

Вплив валсартану і його комбінацій з гідрохлоротіазидом на структурне ремоделювання лівого шлуночка і сонних артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією протягом 6 місяців лікування (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 структурное ремоделирование левого желудочка и сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией в течение 6 месяцев лечения (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. Доказано, что применение валсартана и его комбинаций у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии в течение 6 месяцев лечения сопровождается положительной динамикой структурного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), которая характеризуется: нормализацией геометрии ЛЖ, торможением перехода концентрического ремоделирования в концентрическую гипертрофию ЛЖ и частичным регрессом концентрической гипертрофии ЛЖ в концентрическое ремоделирование. У 75,4% больных 6-месячная терапия валсартаном и его комбинациями приводит к уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) и у 65,1% – к уменьшению толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. Показана положительная корреляционная связь между динамикой иММЛЖ и исходным иММЛЖ, окружностью талии, вариабельностью диастолического артериального давления, функциональным классом сердечной недостаточности и дозой валсартана, а динамики ТИМ – с исходным ТИМ, скоростью кровотока в сонной артерии и дозой валсартана. Выявлена низкая корреляционная связь ($r=0,21$; $p=0,041$) между динамикой иММЛЖ и динамикой ТИМ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, структурное ремоделирование сердца и сосудов, валсартан, комбинации валсартана с гидрохлоротиазидом, регресс гипертрофии, регресс ремоделирования сердца и сосудов

Summary

Effect of Valsartan and its Combination with Hydrochlorothiazide on Structural Remodeling of the Left Ventricle and Carotid Arteries in Patients with Hypertension During 6 Months of Treatment (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 results showed that 6-month treatment with valsartan and its combinations in patients with stage II hypertension was accompanied by positive dynamics of the structural remodeling of the left ventricle, which was characterized by normalization of LV geometry, slowing of the process of transition of concentric remodeling in left ventricular to concentric hypertrophy, and partial regression of concentric LV hypertrophy in concentric remodeling. In 75.4% of patients, 6-month therapy with valsartan and its combinations led to a decrease in left ventricular mass, and in 65.1% – to a decrease in carotid intimal medial thickness. The results showed positive relationship between the correlation dynamics of LVMI and baseline left ventricular mass, waist measure, diastolic blood pressure variability, HF functional class and the dose of valsartan, and the dynamics of intimal medial thickness – with the baseline intimal medial thickness, velocity of blood flow in the carotid artery and the dose of valsartan. The study also revealed low correlation ($r = 0.21$, $p = 0.041$) between the dynamics of left ventricular mass and the dynamics of intimal medial thickness.

Key words: hypertension, structural remodeling of the heart and blood vessels, valsartan, combination of valsartan with hydrochlorothiazide, hypertrophy regression, regression of cardiac and vascular remodeling

Основою лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) на сучасному етапі є заходи, спрямовані на максимальне зниження ризику різних серцево-судинних ускладнень та поліпшення прогнозу пацієнтів [1]. Натомість розвиток різних серцево-

судинних ускладнень у хворих з АГ безпосередньо пов'язаний з характером ураження органів-мішеней, насамперед – структурним ремоделюванням серця і судин. Тому абсолютно виправданим є інтерес дослідників до вивчення фармакологічних мож-

ливостей реверсії цих змін. Останнє розглядається сьогодні як провідний критерій ефективності антигіпертензивного лікування та поліпшення прогнозу пацієнтів з АГ і за результатами ряду досліджень забезпечує суттєве зниження ризику серцево-судинної смерті [1–4].

Саме з цього приводу на сьогодні велика увага приділяється антигіпертензивним засобам, які відносяться 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 [5, 6]. Блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – ІАПФ і блокатори рецепторів до ангіотензину II – БРА II) розглядаються не лише як високоефективні антигіпертензивні засоби, а й як засоби з найбільш ефективною органопротекцією [1, 5]. На сьогоднішній день переконливо доведено, що блокатори РААС мають властивість викликати позитивний органопротективний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження артеріального тиску (АТ) [7, 8]. Натомість хронічна блокада РААС, безперечно, сприяє додатковому поліпшенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх категорій хворих з АГ [9, 10].

В даній публікації представлено фрагмент популяційного дослідження антигіпертензивної ефективності БРА II валсартану (Вазар, Actavis) і фіксованої комбінації валсартану з гідрохлоротиазидом (ГХТ) (Вазар Н, Actavis) в клінічній амбулаторній практиці України. Дослідження проведено 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 впливу валсартану (Вазар Н, Actavis) і його фіксованої комбінації з ГХТ (Вазар Н, Actavis) на структурне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) і сонних артерій у пацієнтів з АГ через 6 місяців лікування.

Матеріали та методи дослідження

У наведений фрагмент дослідження було включено 126 пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів [1], які до цього не отримували постійної антигіпертензивної терапії; із них чоловіків – 69 (54,8%), жінок – 57 (45,2%). Вік обстежених хворих – від 34 до 78 років, середній вік – 58,5±0,3 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 хворих 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 і його комбінацій з ГХТ та необхідність застосування інших антигіпертензивних препаратів;

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
Основні чинники ризику (ESC, 2007)		
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
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)		
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, ХЛ ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ТГ – тригліцериди, ССР – серцево-судинний ризик.

- порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійної антиаритмічної терапії або імплантації електрокардіостимулятора;
- тяжкі захворювання дихальної та ендокринної систем, шлунково-кишкового тракту, зловживання алкоголем та тяжкі нейропсихічні розлади.

Результати клінічного аналізу продемонстрували, що з числа включених у розробку пацієнтів у переважній більшості (88,1%) ГХ була виявлена вперше, в той час як лише 11,9% хворих знали про наявність у них підвищеного АТ, однак з різних причин не отримували постійної антигіпертензивної терапії. Клінічну характеристику обстежених пацієнтів наведено в таблиці 1. Серед контингенту обстежених значно переважали хворі з помірною АГ (ГХ II ступеня) (72,2%). Натомість пацієнти з тяжкою АГ (ГХ III ступеня) становили лише 6,3% випадків. У більшій частині (71,4%) 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 11,1% хворих. При цьому у 17,5% обстежених пацієнтів не реєстрували 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 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 дозі 320/12,5 мг на добу і необхідності призначення додаткових антигіпертензивних засобів згідно із запланованим дизайном пацієнт виключався з даної розробки.

Слід зауважити, що у 48 із 126 (38,1%) випадків досягнення цільового рівня АТ спостерігалось на фоні монотерапії валсартаном в дозі 80–320 мг і у 78 із 126 (61,9%) – на фоні застосування комбінацій валсартану з ГХТ у дозах 80/12,5–320/12,5 мг на добу. Крім антигіпертензивних препаратів всім пацієнтам було призначено аторвастатин у стартовій дозі 10 мг та ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг на добу. Ефективну дозу аторвастатину підбирали за рівнем холестерину ліпопротеїдів низької густини – ХС ЛПНГ (цільовий рівень <2,5 ммоль/л).

Оцінку структурно-функціонального стану лівого шлуночка (ЛШ) здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії на апараті «Logic 500 Sono Series» (General Electric, Корея) в М-, В- і Д-режимах з використанням стандартних позицій датчика. Визначення відносної товщини міокарда (ВТМ) ЛШ проводили за формулою:

$$ВТМ = (ТЗСЛШ_A + ТМШП_A) / КДР,$$

де ТЗСЛШ_А – товщина задньої стінки ЛШ в діастолу в мм, ТМШП_А – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу в мм, КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ в мм.

Індекс маси міокарда ЛШ (іММЛШ) в г/м² визначали за формулою Pen Convention, а тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ – за принципом Ganau A. Виділяли чотири основні типи:

- нормальна геометрія – іММЛШ <125 г/м² (у чоловіків) та <110 г/м² (у жінок) при ВТМ ≤0,42;

- концентричне ремоделювання – іММЛШ <125 г/м² (у чоловіків) та <110 г/м² (у жінок) при ВТМ >0,42;
- ексцентрична гіпертрофія – іММЛШ >125 г/м² (у чоловіків) та >110 г/м² (у жінок) при ВТМ ≤0,42;
- концентрична гіпертрофія – іММЛШ >125 г/м² (у чоловіків) та >110 г/м² (у жінок) при ВТМ >0,42.

Характер регресії гіпертрофії ЛШ у кожного конкретного пацієнта оцінювали за динамікою іММЛШ в % за формулою:

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

Враховуючи, що зміни іММЛШ в динаміці мали неоднозначний характер і не підлягали закону нормального розподілення, було виділено 4 градації динаміки іММЛШ. Виділення різних градацій базувалося на значенні медіани, 25 і 75 перцентилів змін іММЛШ по групі в цілому:

- градація 1 – зменшення іММЛШ >20% від вихідної величини (виражений антиремоделюючий ефект);
- градація 2 – від 20 до 10% (помірний антиремоделюючий ефект);
- градація 3 – <10% (слабкий антиремоделюючий ефект);
- градація 4 – відсутність змін або збільшення іММЛШ в динаміці (відсутність антиремоделюючого ефекту).

Подібний принцип оцінки динаміки величини іММЛШ на фоні антигіпертензивного лікування представлено авторами в більш ранніх публікаціях [15].

Ехографія загальних сонних артерій проводилася на апараті «Logic 500 Sono Series» (General Electric, Корея) за допомогою методу дуплексного ультразвукового сканування з використанням датчика 7,5 МГц. Визначали:

- 1) товщину інтима-медіа (ТІМ) в мм;
- 2) діаметр сонної артерії (D) в мм;
- 3) відносну товщину сонної артерії (ВТСА) в мм, де ВТСА розраховували як 2×ТІМ/D;
- 4) швидкість кровотоку в сонній артерії (V) в м/с;
- 5) індекс резистентності (RI) і пульсовий індекс (PI).

Всі наведені показники визначали як середні значення для правої та лівої сонних артерій.

Крім того, по аналогії з іММЛШ було окремо проаналізовано характер динаміки ТІМ сонних артерій протягом 6 місяців лікування. Було виділено 4 градації динаміки ТІМ:

- градація 1 – зменшення ТІМ >10% від вихідної величини (виражений регрес структурного ремоделювання судин);
- градація 2 – <10% (помірний регрес структурного ремоделювання судин);
- градація 3 – відсутність змін або збільшення ТІМ до 10% (помірне зростання структурного ремоделювання судин);
- градація 4 – збільшення ТІМ >10% від вихідної величини (значне зростання структурного ремоделювання судин).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми StatSoft «Statistica» v. 6.1 згідно з рекомендаціями [16]. Показники, які відображали частоту ознаки у виборці, було представлено в %, 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 χ^2 . Для визначення зв'язку між параметрами було використано непараметричний ранговий кореляційний аналіз Кендалла.

Результати та їх обговорення

Аналіз характеру структурно-геометричного ремоделювання ЛШ в динаміці свідчив, що 6-місячна терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ (рис. 1) зумовлювала суттєве зростання частоти реєстрації випадків з нормальною геометрією ЛШ (від 0% до 10,3%; $p=0,0002$). Слід зауважити, що до початку лікування нормальна геометрія ЛШ не реєструвалась у жодного з обстежених пацієнтів. Останнє, безперечно, було зумовлено специфікою включених до даної розробки хворих. Привертало увагу, що групу хворих з нормалізацією геометрії ЛШ склали пацієнти, у яких на початку дослідження реєстрували концентричне ремоделювання (10 із 37 хворих) та ексцентричну гіпертрофію ЛШ (3 із 15 хворих). Отже, отримані дані свідчили, що у 27% пацієнтів із концентричним ремоделюванням і у 20% з ексцентричною гіпертрофією ЛШ на фоні 6-місячної терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ спостерігається зворотний регрес структурного ремоделювання ЛШ і нормалізація його геометрії.

Крім того, спостерігалось, що 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ супроводжувалася суттєвим зменшенням частоти реєстрації випадків із найбільш проблемним варіантом ремоделювання – концентричною гіпертрофією ЛШ (з 58,7% до 46,0%; $p=0,044$). При цьому в усіх випадках (у 16 із 74) реєстрували частковий регрес гіпертрофії з переходом її в концентричне ремоделювання ЛШ. Натомість у жодного з цих пацієнтів через 6 місяців лікування не спостерігався перехід у нормальну геометрію ЛШ, що, на погляд авторів, було пов'язано з малим терміном спостереження за хворими. Крім того, становить певний інтерес той факт, що у жодного пацієнта з концентричним ремоделюванням через 6 місяців лікування не зареєстровано переходу в більш тяжкий тип ремоделювання ЛШ – концентричну гіпертрофію.

Таким чином, характер змін структурно-геометричного ремоделювання ЛШ продемонстрував переконливий антиремоделюючий ефект валсартану і його комбінацій з ГХТ у хворих з ГХ II стадії вже при застосуванні через 6 місяців, що характеризувалося:

- у 27% хворих з концентричним ремоделюванням і 20% – з ексцентричною гіпертрофією зворотним регресом структурного ремоделювання і нормалізацією геометрії ЛШ;
- у 68% хворих – гальмуванням переходу концентричного ремоделювання в більш тяжкий структурно-геометричний тип – концентричну гіпертрофію ЛШ;
- у 22% пацієнтів – частковим регресом концентричної гіпертрофії ЛШ в більш легкий тип – концентричне ремоделювання.

У контексті з динамікою структурно-геометричного ремоделювання проведено аналіз динаміки іММЛШ через 6 місяців лікування. Привертало увагу, що зміни іММЛШ мали неоднозначний характер і не підлягали закону нормального розподілу (у зв'язку з цим було використано непараметричну статистику). Так, медіана динаміки величини іММЛШ через 6 місяців в цілому

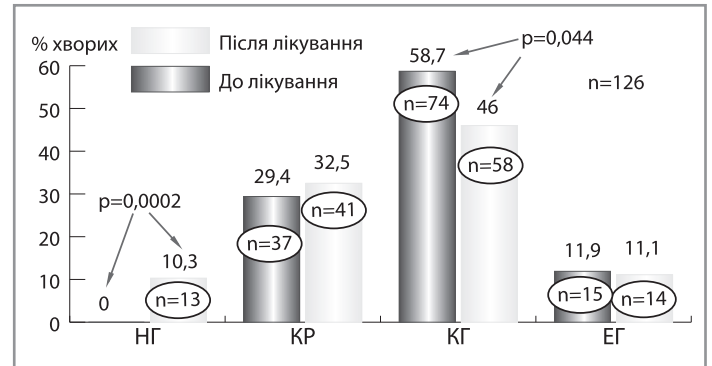


Рис. 1. Динаміка структурно-геометричного ремоделювання лівого шлуночка через 6 місяців лікування валсартаном та його комбінаціями з гідрохлоротіазидом

Примітки: достовірність різниці відсотків до та після лікування при кожній структурно-геометричній моделі розрахована за критерієм χ^2 . НГ – нормальна геометрія лівого шлуночка, КР – концентричне ремоделювання лівого шлуночка, КГ – концентрична гіпертрофія лівого шлуночка, ЕГ – ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка.

становила -10,0% при мінімальному значенні -38,8% і максимальному +19,4%. Виходячи з цих даних, доцільним було проведення аналізу динаміки іММЛШ за різними градаціями (рис. 2).

Наведені на рисунку 2 дані свідчать, що 6-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ у 95 із 126 (75,4%) випадків супроводжувалася зменшенням іММЛШ. При цьому у 24 (19,0%) хворих визначали зменшення іММЛШ >20%, у 41 (32,5%) – ці зміни коливалися від 20 до 10%, у 30 (23,8%) – були мінімальними і становили <10% від вихідної величини. Безперечний практичний інтерес викликав той факт, що у 31 (24,6%) хворого через 6 місяців лікування за наявності позитивного антигіпертензивного ефекту реєстрували відсутність змін або зростання величини іММЛШ. Більш детальний аналіз таких хворих продемонстрував, що основну масу (77,4%) їх складали пацієнти з концентричною гіпертрофією ЛШ. В свою чергу, у 19,4% із них визначали концентричне ремоделювання і лише у 3,2% – ексцентричну гіпертрофію ЛШ.

Отже, результати проведеного дослідження свідчили, що переважаючу частку хворих з відсутністю реверсії гіпертрофії ЛШ через 6 місяців терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ складають пацієнти з концентричною гіпертрофією. З іншого боку, привертало увагу, що серед всіх пацієнтів з концентричною гіпертрофією в третині (32,4%) випадків реєструється відсутність реверсії гіпертрофії і зменшення іММЛШ через 6 місяців лікування.

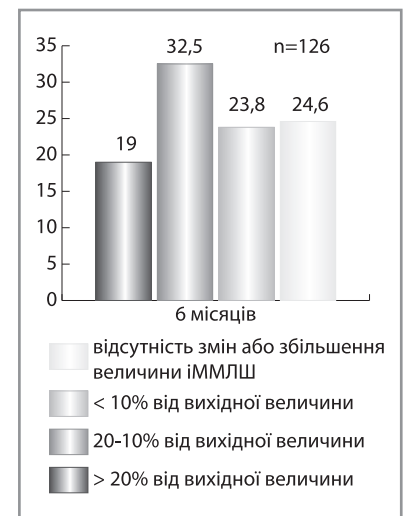


Рис. 2. Зміни величини індексу маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ) через 6 місяців терапії валсартаном і комбінаціями валсартану з гідрохлоротіазидом

Відсутність реверсії гіпертрофії ЛШ протягом 6 місяців лікування, на погляд авторів, пов'язана з певними морфо-структурними особливостями формування гіпертрофії і різним співвідношенням міокардіального та інтерстиціального компонентів в її структурі [1]. При цьому слід враховувати неоднозначність впливу антигіпертензивних засобів на різні морфологічні компоненти гіпертрофії, а також факт відносно малого терміну лікування пацієнтів і неможливість повної реалізації антиремоделюючого ефекту валсартану.

Певний практичний інтерес мають дані аналізу динаміки показників структурно-функціонального стану сонних артерій (табл. 2), які характеризували судинні ефекти валсартану і його комбінацій з ГХТ. Результати проведеного аналізу свідчили, що через 6 місяців лікування спостерігалось суттєве ($p < 0,05$) зменшення RI на 2,1%, PI – на 5,0%, V – на 11,0% і ВТСА – на 3,2%, а також збільшення D на 4,1%. Ці зміни супроводжувалися тенденцією до зменшення ($p > 0,05$) ТІМ сонних артерій на 0,7%. Отримані дані свідчили, що 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ супроводжується ознаками зменшення судинного опору та жорсткості сонних артерій, що були зареєстровані за допомогою використання інструментальних методів. При цьому зменшення величини відносної товщини сонних артерій (ВТСА), який розраховувався як $VТСА = 2 \times ТІМ / D$, демонструвало, що на фоні використання валсартану і його комбінацій спостерігається тенденція до зменшення ТІМ по відношенню до діаметра сонних артерій (D).

Аналіз динаміки ТІМ сонних артерій через 6 місяців лікування валсартаном і його комбінаціями свідчив, що медіана динаміки ТІМ

Таблиця 2. Динаміка показників структурно-функціонального стану сонних артерій через 6 місяців лікування валсартаном і комбінаціями валсартану з гідрохлоротіазидом

Показник	Вихідна величина	Через 6 місяців	Динаміка, %
ТІМ, мм	0,94 (0,70; 1,10)	0,92 (0,80; 1,10)	-0,7
D, мм	6,1 (5,6; 7,2)	6,4 (6,0; 7,2)	+4,1*
ВТСА	0,28 (0,25; 0,36)	0,27 (0,25; 0,33)	-3,2*
V, м/с	0,84 (0,74; 0,91)	0,78 (0,66; 0,88)	-11,0*
RI	0,74 (0,73; 0,76)	0,72 (0,72; 0,74)	-2,1*
PI	1,90 (1,80; 2,00)	1,82 (1,68; 1,98)	-5,0*

Примітки: * – достовірність ($p < 0,05$) різниці показників до та після лікування, розрахована за критерієм Вілкоксона; динаміка показників розрахована за формулою, де динаміка показника = $[(\text{вихідне значення} - \text{значення після лікування}) / \text{значення після лікування}] \times 100\%$. ТІМ – товщина інтима-медіа, D – діаметр сонної артерії, ВТСА – відносна товщина сонних артерій, V – швидкість кровотоку в сонній артерії, RI – індекс резистентності, PI – пульсовий індекс.

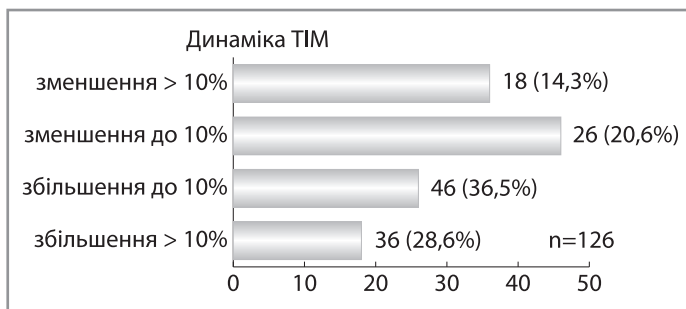


Рис. 3. Характер динаміки товщини інтима-медіа сонних артерій через 6 місяців лікування валсартаном і його комбінаціями з гідрохлоротіазидом

становила в цілому -0,7% при мінімальному значенні показника -25,8% і максимальному +23,0%. Натомість аналіз динаміки ТІМ за виділеними градациями (рис. 3) свідчив, що у 36 (28,6%) хворих через 6 місяців лікування спостерігали виражений (зменшення ТІМ > 10% від вихідної величини) і у 36 (36,5%) – помірний (зменшення ТІМ до 10% від вихідної величини) регрес структурного ремоделювання судин.

З іншого боку, у 26 (20,6%) хворих через 6 місяців лікування визначали відсутність змін або помірне збільшення (до 10% від вихідної величини) і у 18 (14,3%) – суттєве (> 10% від вихідної величини) збільшення ТІМ сонних артерій. Отримані дані свідчили, що у 65,1% хворих з ГХ II стадії застосування валсартану і його комбінацій з ГХТ протягом 6 місяців зумовлює регрес структурного ремоделювання сонних артерій, в той час як більше ніж у третини (34,9%) цих пацієнтів, незважаючи на позитивний антигіпертензивний ефект, реєструється прогресування структурного ремоделювання сонних артерій і збільшення ТІМ.

Для оцінки впливу різних клініко-інструментальних чинників на характер регресу структурного ремоделювання серця і судин авторами проведено непараметричний ранговий кореляційний аналіз Кендалла. Результати аналізу (табл. 3) продемонстрували, що характер регресу структурного ремоделювання серця, який визначали за динамікою іММЛШ, виявив статистично значимий кореляційний зв'язок з величиною вихідного іММЛШ ($r = 0,73$; $p < 0,0001$), обводом талії (ОТ) пацієнта ($r = 0,36$; $p = 0,002$), варіабельністю діастолічного АТ протягом доби (ВДАТ), яка визначалася при амбулаторному контролі АТ ($r = 0,29$; $p = 0,016$), ФК СН за NYHA ($r = 0,25$; $p = 0,026$) та добовою дозою валсартану ($r = 0,56$; $p = 0,0001$). 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, значної варіабельності діастолічного АТ протягом доби, наявності тяжкої ХСН та використання високих добових доз валсартану.

В свою чергу, характер реверсії структурного ремоделювання сонних артерій, який визначали за динамікою ТІМ, виявив статистично значимий кореляційний зв'язок з величиною вихідного ТІМ ($r = 0,64$; $p < 0,0001$), швидкістю кровотоку в сонній артерії ($V_{\text{ср}}$) ($r = 0,28$; $p = 0,019$) та добовою дозою валсартану ($r = 0,27$; $p = 0,022$). Останнє свідчило, що суттєвий регрес структурного ремоделю-

Таблиця 3. Вплив різних клініко-інструментальних чинників на характер регресу структурного ремоделювання серця і судин

Показник	Динаміка іММЛШ		Показник	Динаміка ТІМ	
	r	p		r	p
іММЛШ, г/м ²	0,73	<0,0001	ТІМ, мм	0,64	<0,0001
ОТ, см	0,36	0,002	$V_{\text{ср}}$, м/с	0,28	0,019
ВДАТ, мм рт.ст.	0,29	0,016	ДВ, мг	0,27	0,022
ФК ХСН	0,25	0,026			
ДВ, мг	0,56	0,0001			

Примітки: іММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, розрахований за формулою Reper Convention ; ОТ – обвід талії; ВДАТ – варіабельність діастолічного артеріального тиску (АТ) протягом доби, яка визначалася при амбулаторному контролі АТ; ФК ХСН – функціональний клас хронічної серцевої недостатності за NYHA в балах (1 бал – I ФК, 2 бали – II ФК і 3 бали – III ФК ХСН за NYHA), ДВ – доза валсартану; ТІМ – товщина інтима-медіа загальної сонної артерії; $V_{\text{ср}}$ – швидкість кровотоку в сонних артеріях.

вання судин слід було очікувати, насамперед, у пацієнтів із тяжким структурним ремоделюванням судин і збільшенням ТІМ, високою жорсткістю судин і суттєвим зростанням швидкості кровотоку в сонних артеріях та високими добовими дозами валсартану.

Привертало увагу, що спільними чинниками, які мали найбільш тісний кореляційний зв'язок з характером динаміки як іММЛШ, так і ТІМ, були вихідні значення цих показників. Виходячи з цього, більш суттєвий регрес структурного ремоделювання серця і судин через 6 місяців лікування слід очікувати, насамперед, у пацієнтів зі значним збільшенням вихідних іММЛШ і ТІМ, а саме у пацієнтів із більш тяжким ураженням серця і судин апіорі. Можливо, це пояснює, чому органопротективний і прогнозмодифікуючий ефекти блокаторів РААС більшою мірою проявляються саме у пацієнтів із більш тяжкими структурними змінами в органах-мішенях [17]. З іншого боку, абсолютно логічним був факт, що саме збільшення добової дози валсартану підвищує ймовірність суттєвого антиремоделюючого ефекту. Останнє, враховуючи значення коефіцієнтів кореляції, у більшому ступені стосувалося регресу гіпертрофії ЛШ ($r=0,56$; $p=0,0001$) і в меншому – регресу структурного ремоделювання судин ($r=0,27$; $p=0,022$).

Крім того, наявність позитивного кореляційного зв'язку антиремоделюючого ефекту з добовою дозою валсартану і відсутність – із застосуванням діуретиків (у нашому випадку – фіксованих комбінацій з ГХТ) вкотре демонструє, що регрес структурного ремоделювання серця і судин відбувається не лише за рахунок антигіпертензивного потенціалу препаратів, а і за рахунок їх впливу на нейрогуморальний статус пацієнтів, а саме – активність РААС.

Зовсім не очікуваним виявилася наявність слабого кореляційного зв'язку ($r=0,21$; $p=0,041$) між характером регресу структурного ремоделювання судин і серця, який свідчив про певні відмінності в патофізіологічних механізмах їх розвитку та регресу. Здебільшого слід враховувати різні фармакологічні можливості впливу антигіпертензивних препаратів на ремоделювання серця і судин та різний мінімальний термін лікування для досягнення регресу цих змін.

Таким чином, результати проведеного дослідження переконують, що застосування валсартану (Вазар, Actavis) і його комбінацій з ГХТ (Вазар Н, Actavis) у хворих з ГХ II стадії через 6 місяців лікування надає можливість досягнути регресу структурного ремоделювання серця і судин у 75% і 65% хворих відповідно. Останнє, безперечно, надає підстави розглядати валсартан і його комбінації з ГХТ як ефективні кардіо- і вазопротективні засоби в лікуванні пацієнтів з ГХ.

Висновки

1. Застосування валсартану (Вазар, Actavis) і його комбінацій з ГХТ (Вазар Н, Actavis) у хворих з ГХ II стадії через 6 місяців лікування супроводжується позитивною динамікою структурно-геометричного ремоделювання ЛШ, що характеризується: у 27% хворих – із концентричним ремоделюванням і у 20% – з ексцентричною гіпертрофією нормалізацією геометрії ЛШ; у 68% – гальмуванням переходу концентричного ремоделювання в концентричну гіпертрофію ЛШ і у 22% – частковим регресом концентричної гіпертрофії ЛШ в концентричне ремоделювання.
2. У 75,4% хворих 6-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ зумовлює зменшення іММЛШ: у 19,0% хворих

>20%, у 32,5% – від 20 до 10%, у 23,8% <10% від вихідної величини. У 24,6% хворих через 6 місяців лікування спостерігається відсутність змін або зростання іММЛШ. У 77,4% таких пацієнтів реєструється концентрична гіпертрофія ЛШ.

3. У 65,1% хворих 6-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ зумовлює регрес структурного ремоделювання сонних артерій і зменшення ТІМ: у 28,6% хворих >10%, у 36,5% <10% від вихідної величини. У 34,9% хворих через 6 місяців лікування спостерігається відсутність змін або зростання ТІМ.
4. Визначено позитивний кореляційний зв'язок динаміки іММЛШ з вихідним іММЛШ ($r=0,73$; $p<0,0001$), обводом талії ($r=0,36$; $p=0,002$), варіабельністю діастолічного АТ протягом доби ($r=0,29$; $p=0,016$), ФК СН за NYHA ($r=0,25$; $p=0,026$) та добовою дозою валсартану ($r=0,56$; $p=0,0001$), а динаміки ТІМ – з вихідним ТІМ ($r=0,64$; $p<0,0001$), швидкістю кровотоку в сонній артерії ($r=0,28$; $p=0,019$) і добовою дозою валсартану ($r=0,27$; $p=0,022$). Виявлено низький кореляційний зв'язок ($r=0,21$; $p=0,041$) між динамікою іММЛШ та динамікою ТІМ.

Література

1. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. – К.: МОПОН, 2010. – 492 с.
2. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. et al Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
3. Devereux R., Dahlof B., Gerds 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.
4. Gerds 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
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. Иванов В.П., Бухтиярова І.О. Динаміка структурно-геометричного стану міокарда в чоловіків із гіпертонічною хворобою II стадії на тлі 6-місячного лікування раміпрілом і лосартаном, предиктори антиремоделюючого ефекту // Вінницький морфологічний вісник. – 2011. – №16 (4). – С. 317–323.
16. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
17. Reboldi G., Angelini F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 1282–1289.