Antihypertensive Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical And Experimental Hypertension*, 33(6), 366–372. doi: 10.3109/10641963.2010.503299
- [15] Yagi, S., Takashima, A., Mitsugi, M., Wada, T., Hotchi, J., Aihara, K., et al. (2015). Effect of combination tablets containing amlodipine 10 mg and irbesartan 100 mg on blood pressure and cardiovascular risk factors in patients with hypertension. *Therapeutics And Clinical Risk Management*, 11, 83–8. doi: 10.2147/tcrm.s72299
- [16] Gaudio, C., Ferri, F., Giovannini, M., Pannarale, G., Puddu, P., Vittore, A., et al. (2003). Comparative Effects of Irbesartan Versus Amlodipine on Left Ventricular Mass Index in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy. *Journal Of Cardiovascular Pharmacology*, 42(5), 622–628. doi: 10.1097/00005344-200311000-00007
- [17] Malmqvist, K., Kahan, T., Edner, M., Held, C., Hägg, A., Lind, L., et al. (2001). Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *Journal Of Hypertension*, 19(6), 1167–1176. doi: 10.1097/00004872-200106000-00023
- [18] Mörtzell, D., Malmqvist, K., Held, C., & Kahan, T. (2007). Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study. *Journal Of Internal Medicine*, 261(5), 472–479. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01775.x
- [19] Kolesnik, M. Y. (2015). Deformatsiia miokarda livoho shlunochka pry arterialnii hipertenzii [The Left Ventricle Myocardial Deformation In Arterial Hypertension]. *Svit medytsyny ta biologii*, 1(48), 35–39. [in Ukrainian].
- [20] Toh, N., Ishii, K., Kihara, H., Iwakura, K., Watanabe, H., Yoshikawa, J., & Ito, H. (2016). Effect of Diuretic or Calcium-Channel Blocker Plus Angiotensin-Receptor Blocker on Diastolic Function in Hypertensive Patients. *Circulation Journal*, 80(2), 426–434. doi: 10.1253/circj.15-0815
- [21] Müller-Brunotte, R., Kahan, T., Malmqvist, K., Ring, M., & Edner, M. (2006). Tissue Velocity Echocardiography Shows Early Improvement in Diastolic Function With Irbesartan and Atenolol Therapy in Patients With Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy Results From the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *American Journal Of Hypertension*, 19(9), 927–936. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.009