



# VALSARTANO POVEIKIS GYDANT ARTERINĘ HIPERTENZIJĄ

Gyd. Julija Žemaitytė



Arterinė hipertenzija (AH) yra pagrindinis išvengiamas širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) bei mirties rizikos veiksnys visame pasaulyje [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2023 m. 31,1 proc. suaugusių pasaulio gyventojų (1,28 mlrd. žmonių) sirgo hipertenzija, kuri apibrėžiama kaip sistolinis arterinis kraujo spaudimas (AKS)  $\geq 140$  mm Hg ir (arba) diastolinis AKS  $\geq 90$  mm Hg [2]. Hipertenzijos paplitimas pasaulyje didėja dėl visuomenės senėjimo ir didesnio gyvenimo būdo rizikos veiksnių, pavyzdžiui, mitybos įpročių, nepakankamo fizinio aktyvumo, poveikio. Hipertenzijos paplitimo pokyčiai visame pasaulyje nėra vienodi. Per pastaruosius du dešimtmečius dideles pajamas gaunančiose šalyse hipertenzijos paplitimas šiek tiek sumažėjo, o mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse – gerokai padidėjo [3]. Apskaičiuota, kad pasaulinė finansinė hipertenzijos našta sudaro apie 10 proc. visų pasaulio sveikatos priežiūros išlaidų ir svyruoja nuo 22,6 proc. Rytų Europoje ir Centrinėje Azijoje iki 7,2 proc. Rytų Azijoje ir Ramiojo vandenyno regione. Hipertenzijos gydymas ir kontrolė yra labai svarbūs siekiant išvengti vėlesnių širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligų [4]. Dar 1989 m. Glasgow atlikto tyrimo duomenys įrodė, kad antihipertenzinis gydymas mažina sergamumą ir mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų. Ši išvada vėliau buvo patvirtinta ir kitais tyrimais [2], tačiau optimali hipertenzijos gydymo strategija vis dar tiriama visame pasaulyje [5].

## Antihipertenzinių vaistų deriniai

Daugumai hipertenzija sergančių asmenų siektinas kraujospūdis apibrėžiamas kaip  $< 140/90$  mm Hg, o sergantiems cukriniu diabetu, lėtine inkstų liga ar koronarine širdies liga  $< 130/80$  mm Hg [6, 7]. Dabartinėse hipertenzijos gydymo gairėse didelės rizikos pacientams, kurių sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio reikšmės yra  $20/10$  mm Hg didesnės už siektinas, rekomenduojama pradėti gydymą dviem vaistais, kad būtų pasiektas siektinas kraujospūdis. Perspektyvus šiuolaikinis požiūris į AH gydymo veiksmingumo gerinimą, gydymo toleravimą bei farmakoekonominių rodiklių optimizavimą – tai gydymas fiksuotų dozių antihipertenzinių vaistų deriniais. Dėl daugiaveiksnių hipertenzijos patogenezės, skirtingų klasių vaistais, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą, galima labiau sumažinti kraujospūdį, pasiekti ryškesnį atsaką, palyginti su monoterapija [8, 9]. Tinkamas kombinuotas gydymas taip pat gali susilpninti tam tikrus nepageidaujamus reiškinius, susijusius su monoterapija, todėl pagerėja saugumas ir toleravimas [10, 11].

Nors yra daugybė dviejų vaistų derinių, sunkia hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdis dažnai lieka nekontroliuojamas [12]. Keli klinikiniai tyrimai parodė, kad 23–52 proc. pacientų reikia trijų ar daugiau antihipertenzinių preparatų, kad būtų kontroliuojamas kraujospūdis ir palaikomas tikslinis jo lygis [13, 14, 15]. Neseniai Europos hipertenzijos draugijos (angl. *European Society of Hypertension*, ESH) publikuotose Europos rekomendacijose teigiama, kad geriausi hipertenzijos gydymo deriniai yra renino ir angiotenzino sistemą (RAS) blokuojantys preparatai kartu su tiazidiniais diuretikais arba kalcio kanalų blokatoriais (KKB), o prireikus – visų trijų vaistų derinys [16].

Angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB) yra viena didžiausių hipertenzinių vaistų grupių, turinti daugiausia skirtingų klinikinėje praktikoje vartojamų atstovų. Geriausiai iš ARB klasės preparatų ištirtas valsartanas. Jo efektyvumas, palankus pleotropinis ir organus apsaugantis poveikis, saugumas patikrinti gausiais klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo per 100 tūkstančių pacientų. Klinikinių farmakologinių veiksmingumu ARB panašūs į

angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI), tačiau geriau už juos toleruojami. ARB klasės vaistams būdinga tai, kad, didinant dozę, stiprėja ne tik antihipertenzinis poveikis, bet ir gretutinis pleotropinis jų veikimas. ARB yra saugūs ir gerai toleruojami, pasižymi plačiu terapiniu intervalu, t. y. vartojant efektyvumas didėja, o nepageidaujamo poveikio reiškinių kyla rečiau, todėl daugeliu klinikinių atvejų pacientams gali būti skiriamos gerokai didesnės dozės už įprastines, siekiant ryškesnio ir stabilesnio arterinį kraujo spaudimą koreguojančio ir organus taikinius apsaugančio poveikio. Keletas per pastaruosius dešimtmečius atliktų klinikinių tyrimų parodė, kad šios grupės vaistas valsartanas taip pat mažina ir kardiovaskulinę riziką, padeda išsaugoti inkstų funkciją. Jie skiriami AH, širdies nepakankamumui ir išeminei širdies ligai (širdies sutrikimų rizikos mažinimas pacientams, patyrusiems miokardo infarktą) gydyti. Tai vienintelis sartanas, turintis tris patvirtintas indikacijas gydyti pacientus, sergančius AH, širdies nepakankamumu, patyrusius ūminį miokardo infarktą.

Svarbu, kad skirtingi vienos vaistų grupės preparatai būtų skiriami atsižvelgiant į jų ekvivalentines dozes. Farmacinis arba cheminis ekvivalentiškumas reiškia, kad dviejuose ar daugiau vaistinių preparatų yra vienodas kiekis tų pačių terapiškai aktyvių ingredientų identiškomis dozėmis, o tos dozės atitinka grynumo, veikliosios medžiagos kiekio vienodumo ir suirimo laiko reikalavimus, nustatytus Europos vaistų agentūros (EVA) ar Maisto ir vaistų tarnybos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA). Ekvivalentiški vaistiniai preparatai gali būti keičiami vieni kitais tikintis, kad jie sukels lygiavertį farmakologinį poveikį. Ekvivalentinės dozės yra labai svarbu skiriant tos pačios grupės, bet skirtingas veikliąsias medžiagas. 1 lentelėje nurodytos ARB grupės atstovų ekvivalentinės dozės.

Kombinuotas hipertenzijos gydymas dažnai reikalingas, kad būtų pasiekta optimali kraujospūdžio kontrolė. Vertinant atliktus lyginamuosius ARB tyrimus, konstatuota, kad tiek valsartanas, tiek olmesartanas veiksmingai mažina kraujospūdį. Roberto Fogari ir kt. [17] atlikto tyrimo tikslas buvo įvertinti antihipertenzinį veiksmingumą, ambulatoriškai stebint kraujospūdį, pridodant valsartano [18] arba olmesartano [19] prie dvigubo gydymo amlodipinu + hidrochlorotiazidu (HCTZ) antros stadijos hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nepavyksta jos kontroliuoti dvigubu kombinuotu gydymu [20]. ARB buvo skiriami ekvivalentinėmis dozėmis.

1 lentelė.

ARB ekvivalentinės dozės

| Palyginamoji dozė, pagrįsta lyginamaisiais klinikiniais tyrimais ir gamintojo rekomenduojamomis dozėmis hipertenzijai gydyti |              |               |               |              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|------------|
| Valsartanas                                                                                                                  | Olmesartanas | Telmisartanas | Kandesartanas | Irbesartanas | Losartanas |
| 80 mg                                                                                                                        | 10 mg        | 20 mg         | 8 mg          | 150 mg       | 50 mg      |
| 160 mg                                                                                                                       | 20 mg        | 40 mg         | 16 mg         | 300 mg       | 100 mg     |
| 320 mg                                                                                                                       | 40 mg        | 80 mg         | 32 mg         |              |            |

2 lentelė.

Klinikoje išmatuotas tiriamųjų arterinis kraujo spaudimas

|              | AKS gydymo pradžioje | AKS po 4 savaičių gydymo dvigubu deriniu Amlodipinas + HCTZ | AKS po 8 savaičių gydymo trigubu deriniu Amlodipinas + HCTZ + ARB | AKS sumažėjimo skirtumas pridėjus VALSARTANĄ arba OLMESARTANĄ | AKS sumažėjimo skirtumas nuo gydymo pradžios |
|--------------|----------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| SKS, mm Hg   |                      |                                                             |                                                                   |                                                               |                                              |
| Valsartanas  | 170,2                | 145,8                                                       | 129,9                                                             | 15,9↓                                                         | 40,3↓                                        |
| Olmesartanas | 170,9                | 146,4                                                       | 134,2                                                             | 12,2↓                                                         | 36,7↓                                        |
| DKS, mm Hg   |                      |                                                             |                                                                   |                                                               |                                              |
| Valsartanas  | 104,3                | 89,9                                                        | 78,2                                                              | 11,7↓                                                         | 26,1↓                                        |
| Olmesartanas | 104,8                | 90,5                                                        | 80,8                                                              | 9,7↓                                                          | 24↓                                          |

SKS – sistolinis kraujo spaudimas; DKS – diastolinis kraujo spaudimas.

pūdj, pridodant valsartano [18] arba olmesartano [19] prie dvigubo gydymo amlodipinu + hidrochlorotiazidu (HCTZ) antros stadijos hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems nepavyksta jos kontroliuoti dvigubu kombinuotu gydymu [20]. ARB buvo skiriami ekvivalentinėmis dozėmis. Abiejų lyčių ambulatoriniai pacientai, kurių amžius 35–75 metai, buvo laikomi tinkamais dalyvauti tyrime, jei jų diastolinis kraujo spaudimas buvo > 99 ir < 110 mm Hg. Pagal tyrimo planą, po 2 savaičių laikotarpio, per kurį buvo nutrauktas visų ankstesnių antihipertenzinių vaistų vartojimas ir paskirtas placebo, tyrimui tinkami pacientai buvo gydomi 5 mg amlodipino ir 12,5 mg HCTZ deriniu. Po 4 savaičių šį dvigubą derinį vartojantys pacientai, kurių kraujospūdis nebuvo tinkamai kontroliuojamas (diastolinis kraujo spaudimas > 90 mm Hg), atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į 160 mg valsartano + 5 mg amlodipino + 12,5 mg HCTZ arba 20 mg olmesartano + 5 mg amlodipino + 12,5 mg HCTZ derinio grupes. Kiekvieno laikotarpio (placebo, dvigubo derinio ir trigubo derinio terapijos)

pabaigoje AKS buvo matuojamas klinikoje ir neinvaziniu ambulatoriniu AKS stebėjimu. Klinikoje kraujospūdis buvo matuojamas sėdimoje padėtyje, praėjus 24 val. po vaisto vartojimo. Pagal trijų matavimų, atliktų 2 min. intervalais, rezultatus buvo išvestas vidurkis ir naudojamas kaip klinikinio AKS vertė. Ambulatorinis arterinio kraujo spaudimo matavimas buvo atliekamas 24 val. specialiu kliniškai patvirtintu prietaisu, užprogramuotu matuoti AKS kas 15 minučių. Klinikiniai AKS duomenys parodė, kad, vartojant amlodipino ir HCTZ derinį, sistolinis kraujo spaudimas, palyginti su pradiniu lygiu, buvo mažesnis, tačiau toks sumažėjimas buvo reikšmingai didesnis po 4 savaičių gydymo trigubu deriniu. Tiek sistolinio, tiek diastolinio kraujo spaudimo reikšmių pokyčiai, palyginti su pradine verte, buvo statistiškai reikšmingai didesni, kai amlodipino + HCTZ derinys buvo papildytas valsartanu, lyginant su olmesartanu (atsitinkamai 15,9 / 12,2 ir 11,7 / 9,7 mm Hg, p < 0,05). Nepageidaujamų reiškinių dažnis (8 proc. valsartano grupėje ir 9 proc. olmesartano grupėje) reikšmingai nesiskyrė tarp

## 3 lentelė.

Arterinis kraujo spaudimas, matuotas automatiškai 24 valandas

|                  | AKS<br>gydymo<br>pradžioje | AKS po 4<br>savaičių gydymo<br>dvigubu deriniu<br>Amlodipinas +<br>HCTZ | AKS po 8<br>savaičių<br>gydymo tri-<br>gubu deriniu<br>Amlodipinas +<br>HCTZ + ARB | AKS<br>sumažėjimo<br>skirtumas pri-<br>dėjus VALSAR-<br>TANĄ arba<br>OLMESARTANĄ | AKS sumažėjimo<br>skirtumas nuo<br>gydymo pradžios |
|------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>SKS mm Hg</b> |                            |                                                                         |                                                                                    |                                                                                  |                                                    |
| Valsartanas      | 153,1                      | 132,2                                                                   | 121,6                                                                              | 10,6↓                                                                            | 31,5↓                                              |
| Olmestasanas     | 153,7                      | 132,6                                                                   | 124,8                                                                              | 7,8↓                                                                             | 28,9↓                                              |
| <b>DKS mm Hg</b> |                            |                                                                         |                                                                                    |                                                                                  |                                                    |
| Valsartanas      | 91,5                       | 77,6                                                                    | 66,1                                                                               | 11,5↓                                                                            | 25,4↓                                              |
| Olmestasanas     | 91,8                       | 77,7                                                                    | 68,8                                                                               | 8,9↓                                                                             | 23↓                                                |

SKS – sistolinis kraujo spaudimas; DKS – diastolinis kraujo spaudimas.

dviejų trigubų derinių ir dažnio, pastebėto vartojant dvigubą derinį. Rezultatai pateikti 2 lentelėje.

Vidutinės 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo vertės pateiktos 3 lentelėje. Dvigubas derinys su amlodipinu + HCTZ reikšmingai sumažino ambulatorinio AKS vertes, palyginti su pradinėmis ( $p < 0,001$ ). Pacientų, kurių kraujospūdis nebuvo tinkamai kontroliuojamas taikant monoterapiją, grupėje ambulatorinis AKS dar labiau sumažėjo 4 savaičių gydymo trigubu deriniu pabaigoje. Tačiau valsartano grupėje vidutinis sumažėjimas, palyginti su pradiniu, buvo didesnis ( $-31,5/25,4$  mm Hg) nei olmesartano grupėje ( $-28,9/23$  mm Hg), skirtumas tarp abiejų gydymo būdų buvo statistiškai reikšmingas. Be to, vertinant ambulatorinio kraujospūdžio skirtumą gydymo dvigubu deriniu ir trigubu deriniu pabaigoje, vidutinis 24 valandų sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo verčių sumažėjimas, gautas pridėjus valsartaną, buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei gautas pridėjus olmesartaną ( $p < 0,005$ ).

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad trigubas derinys su ARB + amlodipinu + HCTZ gerokai labiau sumažino ambulatorinio ir klinikinio AKS vertes nei dvigubas derinys su amlodipinu + HCTZ, ir tai patvirtino ankstesnius stebėjimus [21]. Didesnis trigubo derinio antihipertenzinis veiksmingumas gali būti siejamas su papildomu veikimo būdu, kuris padidino veiksmingumą

veikdamas per skirtingus patofiziologinius mechanizmus. [domu tai, kad atliekant šį tyrimą kraujospūdžio sumažėjimas, atsiradęs prie dvigubo amlodipino + HCTZ derinio pridėjus valsartaną, buvo gerokai didesnis nei prie amlodipino + HCTZ pridėjus olmesartaną. Klinikiniai AKS rezultatai patvirtino, kad, tiesiogiai lyginant skirtingų ARB poveikį, trigubo valsartano + amlodipino + HCTZ derinio antihipertenzinis poveikis po 4 savaičių buvo geresnis už olmesartano + amlodipino + HCTZ derinio poveikį. Nustatytas AKS pokytis kliniškai reikšmingas, nes įrodyta, kad net ir nedidelis AKS sumažėjimas yra susijęs su reikšmingu širdies ir kraujagyslių ligų rizikos sumažėjimu [22]. Prie amlodipino + HCTZ derinio pridėjus tiek valsartaną, tiek olmesartaną AKS veiksmingai mažėjo, o vaistai buvo gerai toleruojami. Nepageidaujamo poveikio dažnis buvo panašus vartojant abiejų tipų trigubą derinį, o skirtumų, palyginti su dvigubu gydymu, nepastebėta. Dauguma nepageidaujamų reiškinių buvo lengvo ar vidutinio intensyvumo ir trumpalaikiai [10].

Apibendrinant tyrimo rezultatus galima daryti išvadą, kad pacientams, sergantiems antros stadijos hipertenzija, taikant trigubą kombinuotą gydymą valsartanu + amlodipinu + HCTZ, kraujospūdis mažėjo statistiškai reikšmingai labiau nei taikant dvigubą gydymą amlodipinu + HCTZ ar trigubą terapiją olmesartanu + amlodipinu + HCTZ, o saugumo ir toleravimo san-

tykis buvo geras. Tyrimo autoriai nenurodo jokių interesų konfliktų ir negavo jokio atlygio už šio klinikinio tyrimo rengimą.

## Arterinės hipertenzijos ir seksualinės disfunkcijos ryšys

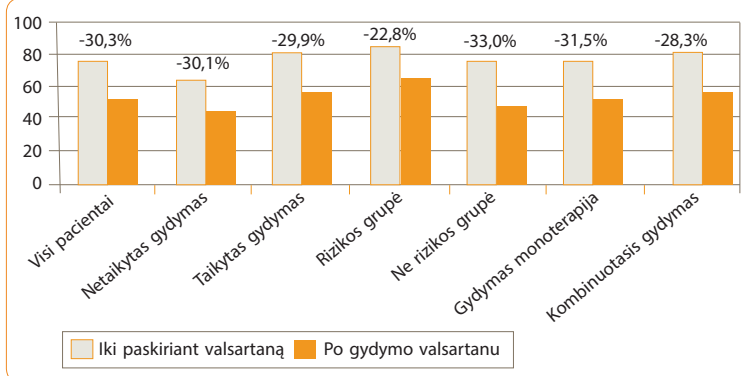
Erekcijos disfunkcija (ED) yra dažna suaugusių vyrų liga. 1993 m. erekcijos sutrikimas buvo apibūdintas kaip nuolatinis nesugebėjimas pasiekti ir išlaikyti pakankamą varpos erekciją, kad lytinis aktas būtų sėkmingas. Be to, seksualinė disfunkcija gali pasireikšti sumažėjusiu lytiniu potraukiu arba ejakuliacijos sunkumais. Europos vyrų senėjimo tyrimo (angl. *The European Male Ageing Study*, EMAS) duomenimis, ED paplitimas, priklausomai nuo amžiaus pogrupio, svyruoja nuo 6 proc. iki 64 proc. ir didėja su amžiumi [23]. ED dažniausiai klasifikuojama į psichologinę ir organinę. Organiniai veiksniai labiausiai susiję su kraujagyslių endotelio funkcijos pakitimais ir turi daug bendrų rizikos veiksnių su hipertenzija. Pastebėta, kad tarp sergančiųjų negydyta arterine hipertenzija padidėjęs ED dažnis. Padidėjęs kraujospūdis yra žinomas erekcijos sutrikimų rizikos veiksnys, nes dėl hipertenzijos nuolat didėja vazokonstriktorių išsiskyrimas. Šios medžiagos gali sukelti endotelio disfunkciją, kuri neigiamai veikia erekciją. Negydoma hipertenzija yra susijusi su prastais širdies veiklos rezultatais ir bloga erekcijos funkcija. Daugiau nei 40 proc. vyrų, kuriems nustatyta ED, taip pat diagnozuota hipertenzija, tai rodo, kad ED gali būti ankstyvas hipertenzijos požymis. Erekcijos sutrikimai yra kraujagyslių liga, turinti daug bendrų rizikos veiksnių su hipertenzija ir laikoma širdies ir kraujagyslių ligų prognozės veiksniumi.

Erekcijos sutrikimų gali atsirasti ne tik dėl aukšto kraujospūdžio, bet ir dėl šalutinio antihipertenzinių vaistų poveikio. Europos hipertenzijos draugijos ir Europos kardiologų draugijos arterinės hipertenzijos gydymo gairėse teigiama, kad  $\beta$  adrenoreceptorių blokatoriai (BAB) gali sukelti arba sustiprinti vyrų seksualinę disfunkciją, o angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), ARB ir kalcio kanalų blo-

katoriai (KKB) gali turėti neutralų arba net teigiamą poveikį erekcijos funkcijai [24]. Neseniai atlikto tyrimo duomenimis, aukštas kraujospūdis ir jam gydyti vartojami BAB gali sukelti erekcijos sutrikimus. BAB plačiai vartojami ne tik hipertenzijai gydyti, bet ir pacientų, sergančių širdies nepakankamumu ar patyrusių miokardo infarktą, mirtinamumui mažinti. Nors dėl BAB ir seksualinės disfunkcijos ryšio buvo diskutuojama, dabartiniai duomenys rodo, kad senesnės kartos BAB, tokie kaip propranololis, dažniau sukelia seksualinę disfunkciją, o naujesnės kartos turi mažesnę neigiamą poveikį. Seksualinė disfunkcija, susijusi su antihipertenziniu gydymu, gali labai prisidėti prie prasto antihipertenzinio gydymo režimo laikymosi. Be to, kai kurie pacientai nutraukia gydymą, nes baiminasi dėl neigiamo antihipertenzinių vaistų poveikio lytinei funkcijai [25].

Šiuo atveju ARB – vieni tinkamiausių asmenims, jau turintiems erekcijos sutrikimų ar didesnę jų išsivystymo riziką. Nustatyta, kad kai kurie ARB (valsartanas, losartanas) net pagerina erekcijos funkciją. Manoma, kad tai labiausiai susiję su angiotenzino II receptoriaus blokada. Naujausi tyrimai rodo, kad ryškesnis teigiamas valsartano poveikis erekcijos funkcijai gali būti susijęs su šio vaisto poveikio angiotenzino receptoriams selektyvumu, t. y. angiotenzino receptorių stimuliavimu, bradikinino sistemos aktyvinimu ir azoto monoksido (NO) sintezės endotelioje skatinimu. Esama mokslškai pagrįstų įrodymų, kad valsartanas ne tik mažina kraujospūdį, bet ir gali padidinti vyriškojo lytinio hormono testosterono koncentraciją organizme, o daugelis kitų antihipertenzinių vaistų (ypač BAB) testosterono koncentraciją net sumažina [26]. Todėl galima daryti išvadą, kad valsartanas yra geras gydymo būdas pacientams, esant hipertenzijai ir erekcijos sutrikimui, ypač nutukusiems bei cukriniu diabetu sergantiems pacientams [27].

Neseniai Vokietijoje atliktas atsitiktinių imčių tyrimas palygino ARB valsartano (80 mg/d.) ir BAB karvedilolio (50 mg/d.) poveikį niekada negydytų hipertenzija sergančių 40–49 metų vyrų imčiai [28]. Dalyvauti šiame tyrime iš viso buvo pakviesti 5 749 hipertenzija sergantys vyrai. Iš 3 502 pacientų buvo gauti klinikiniai duomenys ir užpildyti klausimynai, kurie buvo įtraukti į duomenų analizę. 952 pacientai tyrimo pradžioje nebuvo gydomi dėl hipertenzijos. Iš anksto gydyti pacientai ( $n = 2\,550$ ) į tyrimą buvo įtraukti, jei jiems reikėjo pakeisti antihipertenzinį gydymą. Tiek negydyti, tiek iš anksto gydyti pacientai 80–160 mg/d. valsartano dažniausiai vartojo kaip monoterapiją ( $n = 2\,064$ ) arba kaip sudėtinės terapijos dalį ( $n = 1\,438$ ). Pradinė valsartano dozė buvo vidutiniškai 106 mg, o 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio pabaigoje padidinta iki 117 mg. Dar dvi iš anksto apibrėžtas tiriamųjų grupes sudarė sergantys ( $n = 872$ ) ir nesergantys ( $n = 2\,630$ ) ateroskleroze liga (koronarine



1 pav.

Pacientų, turinčių erekcijos sutrikimų pagal Tarptautinį erekcijos funkcijos indeksą (IIEF), procentinė dalis nuo visų pacientų ir iš anksto nustatytose grupėse: anksčiau negydytų antihipertenziniais vaistais ir gydytų antihipertenziniais vaistais anamnezėje, anksčiau sirgusių arteriosklerozine liga ir (arba) cukriniu diabetu („rizikos grupė“) ar niekada nesirgusių šiomis ligomis („ne rizikos grupė“), taip pat pacientų, vartojančių vien tik valsartaną arba valsartano ir kitų vaistų derinį. Pateikiami duomenys prieš gydymą ir po 6 mėnesių gydymo valsartanu. Visų grupių skirtumai yra statistiškai reikšmingi, kai  $p = 0,0001$ .

širdies liga, smegenų kraujagyslių liga, periferinių arterijų liga) ir / arba cukriniu diabetu (atitinkamai „rizikos grupė“ arba „ne rizikos grupė“) pacientai.

Abiejų gydymo būdų poveikis arteriniam kraujospūdžiui buvo panašus. Visoje 3 502 pacientų grupėje kraujospūdis tyrimo pradžioje buvo vidutiniškai  $158 \pm 16 / 94 \pm 9$  mm Hg, o po 6 gydymo mėnesių statistiškai reikšmingai sumažėjo iki  $136 \pm 9 / 82 \pm 6$  mm Hg ( $p = 0,001$ ).

Seksualinė funkcija buvo įvertinta prieš gydymą ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo valsartanu, naudojant Tarptautinį erekcijos funkcijos indeksą (angl. *International Index of Erectile Function*, IIEF) [29]. IIEF yra 15 punktų klausimynas, kuriame nagrinėjamos penkios vyrų seksualinės funkcijos sritys: erekcijos funkcija, orgazmas, lytinis potraukis, pasitenkinimas lytiniais santykiais ir bendras pasitenkinimas. Jis lengvai suprantamas ir pasižymi dideliu jautrumu bei specifiškumu.

Įvairių erekcijos funkcijos (disfunkcijos) lygių pasiskirstymas pagal IIEF skirtingose pacientų grupėse pateiktas 1 paveiksle. Valsartanas labai sumažino ED visoje pacientų populiacijoje ir atskirose tiriamųjų grupėse ir sukėlė perėjimą nuo aukštesnių ED laipsnių (ED 2–5) prie ED nebuvimo ar ED 1.

Kalbant apie erekcijos funkciją, galima pastebėti labai reikšmingą padidėjimą nuo  $16,54 \pm 8,27$  iki  $23,14 \pm 6,49$  IIEF skalės vienetų ( $p = 0,0001$ ). Toks reikšmingas erekcijos funkcijos pagerėjimas fiksuotas pacientams, vartojantiems valsartaną vieną arba kaip sudėtinio gydymo dalį. Valsartanas ženkliai sumažino ED visoje pacientų populiacijoje ir paskatino perėjimą nuo aukštesnio laipsnio ED (ED 2–5) prie ED nebuvimo ir ED 1. Gerokai pagerėjo ne tik erekcijos funkcija, bet ir kitos

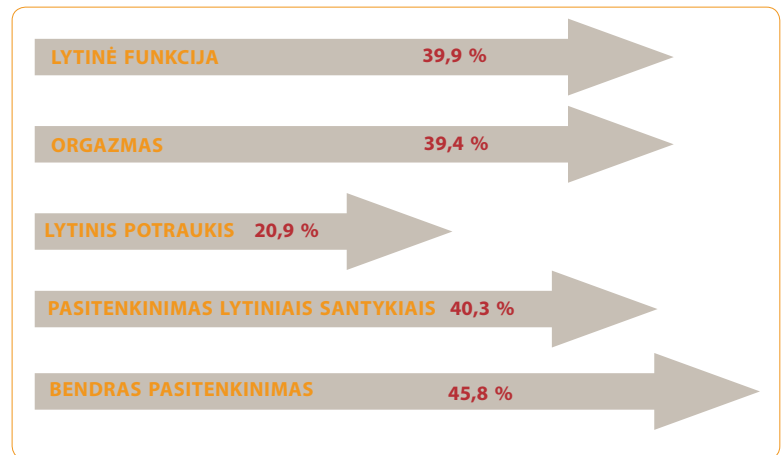
lytinės funkcijos: orgazmas (+39,4 proc.), seksualinis potraukis (+20,9 proc.), pasitenkinimas lytiniais santykiais (+40,3 proc.) ir bendras pasitenkinimas (+45,8 proc.) (2 pav.).

Priešingai nei vartojant BAB, po 16 gydymo valsartanu savaitių seksualinis aktyvumas padidėjo iki verčių, gerokai viršijančių pradinį lygį.

Apibendrinant, šio tyrimo rezultatai rodo, kad ARB grupės atstovas valsartanas pagerina įvairias hipertenzija sergančių vyrų seksualinės funkcijos sritis.

## Išvados

Hipertenzijos gydymo tikslas yra užkirsti kelią žalingiems šio sutrikimo padariniams ir galiausiai juos normalizuoti. Viena iš pagrindinių nepakankamos kraujospūdžio kontrolės priežasčių – prastas antihipertenzinio gydymo laikymasis. Iš įvairių parametru, lemiančių prastą gydymo laikymąsi, nepageidaujami reiškiniai yra vyraujanti gydymo nutraukimo priežastis. Kadangi hipertenzija sergančių pacientų vyrų seksualumas pablogėja, šios konkrečios funkcijos pagerinimas gali būti laikomas gydymo tikslu. Lytinės funkcijos gerinimas taip pat gali padėti



2 pav.

Tarptautinio erekcijos funkcijos indekso (IIEF) pokyčiai atskirose srityse po 6 mėn. gydymo valsartanu

užtikrinti, kad pacientai laikytųsi gydymo. Klinikiniuose tyrimuose plačiai tiriamas valsartano poveikis arterinio kraujo spaudimo kontrolei – šis angiotenzino II receptorių blokatorius ne tik pasižymi stipriu antihipertenziniu poveikiu, bet ir gerina lytinę funkciją.



## LITERATŪRA

1. M. J. Sorrentino, "The Evolution from Hypertension to Heart Failure," Heart Fail. Clin., vol. 15, no. 4, pp. 447–453, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.hfc.2019.06.005.
2. C. M. M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers, and International Society of Hypertension, "Global burden of blood-pressure-related disease, 2001," Lancet Lond. Engl., vol. 371, no. 9623, pp. 1513–1518, May 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
3. K. T. Mills, A. Stefanescu, and J. He, "The global epidemiology of hypertension," Nat. Rev. Nephrol., vol. 16, no. 4, pp. 223–237, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41581-019-0244-2.
4. K. T. Mills et al., "Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries," Circulation, vol. 134, no. 6, pp. 441–450, Aug. 2016, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
5. P. Muntner et al., "Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline," Circulation, vol. 137, no. 2, pp. 109–118, Jan. 2018, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582.
6. A. V. Chobanian et al., "Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure," Hypertens. Dallas Tex 1979, vol. 42, no. 6, pp. 1206–1252, Dec. 2003, doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.
7. G. Mancia et al., "2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)," J. Hypertens., vol. 25, no. 6, pp. 1105–1187, Jun. 2007, doi: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
8. D. A. Sica, "Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats," Drugs, vol. 62, no. 3, pp. 443–462, 2002, doi: 10.2165/00003495-200262030-00003.
9. J. M. Neutel, "The role of combination therapy in the management of hypertension," Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. – Eur. Ren. Assoc., vol. 21, no. 6, pp. 1469–1473, Jun. 2006, doi: 10.1093/ndt/gfk064.
10. D. H. Zappe et al., "Metabolic and antihypertensive effects of combined angiotensin receptor blocker and diuretic therapy in prediabetic hypertensive patients with the cardiometabolic syndrome," J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn, vol. 10, no. 12, pp. 894–903, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.00054.x.
11. "Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients – PubMed."
12. B. M. Egan, Y. Zhao, and R. N. Axon, "US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008," JAMA, vol. 303, no. 20, pp. 2043–2050, May 2010, doi: 10.1001/jama.2010.650.
13. "A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease: The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial | Cardiology | JAMA | JAMA Network."
14. "Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy | Request PDF."
15. "Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial – PubMed."

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) – redakcijoje.



# TRIGUBA JĖGA HIPERTENZIJOS KONTROLEI

 **Valtricom<sup>®</sup>**

*amlodipinas/valsartanas/hidrochlorotiazidas*

5 mg/160 mg/12,5 mg  
10 mg/160 mg/12,5 mg

**Valtricom** 5 mg/160 mg/12,5 mg; 10 mg/160 mg/12,5 mg plėvele dengtos tabletės. **Sudėtis.** Kiekvienoje Valtricom tabletėje yra 5 mg arba 10 mg amlodipino, 160 mg valsartano ir 12,5 mg hidrochlorotiazido (HCT). **Terapinės indikacijos.** Pirminės arterinės hipertenzijos pakeičiamasis gydymas suaugusiems pacientams, kurių kraujospūdis yra tinkamai kontroliuojamas amlodipino, valsartano ir HCT deriniu, skiriant arba tris atskirus minėtus komponentus, arba dviejų komponentų sudėtinį vaistinį preparatą kartu su trečiuoju atskiru komponentu. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Rekomenduojama viena tabletė per parą, ją geriausia išgerti ryte. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 10 mg/320 mg/25 mg. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, kitiems sulfonamidų, dihidropiridino dariniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai. Kepenų funkcijos sutrikimas, biliarinė kepenų cirozė ar tulžies stazė. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anurija, gydymas dializėmis. Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno. Refrakterinė hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija ir simptominė hiperurikemija. Sunki hipotenzija. Šokas. Kairiojo širdies skilvelio išsivymo trakto obstrukcija. Širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto, esant nestabiliui hemodinamikai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Pacientams, kuriems yra natrio ir (arba) skysčių stoka organizme, pradėjus skirti gydymą Valtricom, gali pasireikšti simptominė hipotenzija. Derinį pradėti skirti tik koregavus bet kokią natrio ir (arba) skysčių stokos būklę. Nerekomenduojama tuo pačiu metu vartoti kalio papildų, kalį organizme sulaikančių diuretikų. Gydymą deriniu reikia pradėti tik prieš tai koregavus hipokalemiją ir bet kokią kartu esančią hipomagnezėmiją. Amlodipino/valsartano/HCT skiriant pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama reguliariai tirti elektrolitų (įskaitant kalio), kreatinino ir šlapimo rūgšties koncentraciją kraujo serume. Atsargiai skirti hipertenzijai gydyti pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arba vieno inksto arterijų stenozė. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas be tulžies stazės, didžiausia rekomenduojama valsartano dozė yra 80 mg, todėl jiems šis derinys netinka. Jei pasireiškia angioneurozinė edema, vartojimą nedelsiant nutraukti ir šio derinio daugiau neskirti. Amlodipino/valsartano/HCT, ypač didžiausią 10 mg/320 mg/25 mg dozę, reikia atsargiai skirti širdies nepakankamumu ir išemine širdies liga sergantiems pacientams. HCT vartojančius pacientus informuoti apie nemelanominio odos vėžio (NOV) riziką, bei patarti reguliariai pasitikrinti, ar ant odos neatsirado naujų pakeitimų, o pastebėjus pakeitimų, nedelsiant apie tai pranešti gydytojui. Pacientams patarti kuo mažiau būti saulėje ir vengti ultravioletinių spindulių, o būnant saulėje naudoti atitinkamas apsaugos priemones. Hidrochlorotiazido negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė ŪKSS pavartojus hidrochlorotiazido. Žindymo laikotarpiu skirti nerekomenduojama. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Formalių amlodipino/valsartano/HCT sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Vis dėlto svarbu atsižvelgti į tai, kad amlodipinas/valsartanas/HCT gali stiprinti kitų antihipertenzinių vaistinių preparatų sukeliamą hipotenzinį poveikį. Nerekomenduojami skirti kartu su ličiu, kalį organizme sulaikančiais diuretikais, kalio papildais, druskų pakeitais, kurių sudėtyje yra kalio, bei kitokios kalio koncentraciją organizme didinančios medžiagos. AIIRB nerekomenduojama vartoti pirmojo nėštumo trimestro metu. AIIRB negalima vartoti antrojo ir trečiojo nėštumo trimestrų metu. Vartoti nerekomenduojama ir žindymo laikotarpiu. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra hipokalemija, galvos skausmas, švaigulys, nuovargis, hipotenzija, dispepsija, polakiurija, edema. **Farmakoterapinė grupė.** Renino ir angiotenzino sistema veikiančys vaistiniai preparatai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, kiti deriniai. **ATC kodas.** C09DX01. **Talpyklės pobūdis ir jos turinys.** Dėžutėje yra 30 tablečių. **Receptinis vaistas. Registruotojas.** Krka, d.d., Novo mesto, Šmarjška cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija. **Vietinis atstovas.** UAB KRKA LIETUVA, Senasis Ukmergės kelias 4, Užubalių km., 14013, Vilniaus r., tel. (8 5) 236 27 40. **Teksto peržiūros data.** 2023-08-17. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt). Reklamos teksto parengimo data 2024-07-01.

LT-2024-29



*Mūsų inovacijos ir žinios skirtos sveikatai. Taigi mūsų pasiryžimas, išvermingumas bei patirtis nukreipti į vieną tikslą: sukurti veiksmingus ir saugius aukščiausios kokybės preparatus.*