

# Вплив валсартану і його комбінацій з гідрохлоротіазидом на структурно-функціональний стан лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (фрагмент українського популяційного дослідження 2010–2011 років)

В.П. ІВАНОВ, д. мед. н., професор

/Вінницький національний  
медичний університет  
імені М.І. Пирогова/

## Резюме

**Влияние валсартана и его комбинаций с гидрохлоротиазидом на структурно-функциональное состояние левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией (фрагмент украинского популяционного исследования 2010–2011 годов)**

В.П. Иванов

В публикации представлен фрагмент популяционного исследования клинической эффективности валсартана (Вазар, Actavis) и фиксированной комбинации валсартана с гидрохлоротиазидом (Вазар Н, Actavis) в амбулаторной практике Украины, проведена оценка динамики структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) через 3 и 6 месяцев лечения, а также определены независимые предикторы реверсии гипертрофии ЛЖ. Доказано, что 3-месячная терапия сопровождается ЭхоКГ-признаками улучшения релаксации миокарда, в то время как 6-месячная – улучшением как релаксации, так и сократительной функции ЛЖ. Ранний антиремоделирующий эффект валсартана, проявляющийся через 3 месяца лечения у 58% больных, осуществляется преимущественно за счет уменьшения конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ при отсутствии какой-либо динамики со стороны толщины стенок. В свою очередь, более поздний антиремоделирующий эффект, который регистрируется через 6 месяцев лечения в 74% случаев, осуществляется за счет уменьшения как КДР ЛЖ, так и ТЗСЛЖд и относительной толщины миокарда. В качестве независимых предикторов антиремоделирующего эффекта валсартана следует рассматривать: исходный индекс массы миокарда левого желудочка ( $p=0,00000$ ), окружность талии ( $p=0,002$ ), вариабельность диастолического артериального давления в течение суток ( $p=0,011$ ), функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA ( $p=0,023$ ) и величину суточной дозы валсартана ( $p=0,0001$ ).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, масса миокарда левого желудочка, регресс гипертрофии левого желудочка, антиремоделирующий эффект, валсартан, комбинации валсартана с гидрохлоротиазидом

## Summary

**Effect of Valsartan and its Combinations with Hydrochlorothiazide on the Structural and Functional State of the Left Ventricle in Patients with Hypertension  
Fragment of the Ukrainian Population Study 2010–2011)**

V.P. Ivanov

The publication presents a fragment of population study of clinical efficacy of valsartan (Vasar, Actavis Ltd) and fixed combination of valsartan with hydrochlorothiazide (Vasar H, Actavis Ltd) in outpatient medical care system of Ukraine. The study included the assessment of the dynamics of structural and functional state of the left ventricle (LV) at 3rd and 6th months of treatment, and identified independent predictors of left ventricular hypertrophy reversal. The results showed that 3-month treatment was accompanied by echocardiographic signs of myocardial relaxation improvements, while 6-month treatment – by myocardial relaxation improvements plus improvements of contractile function of the left ventricle. The early anti-remodeling effect of valsartan, manifested after 3 months of treatment in 58% of patients, was ensured mainly due to the reduction of the left ventricular end diastolic dimension (LVEDd) in the absence of a left ventricular dynamics of the wall thickness.

In turn, the later anti-remodeling effect, which was registered after 6 months of treatment in 74% of cases, was due to the decrease of LVEDd and left ventricular posterior wall at end diastole, and relative thickness of the myocardium. The independent predictors of anti-remodeling effect of valsartan included: the baseline index of left ventricular mass ( $p = 0.00000$ ), waist measures ( $p = 0.002$ ), as well as diastolic blood pressure variability during the day ( $p = 0.011$ ), functional class of heart failure by NYHA ( $p = 0.023$ ) and the daily dose of valsartan ( $p = 0.0001$ ).

**Key words:** hypertension, left ventricular mass, left ventricular hypertrophy regression, anti-remodeling effect, valsartan, combination of valsartan with hydrochlorothiazide

Основна мета лікування хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) полягає, насамперед, в максимальному зниженні ризику різних серцево-судинних ускладнень та покращенні прогнозу пацієнтів [1]. Саме з цього приводу на даний час велика увага приділяється антигіпертензивним засобам, які належать до групи

блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Остання відіграє провідну роль як у патогенезі АГ, так і в розвитку різних серцево-судинних ускладнень, в тому числі фатальних [2, 3]. Блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – ІАПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА II) роз-

глядаються не лише як високоефективні антигіпертензивні засоби, а і як засоби з найбільш ефективною органопротекцією [1, 2]. Переконаливо доведено, що блокатори РААС можуть викликати позитивний органопротективний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження артеріального тиску (АТ) [4, 5]. Натомість хронічна блокада РААС безперечно сприяє додатковому покращенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх категорій хворих з АГ [6, 7].

Як один з інформативних маркерів органопротекції у хворих з АГ розглядають регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ). З погляду на це є абсолютно виправданим інтерес дослідників до вивчення фармакологічних можливостей його реалізації, оскільки досягнення реверсії гіпертрофії ЛШ забезпечує зниження ризику серцево-судинної смерті майже в 3 рази [8–10]. У зв'язку з цим можливість регресу гіпертрофії ЛШ розглядається сьогодні як провідний критерій ефективності антигіпертензивного лікування та поліпшення прогнозу у пацієнтів з АГ.

В даній публікації представлено фрагмент популяційного дослідження антигіпертензивної ефективності БРА II валсартану (Вазар, Actavis) і фіксованої комбінації валсартану з гідрохлорітизидом (ГХТ) (Вазар Н, Actavis) в клінічній амбулаторній практиці України. Дослідження тривало з квітня 2010 року до липня 2011 року в 8 обласних центрах України (Вінниця, Донецьк, Луганськ, Полтава, Рівне, Ужгород, Харків, Чернігів) та АР Крим. Результати дослідження наведено в публікаціях [11–13].

**Метою** наведеного фрагменту дослідження була оцінка динаміки структурно-функціонального стану ЛШ на фоні 6-місячної терапії валсартаном (ВАЗАР, Actavis) і фіксованими комбінаціями валсартану з ГХТ (ВАЗАР Н, Actavis) та визначення незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту цих препаратів.

## Матеріали та методи дослідження

У наведену розробку включено 148 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1], які до цього не отримували постійного антигіпертензивного лікування. Серед них чоловіків було 82 (55,4%), жінок – 66 (44,6%). Вік обстежених хворих – від 34 до 78 років, в середньому –  $58,3 \pm 0,2$  року (медіана віку – 58, інтерквартильний розмах – 50 і 67). Термін спостереження за хворими становив 6 місяців з моменту включення їх у дослідження.

Основні критерії включення у дослідження:

- діагностована ГХ і необхідність призначення антигіпертензивної терапії;
- відсутність постійної антигіпертензивної терапії до включення в дослідження;
- відсутність протипоказань до застосування БРА II.

Критерії виключення:

- ГХ I стадії та симптоматичні АГ;
- неможливість досягнення цільового рівня АТ за допомогою БРА II та його комбінацій з ГХТ, необхідність застосування інших антигіпертензивних препаратів;
- порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора;

- тяжкі захворювання дихальної та ендокринної систем, шлунково-кишкового тракту, злоякісні новоутворення, зловживання алкоголем, тяжкі нейропсихічні розлади.

Результати клінічного аналізу свідчили, що з числа включених у розробку пацієнтів у 119 (80,4%) осіб АГ була виявлена вперше, в той час як 29 (19,6%) хворих знали про наявність у них АГ, однак з різних причин не отримували постійного антигіпертензивного лікування. Клінічну характеристику обстежених пацієнтів наведено в таблиці 1. Представлені в таблиці 1 дані свідчать, що серед обстежених переважали хворі (68,3%) з помірною АГ (ГХ II ступеня). У більшості (66,9%) пацієнтів визначали ознаки II функціонального класу (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН) за NYHA, в той час як тяжку серцеву декомпенсацію, яка відповідала III ФК, діагностували лише у 14,9% хворих. Привертало увагу, що у 18,2% обстежених пацієнтів не реєструвалось ознак зниження толерантності до звичайного фізичного навантаження (I ФК ХСН).

Із основних чинників ризику (ESC, 2007) практично у половини хворих спостерігали пульсовий артеріальний тиск (АТ) >60 мм рт.ст. (45,3%), дисліпідемію (53,4%), абдомінальне ожиріння (49,3%) та обтяжену серцево-судинну спадковість (56,8%). Більше третини пацієнтів палили (38,5%) і мали віковий чинник ризику (41,2%). Крім того, у переважної більшості (75,0%) обстежених визначали високий і дуже високий серцево-судинний ризик, що свідчило

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=148)	
	Абс.	%
АГ I ступеня	33	22,3
АГ II ступеня	101	68,2
АГ III ступеня	14	9,5
I ФК ХСН	27	18,2
II ФК ХСН	99	66,9
III ФК ХСН	22	14,9
<b>Основні чинники ризику (ESC, 2007)</b>		
Вік (у чоловіків >55 років, у жінок >65 років)	61	41,2
Пульсовий АТ >60 мм рт.ст.	67	45,3
Паління	57	38,5
Дисліпідемія (ЗХЛ >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНГ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	79	53,4
Глюкоза натще 5,6–6,1 ммоль/л	11	7,4
Цукровий діабет	23	15,5
Обвід талії (у чоловіків >94 см, у жінок >80 см)	73	49,3
Обтяжена серцево-судинна спадковість	84	56,8
<b>Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)</b>		
Середній ССР	31	20,9
Високий ССР	80	54,1
Дуже високий ССР	37	25,0

**Примітки:** АГ – артеріальна гіпертензія, ФК – функціональний клас, ХСН – хронічна серцева недостатність, АТ – артеріальний тиск, ЗХЛ – загальний холестерин, ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини, ТГ – тригліцериди, ССР – серцево-судинний ризик.

про певну проблемність включених у дослідження пацієнтів і необхідність проведення у них антигіпертензивних та профілактичних заходів.

**Дизайн дослідження.** Всім хворим, включеним у дослідження, в якості антигіпертензивного препарату було призначено валсартан (Вазар, Actavis) в дозі 80 або 160 мг на добу. Початкова доза препарату визначалась індивідуально з урахуванням, насамперед, вихідного рівня АТ. Оцінка ефективності стартової дози препарату проводилася не раніше, ніж через 10 днів лікування.

При недостатній антигіпертензивній ефективності валсартану в дозі 80 або 160 мг хворих переводили на комбінацію валсартану з ГХТ (Вазар Н, Actavis) 80/12,5 мг і 160/12,5 мг відповідно або збільшували дозу валсартану до 160 або 320 мг на добу. Вибір між монотерапією валсартаном або його фіксованою комбінацією з ГХТ проводився на розсуд лікаря.

У разі неефективності запропонованої терапії протягом 10–12 днів переходили до фіксованої комбінації максимальної дози валсартану з ГХТ – 320/12,5 мг на добу. Антигіпертензивна терапія вважалась ефективною у разі досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт.ст.) протягом доби, відсутності побічних реакцій препаратів та погіршення суб'єктивного статусу пацієнтів [14]. За відсутності позитивного антигіпертензивного ефекту фіксованих комбінацій у дозах 320/12,5 мг на добу до лікування додавали S(-)-амлодипін (Азомекс, Actavis) в дозі 2,5–5 мг на добу та у подальшому за необхідності – блокатор β- або α-адренорецепторів. При цьому пацієнт виключався з даної розробки. Крім антигіпертензивних засобів усім пацієнтам було призначено аторвастатин у початковій дозі 10 мг та ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 75 мг на добу. Ефективну дозу аторвастатину підбирали за рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) (цільовий рівень <2,5 ммоль/л).

З метою контролю рівня АТ всім пацієнтам на початку дослідження та протягом всього періоду спостереження проводили вимірювання офісного АТ і амбулаторного АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ [15].

Структурно-функціональний стан ЛШ оцінювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії на апараті «Logic 500 Sono Series» (General Electric, Корея) в М-, В- і Д-режимах з використанням стандартних позицій датчика. При цьому визначали: кінцево-систолический (КСР) і кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ в мм, передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП) в мм, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ<sub>д</sub>) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП<sub>д</sub>) в діастолу в мм, відносну товщину міокарда (ВТМ) = (ТЗСЛШ<sub>д</sub> + ТМШП<sub>д</sub>) / КДР, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) в г/м<sup>2</sup> за формулою Penn Convention, фракцію викиду (ФВ) ЛШ у % і співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ (V<sub>e</sub>/V<sub>a</sub>). Діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) визначали за даними доплер-ЕхоКГ згідно з сучасними рекомендаціями [1]. ЕхоКГ-дослідження проводилося до початку лікування та в динаміці через 3 і 6 місяців постійної антигіпертензивної терапії.

Характер регресії гіпертрофії ЛШ оцінювали через 3 і 6 місяців лікування за динамікою індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) у % за формулою:

$$\text{динаміка ІММЛШ} = [(ІММЛШ \text{ після лікування} - ІММЛШ \text{ вихідна величина}) / ІММЛШ \text{ вихідна величина}] \times 100\%.$$

Крім того, враховуючи неоднозначність змін величини ІММЛШ в динаміці, було виділено 4 градації динаміки величини ІММЛШ на фоні лікування: 1 – зменшення величини ІММЛШ >20% вихідної величини (виражений антиремоделюючий ефект); 2 – від 20 до 10% (помірний антиремоделюючий ефект); 3 – <10% (слабкий антиремоделюючий ефект); 4 – відсутність змін або збільшення величини ІММЛШ в динаміці (відсутність антиремоделюючого ефекту). Подібний принцип оцінки динаміки величини ІММЛШ на фоні антигіпертензивного лікування наведено авторами в більш ранніх публікаціях [16].

Статистична обробка результатів дослідження проведена з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.1 згідно з рекомендаціями [17]. Показники, які відображали частоту ознаки у виборці, були представлені у %, кількісні показники – як середнє значення ± математична похибка середнього та медіана (інтерквартильний розмах). Порівняння величин показників до та після лікування проводили за непараметричним W-критерієм Вілкоксона та критерієм  $\chi^2$ .

З метою визначення чинників, які впливають на реверсію гіпертрофії ЛШ і антиремоделюючий ефект валсартану і його комбінацій з ГХТ, проведено множинну покрокову лінійну регресію (використана процедура «Forward Stepwise» модуля «Multiple Regression»). Для визначення незалежних предикторів реверсії гіпертрофії ЛШ було використано вихідний параметр, який в балах (від 3 до 0) характеризував динаміку величини ІММЛШ: 3 бали – зниження величини ІММЛШ >20%, 2 бали – від 20 до 10%, 1 бал – <10% вихідної величини і 0 балів – відсутність змін або збільшення величини ІММЛШ через 6 місяців лікування. Як незалежні предиктори розглядали лише ті клініко-інструментальні показники, які виявляли значимий ( $p < 0,05$ ) лінійний регресійний зв'язок з вихідним параметром.

Інформативність регресійного аналізу оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації – R<sup>2</sup>), адекватність – за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis) із розрахунком фактичного та критичного (df) значення критерію Фішера (F-критерію) і рівня значущості (p). Для статистичної характеристики окремих незалежних предикторів використовували бета-коефіцієнт (Бета), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний бета-коефіцієнт свідчив про прямий, а негативний – про зворотний зв'язок).

Крім того, для кожного незалежного предиктора були визначені «критичні» величини, які розраховували за допомогою рівнянь простої регресії:

$$ВП = A + k \times НП,$$

де ВП – вихідний параметр, який характеризував характер змін ІММЛШ протягом 6 місяців лікування в балах, А – вільний коефіцієнт регресійного рівняння, k – коефіцієнт, НП – незалежний предиктор. При цьому «критичну» величину для незалежного предиктора розраховували з урахуванням субмаксимального значення ВП (2 бали). Останнє надавало можливість розраховувати «критичні» величини НП для переконливого антиремоделюючого ефекту валсартану.

З метою оцінки інформативності прогнозування за допомогою різних комбінацій незалежних предикторів було розраховано чутливість та специфічність прогнозування [17].

## Результати та їх обговорення

Згідно із запланованим дизайном у всіх включених у розробку хворих 6-місячна терапія валсартаном та комбінацією валсартану з ГХТ супроводжувалася досягненням цільового рівня АТ, поліпшенням суб'єктивного статусу пацієнтів та відсутністю побічних ефектів застосовуваних антигіпертензивних препаратів. Термін досягнення цільового рівня АТ коливався від 7 до 30 і в середньому становив  $15,2 \pm 1,6$  дня.

Аналіз характеру антигіпертензивної терапії (рис. 1) демонстрував, що у 57 (38,5%) пацієнтів позитивного антигіпертензивного ефекту було досягнуто на фоні монотерапії валсартаном в дозі 80–320 мг на добу. Із них ефективність валсартану в дозі 80 мг на добу була визначена у 10 (6,8%) випадках, 160 мг – у 26 (17,6%) і 320 мг – у 21 (14,2%). Привертає увагу, що значно вищу антигіпертензивну ефективність монотерапії валсартаном зареєстровано саме при використанні середніх і високих доз препарату (160–320 мг на добу).

У 91 (61,5%) випадку досягнення цільового рівня АТ спостерігалось на фоні застосування фіксованих комбінацій валсартану з ГХТ у дозах 80/12,5–320/12,5 мг на добу. Із них комбінація 80/12,5 мг на добу виявилась ефективною у 15 (10,1%) хворих, 160/12,5 мг – у 52 (35,1%), 320/12,5 мг – у 24 (16,2%).

Оцінка характеру змін рівня офісного і амбулаторного АТ на фоні лікування валсартаном та комбінаціями валсартану з ГХТ показала, що рівень систолічного АТ знизився через 1 місяць лікування на 21%, через 3 місяці – на 26%, через 6 місяців – на 34% порівняно з вихідною величиною ( $p < 0,05$ ). Натомість зниження рівня діастолічного АТ відбувалося меншою мірою: через 1 місяць лікування – на 18%, через 3 місяці – на 21%, через 6 місяців – на 23% ( $p < 0,05$ ). Аналіз даних, отриманих при оцінці рівня амбулаторного АТ, продемонстрував практично аналогічні зміни АТ: зниження систолічного АТ через 1 місяць лікування на 23%, через 3 місяці – на 26%, через 6 місяців – на 31%; зниження діастолічного АТ – відповідно на 14%, 16% і 21% порівняно з вихідною величиною ( $p < 0,05$ ).

Привертав увагу факт більш ефективного впливу валсартану та його комбінацій з ГХТ саме на рівень систолічного АТ. Останнє надало підставу розглядати валсартан та його комбінації з ГХТ в якості можливих препаратів вибору при ізолюванні систолічної АГ. Натомість більш потужний антигіпертензивний ефект валсартану і його комбінацій через 6 місяців лікування порівняно з результатами лікування через 3 місяці ( $p < 0,05$ , статистична достовірність визначена лише для систолічного АТ) вкотре підтвердив думку про можливість потенціації антигіпертензивної дії валсартану при тривалому застосуванні, про що було зазначено в більш ранніх публікаціях [11–13]. Слід зауважити, що феномен потенціації антигіпертензивного

ефекту валсартану визначався більшою мірою щодо систолічного АТ. Останнє апіорі передбачало ефективну і потужну органопroteкцію препарату, оскільки саме рівень систолічного АТ розглядається як один із найбільш вагомих чинників ризику як ураження органів-мішеней, так і різних фатальних/нефатальних серцево-судинних ускладнень [1].

З метою оцінки характеру впливу валсартану і його комбінацій з ГХТ на структурно-функціональний стан ЛШ авторами проаналізовано 148 пацієнтів, які протягом 6 місяців отримували постійну антигіпертензивну терапію (табл. 2).

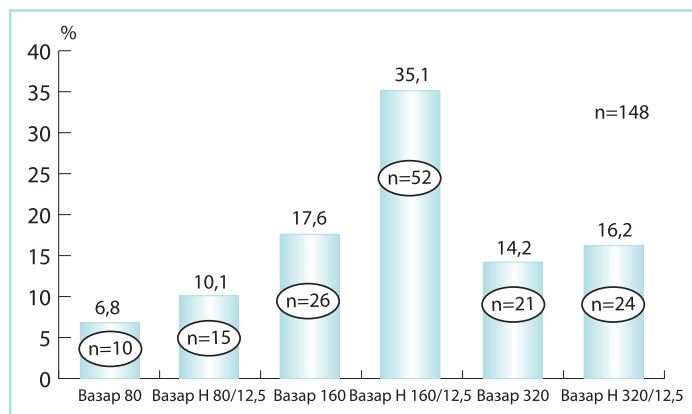


Рис. 1. Аналіз ефективності антигіпертензивної терапії

Таблиця 2. Динаміка ЕхоКГ-параметрів на фоні застосування валсартану та комбінацій валсартану з гідрохлоротіазидом через 3 і 6 місяців лікування (n=148)

ЕхоКГ-параметри	Вихідні дані	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Рв-3	Рв-6	Р3-6
КДР ЛШ, мм	5,2 (4,8; 5,4)	5,1 (4,6; 5,2) (-1,9%)	5,1 (4,7; 5,3) (-1,9%)	0,14	0,15	–
КСР ЛШ, мм	3,4 (2,9; 3,6)	3,3 (2,9; 3,5) (-2,9%)	3,2 (2,7; 3,4) (-5,9%)	0,10	0,019	0,09
ЛП, мм	4,1 (3,8; 4,3)	3,9 (3,7; 4,2) (-4,9%)	3,7 (3,5; 4,0) (-9,8%)	0,037	0,0008	0,040
ФВ, %	59 (55; 66)	60 (54; 67) (1,7%)	62 (57; 68) (5,1%)	0,23	0,013	0,08
ТЗСЛШд, мм	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2) (-8,3%)	–	0,001	0,001
ТМШПд, мм	1,2 (1,2; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	–	–	–
ВТМ	0,46 (0,43; 0,53)	0,47 (0,43; 0,52) (2,2%)	0,44 (0,42; 0,49) (-4,3%)	0,16	0,019	0,009
іММЛШ, г/м²	147 (139; 158)	138 (127; 144) (-6,1%)	132 (126; 143) (-10,2%)	0,011	0,0007	0,024
Ve/Va	0,76 (0,56; 0,78)	0,83 (0,64; 0,84) (9,2%)	0,85 (0,67; 0,90) (11,8%)	0,002	0,0006	0,12
ДДЛШ, % хворих	132 (89,2%)	117 (79,1%) (-10,1%)	104 (70,3%) (-18,9%)	0,017	0,0001	0,08

Примітки: у дужках наведено динаміку медіани показника порівняно з вихідною величиною в % (динаміка = (вихідна величина – величина за 3-й/6-й місяць) / величина за 3-й/6-й місяць × 100%; Рв-3 – позначає достовірність різниці результатів через 3 місяці лікування порівняно з вихідною величиною, Рв-6 – через 6 місяців порівняно з вихідною величиною, Р3-6 – за 3-й місяць порівняно з 6-м місяцем лікування; достовірність різниці показників розрахована за критерієм Вілкоксона та за критерієм  $\chi^2$  для зв'язаних вибірок. КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, КСР ЛШ – кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка, ЛП – ліве передсердя, ФВ – фракція викиду, ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолі, ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолі, ВТМ – відносна товщина міокарда, іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, Ve/Va – співвідношення швидкості раннього до швидкості пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка, ДДЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка.



Аналіз отриманих даних свідчив, що вже через 3 місяці лікування відмічена суттєва динаміка ЕхоКГ-змін, що характеризувалася зменшенням розміру лівого передсердя – ЛП (на 4,9%;  $p=0,037$ ), величини ІММЛШ (на 6,1%;  $p=0,011$ ) і частоти реєстрації випадків діастолічної дисфункції ЛШ (на 10,1%;  $p=0,017$ ) та збільшенням співвідношення  $Ve/Va$  (на 9,2%;  $p=0,002$ ). Враховуючи отримані дані, було зроблено висновок, що застосування валсартану та комбінацій валсартану з ГХТ вже протягом 3 місяців лікування супроводжується позитивним гемодинамічним (достовірним збільшенням співвідношення  $Ve/Va$  і зменшенням розміру ЛП) і антиремоделюючим ефектами (достовірне зменшення ІММЛШ). Останнє відбувається, насамперед, за рахунок зменшення КДР ЛШ (на 1,9%;  $p=0,14$ ) за відсутності будь-якої динаміки з боку товщини стінок ЛШ (ТЗСЛШД і ТМШП<sub>Д</sub>).

З іншого боку, привертає увагу той факт, що в якості ранніх гемодинамічних ефектів валсартану, які зареєстровані протягом 3 місяців лікування, слід розглядати саме покращення релаксації міокарда. Останнє в 15 (11,4%) випадках зумовило нормалізацію порушеної діастолічної функції ЛШ. Відсутність суттєвої динаміки з боку величини ФВ (+1,7%;  $p=0,23$ ) свідчила про відсутність позитивних змін з боку скоротливої функції ЛШ. Проте неможливо виключити той факт, що позитивний вплив валсартану на показники скоротливої функції міокарда реалізується лише при більш тривалому прийомі препарату.

В свою чергу, динаміка ЕхоКГ-показників протягом 6 місяців лікування продемонструвала більш суттєві зміни з боку структурно-функціонального стану ЛШ, що характеризувалося статистично значимим зменшенням величини КСР (на 5,9%;  $p=0,019$ ), розміру ЛП (на 9,8%;  $p=0,0008$ ), ТЗСЛШ<sub>Д</sub> (на 5,1%;  $p=0,013$ ), ВТМ (4,3%;  $p=0,019$ ), ІММЛШ (на 10,2%;  $p=0,0007$ ) та збільшенням співвідношення  $Ve/Va$  (на 11,8%;  $p=0,0006$ ) і ФВ (на 5,1%;  $p=0,013$ ). Отримані дані переконливо свідчили, що терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ впродовж 6 місяців супроводжувалася більш потужним гемодинамічним ефектом, який здійснювався як за рахунок поліпшення релаксації (достовірне збільшення співвідношен-

ня  $Ve/Va$  і зменшення розміру ЛП), так і за рахунок покращення скоротливої здатності міокарда ЛШ (достовірне збільшення ФВ і зменшення КСР). Крім того, було відмічено більш переконливий антиремоделюючий ефект, який супроводжувався достовірним зменшенням не лише ІММЛШ, а й величин ТЗСЛШ<sub>Д</sub> і ВТМ, що свідчило про тенденцію до реверсії гіпертрофії ЛШ, насамперед за рахунок зменшення концентричних моделей. При цьому відмічені зміни виявляли статистичну достовірність ( $p<0,05$ ) не лише по відношенню до вихідних показників, а й щодо показників, зареєстрованих через 3 місяці лікування.

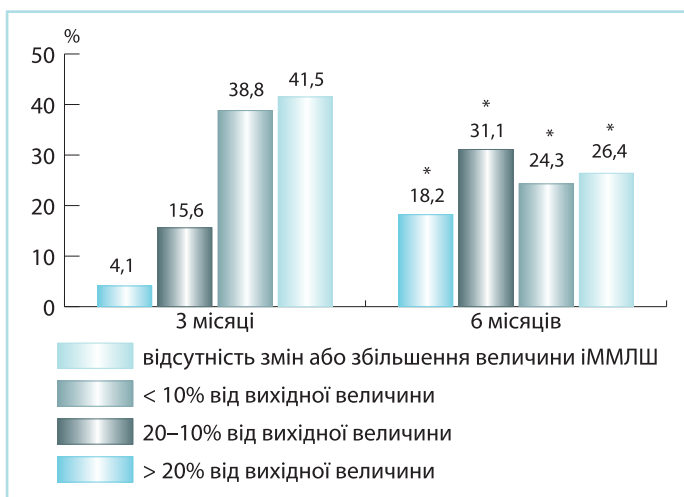
Аналіз змін ІММЛШ впродовж 3 і 6 місяців лікування продемонстрував достатньо неоднозначну динаміку показника. Так, спостерігалось, що протягом 3 місяців лікування медіана динаміки ІММЛШ становила -6,0% при мінімальному значенні -29,3% і максимальному +16,2%. Водночас впродовж 6-місячної терапії зміни ІММЛШ були більш суттєвими – медіана динаміки показника становила -10,0% при мінімальному значенні -39,3% і максимальному +19,4%. Виходячи з цих даних, виявилось доцільним проведення аналізу динаміки ІММЛШ за різними градаціями (рис. 2).

Наведені на рисунку 2 дані свідчать, що 3-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ у 86 (58,1%) хворих супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому в 6 (4,1%) випадках зменшення ІММЛШ мало виражений характер (зменшення ІММЛШ становило >20%), у 23 (15,6%) – помірний характер (зменшення ІММЛШ від 20 до 10%) і у 57 (38,8%) – було мінімальним і становило <10% від вихідної величини. Інтерес викликав той факт, що майже у половині (41,5%) обстежених хворих на фоні позитивного антигіпертензивного ефекту валсартану і його комбінацій з ГХТ спостерігали відсутність змін або зростання ІММЛШ в динаміці.

Дещо по-іншому виглядала ситуація через 6 місяців лікування. Так, аналіз результатів свідчив, що 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ вже у 109 (73,6%) випадках супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому у 27 (18,2%) хворих визначали зменшення ІММЛШ >20%, у 46 (24,3%) – ці зміни коливалися від 20 до 10%, у 36 (24,3%) – були мінімальними і становили <10% вихідної величини. Безперечний інтерес викликав той факт, що у 39 (26,4%) хворих через 6 місяців лікування за наявності позитивного антигіпертензивного ефекту і досягненні цільового рівня АТ спостерігали відсутність змін або зростання величини ІММЛШ в динаміці.

Порівняння результатів через 3 і 6 місяців лікування продемонструвало, що більш тривала терапія валсартаном і його комбінаціями зумовлювала суттєве збільшення частоти реєстрації випадків із вираженим (18,2% проти 4,1%;  $p=0,0001$ ) і помірним (31,1% проти 15,6%;  $p=0,002$ ) антиремоделюючим ефектом та зменшення випадків з мінімальним (24,3% проти 38,8%;  $p=0,009$ ) та повністю відсутнім (26,4% проти 41,5%;  $p=0,007$ ) антиремоделюючим ефектом.

Таким чином, отримані дані свідчили, що тривалість антигіпертензивної терапії певним чином асоціюється з більш суттєвою реверсією гіпертрофії ЛШ і зменшенням ІММЛШ. З іншого боку, результати проведеного дослідження продемонстрували, що за наявності позитивного антигіпертензивного ефекту валсартану і його комбінацій з ГХТ впродовж 6 місяців лікування практично у третині випадків (26%) реєструється відсутність регресу гіпертрофії ЛШ і динаміки ІММЛШ. Останнє підтверджувало думку про те,



**Рис. 2.** Зміни величини індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) через 3 і 6 місяців терапії валсартаном і комбінаціями валсартану з гідрохлоротиазидом: \* – достовірність різниці відсотків через 6 місяців порівняно з 3-місячним лікуванням за критерієм  $\chi^2$  ( $p<0,01$ )

що антиремоделюючий ефект сартанів не пов'язаний лише з антигіпертензивним потенціалом препаратів і їх впливом на рівень АТ [18, 19]. Крім того, неможливо було виключити певні морфоструктурні відмінності у формуванні гіпертрофії ЛШ у різних хворих з АГ та різне співвідношення міокардіального та інтерстиціального компонентів у її розвитку [1]. При цьому можливість впливу фармакологічних засобів (в тому числі сартанів) саме на інтерстиціальний компонент гіпертрофії є досить обмеженим. Натомість неможливо було виключити й факт відносно малого терміну спостереження за хворими (6 місяців), що, можливо, не сприяло повній реалізації антиремоделюючого ефекту валсартану.

Факт відсутності у третини пацієнтів позитивних змін з боку іММЛШ сприяв проведенню багатфакторного аналізу, спрямованого на виявлення предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану. Результати проведеного аналізу (табл. 3) продемонстрували, що як незалежні предиктори антиремоделюючого ефекту валсартану слід було розглядати:

- вихідну величину індексу маси міокарда ЛШ (іММЛШ,  $p=0,00000$ );
- величину обводу талії пацієнта в см (ОТ,  $p=0,002$ );
- варіабельність діастолічного АТ протягом доби в мм рт. ст., яка визначалася при амбулаторному контролі АТ (ВДАТ,  $p=0,011$ );
- величину ФК ХСН за NYHA в балах (ФК,  $p=0,023$ );
- величину добової дози валсартану в мг (ДВ,  $p=0,0001$ ).

Оцінка ефективності проведеного аналізу свідчила, що отримані предиктори були високоефективними для прогнозування характеру антиремоделюючого ефекту валсартану протягом 6 місяців лікування:  $RI = 0,71$ ;  $F(5,92) = 38,61$ ;  $p < 0,0000$ ; std. error of estimate = 0,537.

Отримані дані свідчили, що суттєвої реверсії гіпертрофії ЛШ (переконливий антиремоделюючий ефект) на фоні застосування валсартану слід було очікувати в разі значного збільшення вихідного іММЛШ і наявності абдомінального ожиріння (збільшення ОТ), значній варіабельності діастолічного АТ, наявності тяжкої ХСН та використанні високих добових доз валсартану. З іншого боку, спостерігалось, що максимальний вплив на регрес гіпертрофії ЛШ виявили вихідна величина іММЛШ (40,3%, «критична» величина

≥132 г/м<sup>2</sup>) і добової дози валсартану (30,7%, «критична» величина ≥160 мг на добу). Так, за наявності вихідного іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup> та застосування валсартану в дозі ≥160 мг на добу мала місце висока ймовірність суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ (зменшення іММЛШ >10% від вихідної величини) протягом 6 місяців лікування.

Значно менший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ мала величина ОТ (13,6%, «критична» величина для чоловіків ≥102 см, для жінок ≥94 см), яка визначала наявність у хворого абдомінального ожиріння. Отже, пацієнти з абдомінальним ожирінням мають значно вищі шанси для суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ на фоні 6-місячного лікування валсартаном порівняно з пацієнтами без ожиріння. Інші чинники мали низький вплив (не перевищував 10%) на вихідний параметр. При цьому привертав увагу факт відсутності суттєвого впливу ГХТ на характер реверсії гіпертрофії ЛШ, про що повідомляється і в інших джерелах [1].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили, що характер антиремоделюючого ефекту валсартану залежав, насамперед, від вихідної величини іММЛШ, застосованої добової дози валсартану та наявності абдомінального ожиріння. У разі іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup>, добової дози валсартану ≥160 мг і ОТ ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок мала місце висока ймовірність суттєвого регресу гіпертрофії ЛШ (зменшення іММЛШ >10% вихідної величини) протягом 6 місяців лікування. Натомість результати проведеного аналізу переконували, що використання інших, доступних практичним лікарям клініко-інструментальних показників для прогнозування характеру антиремоделюючого ефекту (апріорі кардіопротективного ефекту) досить обмежено.

Аналіз інформативності прогнозування характеру реверсії гіпертрофії ЛШ за різними комбінаціями незалежних предикторів свідчив, що врахування лише іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup> з чутливістю 53% і специфічністю 27% дозволяє передбачити суттєвий антиремоделюючий ефект валсартану. Натомість врахування величини добової дози валсартану ≥160 мг мало практично однакову інформативність прогнозування (чутливість 51%, специфічність 34%). Інші незалежні предиктори внаслідок низької чутливості прогнозування (12–21%) не підходили для самостійного прогнозування характеру регресу гіпертрофії ЛШ на фоні лікування валсартаном.

Із двох чинників найвища інформативність прогнозування (чутливість 71%, специфічність 54%) була, безперечно, визначена при використанні комбінації іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup> + ДВ ≥160 мг на добу. При цьому додаткове врахування третього чинника ОТ ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок збільшувало чутливість прогнозування лише до 77% і специфічність до 59%, в той час як ВДАТ ≥6 мм рт.ст. – до 74% і 61% відповідно. В свою чергу, одночасне врахування чотирьох чинників, таких як іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup> + ДВ ≥160 мг на добу + ВДАТ ≥6 мм рт.ст. + ОТ ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок майже не зумовлювало збільшення чутливості (78%), а сприяло лише деякому зростанню специфічності прогнозування (69%). Однак оцінка інформативності прогнозування за допомогою всіх 5 незалежних предикторів (іММЛШ ≥132 г/м<sup>2</sup> + ДВ ≥160 мг на добу + ВДАТ ≥6 мм рт.ст. + ОТ ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок + ФК ≥2 бали) продемонструвала зростання чутливості до 83% і специфічності до 80%. Дещо вища чутливість прогнозування, порівняно зі специфічністю, свідчила про можливе відхилення прогнозу в бік гіпердіагностики саме випадків

**Таблиця 3.** Характеристика незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану (результати множинної покрокової лінійної регресії)

Незалежні предиктори	БЕТА	р	Сила впливу	«Критичні» величини
іММЛШ, г/м <sup>2</sup>	0,767	0,00000	40,3%	132
ОТ, см	0,259	0,002	13,6%	94 – для жінок 102 – для чоловіків
ВДАТ, мм рт.ст.	0,162	0,011	8,5%	6
ФК ХСН, бали	0,129	0,023	6,8%	2
ДВ, мг на добу	0,584	0,0001	30,7%	160

Примітки: ефективність проведеного аналізу –  $RI = 0,71$ ;  $F(5,92) = 38,61$ ;  $p < 0,0000$ ; std. error of estimate = 0,537. іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, розрахований за формулою Penn Convention, ОТ – обвід талії, ВДАТ – варіабельність діастолічного артеріального тиску протягом доби, яка визначалася при амбулаторному контролі артеріального тиску; ФК ХСН – функціональний клас хронічної серцевої недостатності за NYHA (1 бал – I ФК, 2 бали – II ФК, 3 бали – III ФК ХСН за NYHA), ДВ – доза валсартану.

із суттєвим антиремоделюючим ефектом (істинно позитивних результатів лікування).

Таким чином, результати проведеного дослідження переконають, що використання валсартану і його комбінацій з ГХТ у хворих з ГХ II стадії надає можливість ефективно контролювати рівень АТ протягом доби і супроводжується високим профілем фармакологічної безпеки та високою прихильністю хворих до лікування [11–13]. Важливим моментом використання валсартану і його комбінацій з ГХТ є реальна можливість досягнення реверсії гіпертрофії ЛШ, що визначається у 58% хворих вже через 3 місяці лікування і у 74% пацієнтів – через 6 місяців лікування. Враховуючи, що за даними ряду досліджень реверсія гіпертрофії ЛШ супроводжується суттєвим зменшенням різних серцево-судинних ускладнень та поліпшенням прогнозу пацієнтів [8–10], БРА II валсартан і його комбінації з ГХТ слід розглядати як ефективні кардіопротективні засоби у лікуванні пацієнтів з ГХ.

## Висновки

1. Застосування валсартану та комбінацій валсартану з ГХТ через 3 місяці лікування супроводжується позитивним гемодинамічним ефектом, що характеризується, насамперед, ЕхоКГ-ознаками покращення релаксації міокарда ЛШ (зменшення ЛП і збільшення  $V_e/V_a$ ). Більш пізні гемодинамічні ефекти валсартану, які реєструються через 6 місяців лікування, супроводжуються як поліпшенням релаксації (збільшення  $V_e/V_a$  і зменшення ЛП), так і покращенням скоротливої здатності ЛШ (збільшення ФВ і зменшення КСР).
2. Ранній антиремоделюючий ефект валсартану, який проявляється через 3 місяці лікування у 58% хворих, здійснюється, насамперед, за рахунок зменшення КДР ЛШ за відсутності будь-якої динаміки з боку товщини стінок. У свою чергу, більш пізній антиремоделюючий ефект, який реєструється через 6 місяців лікування в 74% випадків, здійснюється за рахунок зменшення як КДР ЛШ, так і ТЗСЛШ<sub>A</sub> та ВТМ.
3. Як незалежні предиктори антиремоделюючого ефекту валсартану через 6 місяців лікування слід було розглядати: вихідний ІММЛШ ( $p=0,00000$ ), обвід талії ( $p=0,002$ ), варіабельність діастолічного АТ протягом доби ( $p=0,011$ ), ФК ХСН за NYHA ( $p=0,023$ ) і величину добової дози валсартану ( $p=0,0001$ ). Максимальний вплив на характер антиремоделюючого ефекту валсартану визначали такі чинники – вихідний ІММЛШ  $\geq 132$  г/м<sup>2</sup> (40,3%), добова доза валсартану  $\geq 160$  мг (30,7%) і обвід талії  $\geq 102$  см для чоловіків і  $\geq 94$  см для жінок (13,6%).

## Література

1. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. – К.: МОПІОН, 2010. – 492 с.
2. Березин А.Е. Кардиопротекторная эффективность как компонент хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска // Новости медицины и фармации. – 2010. – №314. – С. 33–39.
3. Sleight P., Yusuf S. New evidence on the importance of the rennin-angiotensin system in the treatment of higher-risk patients with hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1599–1608.
4. Stojiljkovic L., Behnia R. Role of rennin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection: a lesson from clinical trials // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13. – P. 1335–1445.
5. Weir M.R. Effects of rennin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? // Clin. Ther. – 2007. – Vol. 29. – P. 1803–1824.
6. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
7. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1685–1697.
8. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E. et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
9. Devereux R., Dahlof B., Gerdts E. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1456–1462.
10. Gerdts E., Oikarinen L., Palmieri V. et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 739.
11. Иванов В.П. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в условиях поликлинической практики Украины // Здоров'я України. – 2011. – №13–14. – С. 8–13.
12. Иванов В.П. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском в условиях поликлинической практики. Результаты 2-го этапа Украинского популяционного исследования // Здоров'я України. – 2012. – №2. – 4 с.
13. Иванов В.П. Клінічна ефективність валсартану (Вазар) і його фіксованих комбінацій з гідрохлоротиазидом (Вазар Н) у пацієнтів зі вперше виявленою артеріальною гіпертензією в умовах амбулаторної практики (українське популяційне дослідження) // Здоров'я України. – 2012. – №15–16. – С. 12–14.
14. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
15. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1505–1526.
16. Иванов В.П., Бухтіярова І.О. Динаміка структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії на тлі 6-місячного лікування раміприлом і лосартаном, предиктори антиремоделюючого ефекту // Вінницький морфологічний вісник. – 2011. – №16 (4). – С. 317–323.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
18. Chrysant S.G. Angiotensin II receptor blockers in the treatment of the cardiovascular disease continuum // Clin. Therapeutics. – 2008. – Vol. 30. – P. 2181–2190.
19. Schmieder R.E. Mechanisms for the Clinical Benefits of Angiotensin II Receptor Blockers // Am. J. Hypertension. – 2005. – Vol. 18. – P. 720–730.