

В.П. Іванов, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

# Можливості використання валсартану при артеріальній гіпертензії в амбулаторній практиці: реалії сьогодення в ракурсі українського популяційного дослідження 2010-2013 років

На сьогоднішній день практична медицина має достатньо потужний фармакологічний потенціал для лікування хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), який базується насамперед на п'яти основних класах антигіпертензивних препаратів – АГП (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II – БРА II і β-адреноблокатори). Доведеним фактом є те, що всі класи АГП мають достатньо високу антигіпертензивну ефективність і певну доказову базу щодо покращення прогнозу пацієнтів з АГ. При цьому якщо стосовно зниження артеріального тиску (АТ) різні АГП загалом демонструють співставну ефективність, то щодо впливу на прогноз пацієнтів їх ефективність дещо відрізняється. Так, результати проведених досліджень свідчать про принципові відмінності в характері прогнозомодифікуючих ефектів представників різних класів АГП, з одного боку, і різних представників одного класу – з іншого, що певним чином дає підстави говорити сьогодні як про класово-специфічні, так і про молекулоспецифічні ефекти АГП.

Крім того, слід зауважити, що останнім часом досить принципово ставиться питання про оцінку ефективності АГП, яка має базуватися не лише на досягненні цільового рівня АТ, а й на оцінці характеру органопротекції тривалої терапії. Логічно було б припустити, що саме остання й зумовлює характер прогнозомодифікуючої дії більшості АГП та надає можливість мінімувати розвиток різних серцево-судинних ускладнень, насамперед таких, як інсульт і інфаркт міокарда. При цьому в якості інформативних і клінічно доступних маркерів ефективної органопротекції у хворих з АГ передусім розглядають:

- регрес гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), що оцінюється за динамікою величини індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) і визначається на підставі даних ехокардіографічного дослідження;
- регрес структурного ремоделювання судин, що оцінюється за динамікою величини товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій і визначається на підставі даних ехографії судин;
- регрес та стабілізацію функціонального стану нирок, що оцінюється за динамікою величини клубочкової фільтрації і протеїнурії.

З огляду на проблему органопротекції фокус дослідників насамперед спрямовується на блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє провідну роль як у розвитку й підтриманні АГ, так і у виникненні різних серцево-судинних ускладнень, у тому числі фатальних. Блокатори РААС (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і БРА II) позиціонуються у наш час не лише як високоефективні антигіпертензивні засоби, а й як засоби з найбільш ефективною органопротекцією. На сьогоднішній день переконливо доведено, що блокатори РААС здатні забезпечити позитивний органопротекторний ефект незалежно від їх антигіпертензивного потенціалу та характеру зниження АТ. Натомість хронічна блокада РААС, безперечно, сприяє додатковому покращенню найближчого і віддаленого прогнозу у всіх категорій хворих з АГ.

У цій публікації представлено результати популяційного дослідження клінічної ефективності БРА II валсартану (Вазар, Actavis) і фіксованих комбінацій валсартану з гідрохлортиазидом – ГХТ (Вазар Н, Actavis) у клінічній амбулаторній практиці України. Дослідження проведено з квітня 2010 р. по липень 2011 р. у 8 обласних центрах України (Вінниця, Донецьк, Луганськ, Полтава, Рівне, Ужгород, Харків, Чернігів) та АР Крим. Результати дослідження були висвітлені в попередніх публікаціях.

Метою представленої розробки є підсумовування результатів різних фрагментів дослідження, що включало оцінку антигіпертензивної ефективності, фармакологічної безпеки та характеру органопротекторних властивостей валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ у пацієнтів,

які до цього не отримували постійної антигіпертензивної терапії.

Основні критерії включення хворих у дослідження:

- гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії за рекомендаціями Української асоціації кардіологів;
- відсутність постійної антигіпертензивної терапії;
- відсутність протипоказань до застосування БРА II.

Критерії виключення:

- ГХ I і III стадії та симптоматична АГ за рекомендаціями Української асоціації кардіологів;
- порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійної антиаритмічної терапії або імплантації штучного електростимулятора;
- тяжкі захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту;
- захворювання шитоподібної залози та злоякісні утворення;
- зловживання алкоголем та тяжкі нейроріксичні розлади;
- наявність абсолютних протипоказань до застосування БРА II;
- наявність попередньої антигіпертензивної терапії.

Дизайн дослідження схематично представлено в таблиці 1. Слід зауважити, що перехід на наступний етап лікування здійснювали лише у разі неефективності попередньої антигіпертензивної терапії. При цьому її ефективність оцінювали за загальноновизнаними критеріями – терапія вважалася ефективною за умови досягнення цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) протягом доби, відсутності побічних реакцій препаратів та погіршення суб'єктивного статусу пацієнта.

## Методи дослідження

1. З метою контролю рівня АТ здійснювали вимірювання офісного і домашнього АТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ.

2. Для оцінки структурно-функціонального стану ЛШ проводили трансторакальну ехокардіографію в М-, В- і Д-режимах з визначенням стандартних показників. ІММЛШ визначали в г/м<sup>2</sup> за формулою Ren Convention, діастолічну дисфункцію ЛШ (ДДЛШ) і характер структурно-геометричного ремоделювання – згідно із сучасними рекомендаціями.

3. З метою оцінки структурно-функціонального стану судин проводили ехографію сонних артерій за допомогою методу кольорового дуплексного ультразвукового сканування з визначенням стандартних показників.

4. Для оцінки функціонального стану нирок визначали наявність та рівень протеїнурії і мікроальбумінурії у мг/добу, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Кокрофта-Гауфта.

Методи статистичного аналізу. Статистичну обробку результатів дослідження

проведено з використанням програми Stat-Soft «Statistica» v. 10 згідно з рекомендаціями. Якісні показники представлено як абсолютні значення і відсотки (%), кількісні – як середнє значення ± математична похибка середнього або медіана (інтерквартильний розмах). Порівняння величин показників до та після лікування здійснювали за непараметричним W-критерієм Вілкосона та критерієм  $\chi^2$  для зв'язаних вибірок. Для визначення незалежних предикторів кардіо-, вазо- та ренопротекторного ефектів було застосовано множинну покрокову лінійну регресію (Multiple Regression).

## Оцінка антигіпертензивної ефективності і фармакологічної безпеки комбінацій валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 міс лікування

До проведеного аналізу включили 1441 пацієнта з ГХ II стадії. Серед них чоловіки становили 54,4% (n=784), жінки – 45,6% (n=757) відповідно. Вік обстежених коливався від 30 до 78 років і в середньому становив 56,1±0,1 року (медіана віку – 55, інтерквартильний розмах – 51 і 65). Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 2.

Аналіз антигіпертензивної ефективності проведеного лікування свідчив, що застосування валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 міс виявилось ефективним у 70,2% (1012 із 1441) пацієнтів. Термін досягнення цільового рівня

Таблиця 1. Дизайн дослідження

1-й етап (стартове лікування)	
Валсартан (Вазар, Actavis) у дозі 80 або 160 мг/добу	Початкова доза препарату визначалася індивідуально з урахуванням вихідного рівня АТ. Оцінку ефективності препарату проводили не раніше, ніж через 10 днів лікування
2-й етап (переходили у разі неефективності 1-го етапу)	
Комбінація валсартану з ГХТ (Вазар Н, Actavis) 80/12,5 або 160/12,5 мг відповідно або збільшення дози валсартану до 160 або 320 мг/добу	Вибір між монотерапією валсартаном або його фіксованою комбінацією з ГХТ здійснювався на розсуд лікаря. Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування
3-й етап (переходили у разі неефективності 2-го етапу)	
Фіксована комбінація максимальної дози валсартану з ГХТ 320/12,5 мг або 320/25 мг/добу	Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування
4-й етап (переходили у разі неефективності 3-го етапу)	
Додавали S(-)-амлодипін (Азолекс, Actavis) у дозі 2,5-5 мг/добу	Оцінка ефективності не раніше 10-го дня лікування
5-й етап (переходили у разі неефективності 4-го етапу)	
Додавали α-адреноблокатор	У разі неефективності пацієнта виключали з дослідження

АТ коливався від 6 до 32 і в середньому становив 14,8±1,1 дня. У 27,9% (402 із 1441) хворих для досягнення цільового рівня АТ виникла необхідність у додатковому застосуванні S(-)-амлодипіну та α-адреноблокаторів. У 2,2% (31 із 1441) пацієнтів валсартан було відмінено внаслідок розвитку стійких і незворотних побічних реакцій.

У 38,6% (391 із 1012) хворих позитивний антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі монотерапії валсартаном у дозі 80-320 мг/добу, тоді як у 61,4% (621 із 1012) – при застосуванні фіксованих комбінацій валсартану з ГХТ у дозах 80/12,5-320/12,5 або 320/25 мг/добу.

Оцінка характеру змін рівня офісного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з ГХТ (рис. 1) показала, що рівень систолічного АТ знизився на 1-му місяці на 21%, на 2-му – на 28% і на 3-му – на 32% порівняно з вихідною величиною (p<0,05). У свою чергу рівень діастолічного АТ знижувався дещо меншою мірою: на 1-му місяці – на 18%, на 2-му – на 22% і на 3-му – на 24% відповідно (p<0,05). Крім того, динаміка систолічного АТ на 3-му місяці істотно перевищила таку на 1-му місяці лікування (p<0,05), що продемонструвало певну залежність антигіпертензивної ефективності валсартану від тривалості його застосування й було описано нами як феномен «потенціалізації антигіпертензивного ефекту». Натомість саме цим фармакологічним феноменом можна пояснити відсутність «відходження від клінічного ефекту» на тлі тривалого прийому

Таблиця 2. Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=1441)
АГ I ступеня	379 (26,3%)
АГ II ступеня	926 (64,3%)
АГ III ступеня	136 (9,4%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	538 (37,3%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	687 (47,7%)
Куріння	619 (43,0%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	743 (51,6%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	114 (7,9%)
ЦД	223 (15,5%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	648 (45,0%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	821 (57,0%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	358 (24,8%)
Високий ССР	765 (53,1%)
Дуже високий ССР	318 (22,1%)
Примітки (тут і в наступних таблицях): ХСН – хронічна серцева недостатність, ФК – функціональний клас; ССР – серцево-судинний ризик; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – тригліцериди, ЦД – цукровий діабет.	

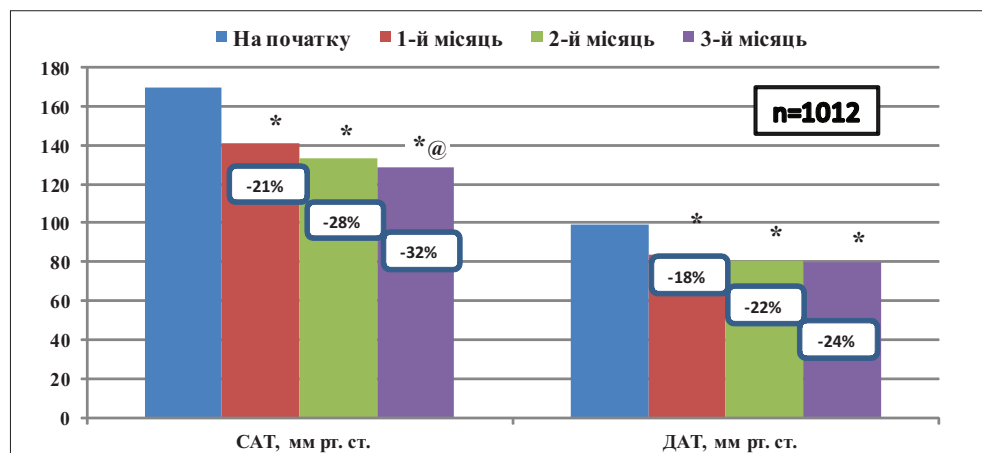


Рис. 1. Динаміка рівня офісного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з ГХТ

\* достовірність змін показників АТ порівняно з вихідною величиною;  
@ достовірність змін показників АТ порівняно з показником за 1-й місяць за критерієм Вілкосона (p<0,05).

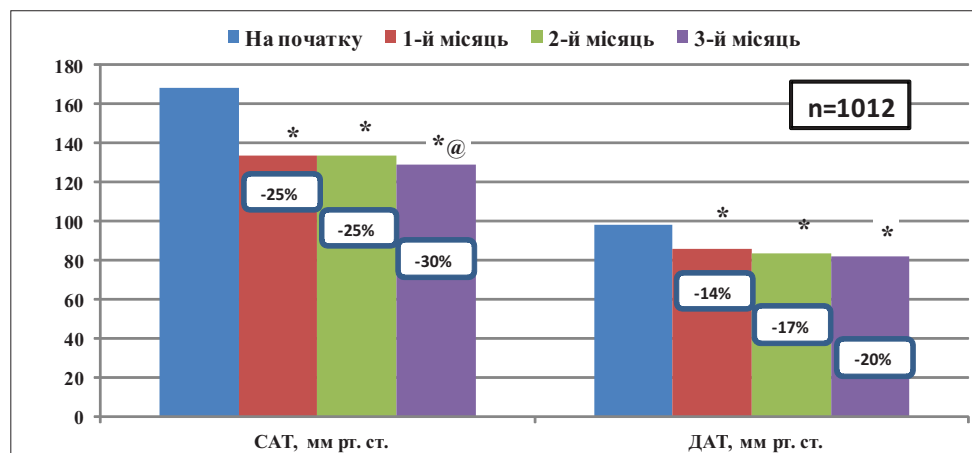


Рис. 2. Динаміка рівня амбулаторного АТ на тлі лікування валсартаном та його фіксованими комбінаціями з ГХТ

Примітка: показники домашнього АТ були представлені як медіани, розраховані за результатами чотирьох вимірювань (о 8, 12, 18 і 22 год) протягом 2 днів до запланованого візиту (при вихідному дослідженні визначення АТ проводили на безмедикаментозному фоні).  
\* достовірність змін показників АТ порівняно з вихідною величиною;  
@ достовірність змін показників АТ порівняно з показником за 1-й місяць за критерієм Вілкосона (p<0,05).

БРА II, що принципово відрізняє ці препарати від інших класів АГП. Так, результати дослідження J. Wogel і співавт. (2003) за участю понад 140 тис. пацієнтів свідчать про значно більшу частку хворих, які продовжували антигіпертензивну терапію валсартаном упродовж одного року, порівняно з пацієнтами, які приймали лізиноприл і амлодіпін.

У ході проведеного дослідження побічні реакції на тлі застосування валсартану було зареєстровано у 3,2% (46 із 1441) випадків. Серед побічних ефектів валсартану в 11 (23,9%) хворих спостерігався ангіоневротичний набряк слизових оболонок носа й гортані (клінічно проявлявся відчуттям закладеності носа та гортані), у 9 (19,6%) – сухий кашель, в 11 (23,9%) – алергічні реакції (шкірний висип і свербіж) та у 15 (32,6%) – різні диспепсичні розлади (дискомфорт в епігастральній ділянці, печія, діарея). 71,7% (33 із 46) цих пацієнтів приймали валсартан у дозі 320 мг/добу і 28,3% (12 із 46) – 160 мг/добу. Зменшення дози препарату удвічі у 32,6% (15 із 46) хворих сприяло повному зникненню побічних реакцій. Водночас у 67,4% (31 із 46) пацієнтів зменшення дози не супроводжувалося усуненням побічних реакцій, що стало причиною відміни валсартану. Таким чином, результати проведеного дослідження свідчили, що розвиток побічних ефектів валсартану, які потребували відміни препарату, спостерігався лише у 2,2% (31 із 1441) випадків.

Досить принциповою і важливою у практичному аспекті є доведена більшістю клінічних досліджень метаболічна нейтральність валсартану, що характеризується насамперед відсутністю негативного

впливу на ліпідний, вуглеводний і пуриновий обмін при тривалому використанні, у тому числі у пацієнтів похилого та старечого віку. Безперечно, як позитивний ефект валсартану слід розглядати можливість покращувати статеву функцію і підвищувати якість життя чоловіків з АГ, тоді як частота сексуальних розладів, пов'язаних із застосуванням різних АГП, досягає 86%.

У свою чергу результати дослідження Val-Syst підтверджують факт суттєвого впливу валсартану на рівень систолічного АТ і демонструють високу клінічну ефективність препарату у хворих з ізольованою АГ. При цьому антигіпертензивна ефективність валсартану не поступалася такій амлодіпину при істотно меншій (в 1,5 раза) частоті побічних реакцій. Останній факт дає підстави розглядати валсартан як препарат вибору у пацієнтів похилого та старечого віку з ізольованою систолічною АГ.

Важливою особливістю антигіпертензивного ефекту валсартану є чітка дозозалежність, відсутність феномена «першої дози» і «відміни», збереження добового фізіологічного ритму АТ, що має принципове значення при лікуванні активних і працездатних пацієнтів.

#### Оцінка кардіопротекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 3 і 6 міс лікування

До аналізу включено 148 пацієнтів з ГХ II стадії, які увійшли до вищевказаного дослідження і у яких антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 55,4% (n=82), жінки – 44,6% (n=66) відповідно. Вік обстежених хворих коливався від 34 до 78 років і в середньому становив 58,3±0,2 року (медіана віку – 58, інтерквартильний розмах – 50 і 67). Клінічну характеристику обстежених наведено в таблиці 3.

Кардіопротекторний ефект валсартану оцінювали за динамікою показників структурно-функціонального стану міокарда і характером регресу гіпертрофії ЛШ. Останній визначали за динамікою ІММЛШ у відсотках за формулою: динаміка

Таблиця 4. Динаміка структурно-функціонального стану ЛШ на тлі застосування валсартану та комбінацій валсартану з ГХТ упродовж 3 і 6 міс лікування (n=148)

ЕхоКГ-параметри	Вихідні дані	Через 3 міс	Через 6 міс	Рв-3	Рв-6	Р3-6
КДР, 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, 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/м <sup>2</sup>	147 (139; 158)	138 (127; 144) (-6,1%)	132 (126; 143) (-10,2%)	0,011	0,0007	0,024
V <sub>a</sub> /V <sub>o</sub>	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  
1. У дужках наведено медіани динаміки показників у %, де динаміка = (вихідна величина – величина за 3-й/6-й місяць) / величина за 3-й/6-й місяць × 100%.  
2. Рв-3 – позначає достовірність різниці результатів за 3-й місяць лікування порівняно з вихідною величиною, Рв-6 – за 6-й місяць і Р3-6 – за 3-й місяць порівняно з 6-м місяцем лікування.  
3. Достовірність різниці показників розрахована за критерієм Вілкосона і за критерієм  $\chi^2$  для зв'язаних вибірок.

ІММЛШ = [(ІММЛШ після лікування – ІММЛШ вихідна величина) / ІММЛШ вихідна величина] × 100% через 3 і 6 міс лікування. Крім того, з огляду на неоднозначність змін ІММЛШ на тлі лікування нами були виділено 4 градусаї динаміки ІММЛШ: перша – зменшення ІММЛШ >20% від вихідної величини (розглядали як переконливий антиремоделюючий ефект); друга – від 20 до 10% (помірний антиремоделюючий ефект); третя – <10% (слабкий антиремоделюючий ефект) і четверта – відсутність змін або збільшення ІММЛШ у динаміці (відсутність антиремоделюючого ефекту). Подібний принцип оцінки змін ІММЛШ на тлі антигіпертензивного лікування наведено й обґрунтовано нами в більш ранніх публікаціях.

Проведений аналіз ЕхоКГ-даних свідчив (табл. 4) про суттєве зменшення розміру лівого передсердя (ЛП) на 4,9% (p=0,037), ІММЛШ – на 6,1% (p=0,011), частоти випадків ДДЛШ – на 10,1% (p=0,017) та збільшення співвідношення V<sub>a</sub>/V<sub>o</sub> на 9,2% (p=0,002) порівняно з вихідною величиною упродовж 3 міс спостереження. На підставі отриманих даних можна було зробити висновок, що застосування валсартану та його

комбінацій з ГХТ уже на ранніх етапах лікування супроводжується позитивним гемодинамічним і антиремоделюючим ефектами. Останній реалізується насамперед за рахунок зменшення кінцево-діастолічного розміру ЛШ (на 1,9%, p=0,14) за відсутності будь-якої динаміки з боку товщини його стінок (ТЗСЛШд і ТМШПд).

З іншого боку, заслуговує на увагу той факт, що в якості ранніх гемодинамічних ефектів валсартану слід було розглядати покращення саме релаксаційної здатності міокарда. Останнє в 11,4% (15 із 132) випадків сприяло нормалізації порушеної діастолічної функції ЛШ. Відсутність суттєвої динаміки величини фракції викиду – ФВ (+1,7%, p=0,23) свідчила про відсутність позитивних змін з боку скоротливої функції ЛШ.

У свою чергу динаміка ЕхоКГ-показників упродовж 6 міс лікування демонструвала більш істотні зміни з боку структурно-функціонального стану ЛШ, що характеризувалося статистично значущим зменшенням кінцево-систолического розміру на 5,9% (p=0,019), розміру ЛП на 9,8% (p=0,0008), ТЗСЛШд на 5,1% (p=0,013), ВТМ на 4,3% (p=0,019), ІММЛШ на 10,2% (p=0,0007) та збільшенням співвідношення V<sub>a</sub>/V<sub>o</sub> на 11,8% (p=0,0006) і ФВ на 5,1% (p=0,013) порівняно з вихідною величиною. Отримані нами дані свідчать, що 6-місячна терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ супроводжується більш потужним гемодинамічним ефектом, який реалізувався як за рахунок поліпшення релаксації, так і завдяки покращенню скоротливої здатності міокарда ЛШ.

Аналіз динаміки структурно-геометричного ремоделювання ЛШ демонструє, що 6-місячна терапія валсартаном та його комбінаціями з ГХТ (рис. 3) сприяло суттєвому зростанню частоти випадків з нормальною геометрією ЛШ (від 0 до 10,3%, p=0,0002). Останнє, безперечно, було зумовлено специфікою включених до цієї розробки пацієнтів. Варто зазначити, що групу хворих з «нормалізацією» геометрії ЛШ становили пацієнти, у яких на початку дослідження

Таблиця 3. Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=148)
АГ I ступеня	33 (22,3%)
АГ II ступеня	101 (68,2%)
АГ III ступеня	14 (9,5%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	61 (41,2%)
Пульсовий АТ >60 мм рт. ст.	67 (45,3%)
Куріння	57 (38,5%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	79 (53,4%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	11 (7,4%)
ЦД	23 (15,5%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і 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%)

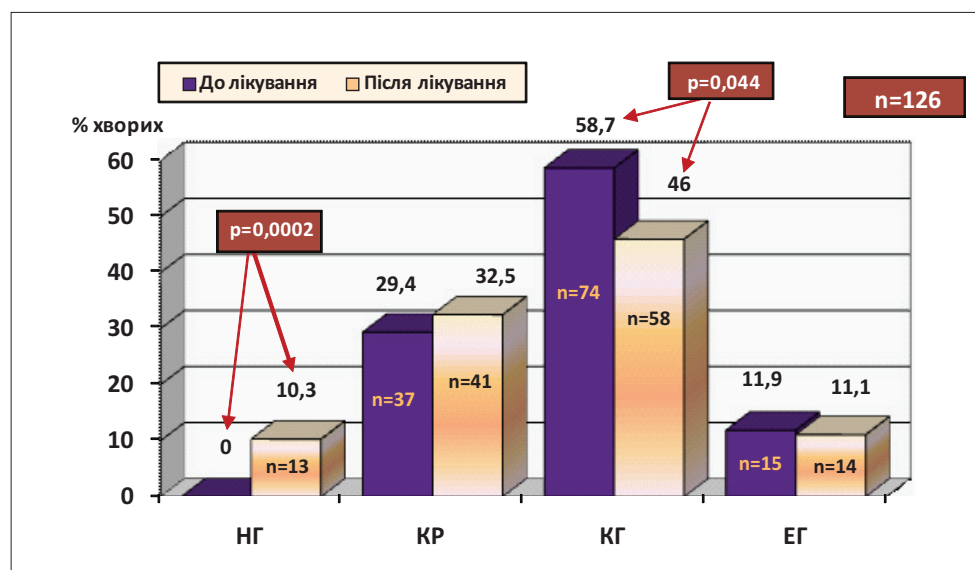


Рис. 3. Динаміка структурно-геометричного ремоделювання ЛШ упродовж 6-місячного лікування валсартаном та його комбінаціями з ГХТ

Примітка. Достовірність різниці відсотків до та після лікування при кожній структурно-геометричній моделі розраховано за критерієм  $\chi^2$ .

Продовження на стор. 54.

В.П. Іванов, д.м.н., професор кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

## Можливості використання валсартану при артеріальній гіпертензії в амбулаторній практиці: реалії створення в ракурсі українського популяційного дослідження 2010-2013 років

Продовження. Початок на стор. 52.

реестрували концентричне ремоделювання (10 із 37 хворих) та ексцентричну гіпертрофію ЛШ (3 із 15 пацієнтів). Отже, отримані дані свідчили, що у 27% хворих із концентричним ремоделюванням і у 20% – з ексцентричною гіпертрофією ЛШ на тлі 6-місячної терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ спостерігається зворотний регрес структурного ремоделювання ЛШ і «нормалізація» його геометрії.

Крім того, 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 пацієнтів) реєстрували частковий регрес гіпертрофії з переходом її в концентричне ремоделювання ЛШ.

У свою чергу аналіз змін ІММЛШ протягом 3 і 6 міс лікування продемонстрував досить неоднозначну динаміку показника. Так, упродовж 3 міс лікування медіана динаміки ІММЛШ становила -6,0% при мінімальному значенні -29,3% і максимальному +16,2%. Натомість протягом 6-місячної терапії зміни ІММЛШ були більш суттєвими – медіана динаміки показника становила -10,0% при мінімальному значенні -39,3% і максимальному +19,4%. З огляду на ці дані ми вважали за доцільне здійснити аналіз динаміки ІММЛШ за різними градаціями.

3-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ у 58,1% (86 із 148) хворих супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому в 6 (4,1%) випадках зменшення ІММЛШ мало переконливий характер (зниження цього показника становило >20%), у 23 (15,6%) – помірний (від 20 до 10%) і у 57 (38,8%) було мінімальним і становило <10% від вихідної величини. Слід зазначити, що майже в половині (41,5%) обстежених на тлі позитивного антигіпертензивного ефекту валсартану і його комбінацій з ГХТ спостерігали відсутність змін або зростання ІММЛШ в динаміці.

Дещо по-іншому виглядала ситуація на 6-му місяці лікування. Так, аналіз результатів свідчив, що 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ уже у 73,6% (109 із 148) випадків супроводжувалася зменшенням ІММЛШ. При цьому у 27 (18,2%) хворих визначали зменшення ІММЛШ >20%, у 46 (24,3%) ці зміни коливалися в межах від 20 до 10% і у 36 (24,3%) були мінімальними і становили <10% від вихідної величини. Безперечний інтерес викликав той факт, що у 39 (26,4%) хворих на 6-му місяці лікування за наявності позитивного антигіпертензивного ефекту і при досягненні цільового рівня АТ спостерігали відсутність змін або зростання величини ІММЛШ в динаміці.

Порівняння результатів за 3-й і 6-й місяці лікування демонструвало, що більш тривала терапія валсартаном і його комбінаціями супроводжувалася суттєвим збільшенням частоти випадків з переконливим (18,2 проти 4,1%,  $p=0,0001$ ) і помірним (31,1 проти 15,6%,  $p=0,002$ ) та зменшенням – з мінімальним (24,3 проти 38,8%,  $p=0,009$ ) і відсутнім антиремоделюючим ефектом (26,4 проти 41,5%,  $p=0,007$ ).

Таким чином, отримані нами дані свідчили, що антиремоделюючий ефект сартанів не пов'язаний лише з антигіпертензивним потенціалом препаратів і їх впливом на рівень АТ.

Відсутність реверсії гіпертрофії ЛШ упродовж 6 міс лікування, на наш погляд, пов'язана з певними морфоструктурними особливостями формування гіпертрофії і різним співвідношенням міокардіального та інтерстиціального компонентів у її структурі.

Слід зауважити, що результати деяких метааналізів надають підстави розглядати БРА II як клас АГП з найбільш переконливим антиремоделюючим ефектом. Високу антиремоделюючу ефективність валсартану доведено низькою досліджень. Крім того, результати досліджень VALIANT і ValHeFT демонструють високу клінічну ефективність використання препарату в лікуванні хворих з дисфункцією ЛШ і ХСН II-IV ФК.

Наявність у валсартану кардіопротекторних властивостей підтверджується також здатністю препарату зменшувати ризик розвитку нових випадків фібриляції передсердь у хворих з АГ і ХСН (дослідження VALUE і Val-HeFT). Антиаритмічну ефективність валсартану пов'язують насамперед з його антиремоделюючою, гемодинамічною і нейрогуморальною дією.

З огляду на відсутність у третини пацієнтів зменшення ІММЛШ упродовж 6 міс лікування було проведено багатфакторний аналіз, спрямований на виявлення предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану. Результати аналізу (табл. 5) демонстрували, що в якості незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану слід було розглядати:

- вихідний ІММЛШ ( $BETA=0,767$ ;  $p=0,00000$ );
- величину окружності талії пацієнта у см ( $BETA=0,259$ ;  $p=0,002$ );
- варіабельність діастолічного АТ протягом доби (ВДАТ) у мм рт. ст., яка визначалася при амбулаторному контролі АТ ( $BETA=0,162$ ;  $p=0,011$ );
- ФК ХСН за NYHA в балах ( $BETA=0,129$ ;  $p=0,023$ ), де I бал – I ФК, 2 бали – II ФК і 3 бали – III ФК ХСН за NYHA;
- добову дозу валсартану (ДВ) у мг ( $BETA=0,584$ ;  $p=0,0001$ ).

Отримані дані підтверджують, що суттєвої реверсії гіпертрофії ЛШ (переконливий антиремоделюючий ефект) на тлі застосування валсартану слід було очікувати у разі значного збільшення вихідного ІММЛШ

і наявності абдомінального ожиріння, значної варіабельності діастолічного АТ, наявності високого ФК ХСН та використання високих добових доз валсартану. При цьому максимальний вплив на регрес гіпертрофії ЛШ мали 2 предиктори: вихідний ІММЛШ  $\geq 132$  г/м<sup>2</sup> (сила впливу 40,3%) і величина добової дози валсартану  $\geq 160$  мг/добу (30,7%). Дещо менший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ мала величина окружності талії  $\geq 102$  см для чоловіків і  $\geq 94$  см для жінок (13,6%), яка визначала наявність у хворого абдомінального ожиріння.

### Оцінка вазопропекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 6 міс лікування

До наведеного фрагмента включено 126 пацієнтів з ГХ II стадії, які увійшли до вищенаведеного дослідження і у яких антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 54,8% (n=69), жінки – 45,2% (n=57) відповідно. Вік обстежених хворих становив  $58,5 \pm 0,3$  року (медіана віку – 58, інтерквартильний розмах – 50 і 67). Клінічну

характеристику обстежених наведено в таблиці 6.

Вазопропекторну ефективність валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ оцінювали за динамікою показників структурно-функціонального стану сонних артерій і характером змін величини ТІМ упродовж 6 міс лікування. За змінами останньої було виділено 4 градації: перша – зменшення ТІМ >10% від початкової величини (переконливий регрес структурного ремоделювання сонних артерій); друга – <10% (помірний регрес); третя – відсутність змін або збільшення ТІМ до 10% і четверта – збільшення ТІМ >10% від початкової величини.

Результати аналізу динаміки показників структурно-функціонального стану сонних артерій (табл. 7) свідчили, що протягом 6 міс лікування спостерігалось суттєве ( $p<0,05$ ) зменшення RI на 2,1%, PI на 5,0%, V на 11,0% і VTCA на 3,2% та збільшення D на 4,1%. Ці зміни супроводжувалися тенденцією до зменшення ( $p>0,05$ ) ТІМ сонних артерій на 0,7%. Отримані нами дані підтверджують, що на тлі 6-місячної терапії валсартаном і його комбінаціями з ГХТ спостерігаються інструментальні ознаки зменшення судинного опору та жорсткості сонних артерій. При цьому зменшення величини відносної товщини сонних артерій (VTCA), яка розраховувалася як  $VTCA=2 \times TИМ/D$ , демонструвало, що використання валсартану і його комбінацій супроводжується тенденцією до зменшення ТІМ щодо діаметра сонних артерій (D).

Таблиця 6. Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=126)
АГ I ступеня	27 (21,4%)
АГ II ступеня	91 (72,2%)
АГ III ступеня	8 (6,3%)
I ФК ХСН	22 (17,5%)
II ФК ХСН	90 (71,4%)
III ФК ХСН	14 (11,1%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	53 (42,1%)
Пулсовий АТ >60 мм рт. ст.	59 (46,8%)
Куріння	49 (38,9%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	71 (56,3%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	10 (7,9%)
ЦД	20 (15,9%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	69 (54,8%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	78 (61,8%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	19 (15,1%)
Високий ССР	73 (57,9%)
Дуже високий ССР	34 (27,0%)

Таблиця 8. Клінічна характеристика обстежених хворих

Клінічна характеристика	Обстежені хворі (n=39)
АГ I ступеня	9 (23,1%)
АГ II ступеня	28 (71,8%)
АГ III ступеня	2 (5,1%)
I ФК ХСН	12 (30,8%)
II ФК ХСН	23 (59,0%)
III ФК ХСН	4 (10,2%)
Основні фактори ризику (ESC, 2007)	
Вік (у чоловіків >55; у жінок >65 років)	19 (48,7%)
Пулсовий АТ >60 мм рт. ст.	19 (48,7%)
Куріння	14 (35,9%)
Дисліпідемія (ЗХС >4,5 ммоль/л або ХС ЛПНЩ >2,5 ммоль/л або ТГ >1,7 ммоль/л)	20 (51,3%)
Глюкоза натще 5,6-6,1 ммоль/л	3 (7,7%)
ЦД	5 (12,8%)
Окружність талії (у чоловіків >94 і у жінок >80 см)	17 (43,6%)
Обтяжена серцево-судинна спадковість	21 (53,8%)
Ризик серцево-судинних ускладнень (ESC, 2007)	
Середній ССР	6 (15,4%)
Високий ССР	23 (59,0%)
Дуже високий ССР	10 (25,6%)

Таблиця 5. Характеристика незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану (результати множинної покрокової лінійної регресії)

Незалежні предиктори	BETA	p-level	Сила впливу, %	«Критичні» величини
ІММЛШ у г/м <sup>2</sup>	0,767	0,00000	40,3	132 г/м <sup>2</sup>
Окружність талії в см	0,259	0,002	13,6	94 см для жінок 102 см для чоловіків
ВДАТ у мм рт. ст.	0,162	0,011	8,5	6 мм рт. ст.
ФК у балах	0,129	0,023	6,8	2 бали
ДВ у мг	0,584	0,0001	30,7	160 мг/добу

Примітки

1. [ут і в наступних таблицях]: ефективність проведеного аналізу – коефіцієнт множинної регресії (RI) = 0,71; фактичний критерій Фішера (F) = 38,61 при належному рівні (df) 5,92,  $p<0,0000$ ; std. error of estimate = 0,537.

2. У якості вихідного параметра аналізу було взято характер динаміки ІММЛШ упродовж 6 міс у балах, де 0 балів – відсутність змін або збільшення ІММЛШ у динаміці, 1 – зменшення ІММЛШ &lt;10%, 2 – від 20 до 10% і 3 бали – &gt;20% від вихідної величини.

3. [ут і в наступних таблицях]: «критичні» величини для окремих незалежних предикторів розраховували за допомогою рівня прості регресії:  $VP = A + k \cdot NP$ , де VP – вихідний параметр, A – вільний коефіцієнт регресійного рівняння, k – коефіцієнт і NP – незалежний предиктор. При цьому NP розраховані для VP 2 бали.

Таблиця 7. Динаміка показників структурно-функціонального стану сонних артерій упродовж 6 міс лікування валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ

Показники	Вихідна величина	Через 6 міс	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*
VTCA	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

1. ТІМ – товщина інтима-медіа; D – діаметр сонної артерії; VTCA – відносна товщина сонної артерії, де  $VTCA = 2 \cdot TИМ/D$ ; V – швидкість кровотоку в сонній артерії; RI – індекс резистентності; PI – пулсовий індекс.2. Динаміку показників розраховано за формулою, де динаміка показника = [(вихідне значення – значення після лікування) / значення після лікування]  $\times 100\%$ .\*достовірність ( $p<0,05$ ) різниці показників до та після лікування, розраховано за критерієм Вілкоксона.

Аналіз змін ТІМ сонних артерій упродовж 6-місячного курсу лікування свідчив, що медіана динаміки ТІМ становила загалом -0,7% при мінімальному значенні показника -25,8% і максимальному +23,0%. Натомість згідно з результатами аналізу динаміки ТІМ за виділеними градаціями у 36 (28,6%) хворих протягом 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 нами дані свідчать, що у 65,1% пацієнтів із ГХ ІІ стадії застосування валсартану і його комбінацій з ГХТ упродовж 6 місяців сприяє регресу структурного ремоделювання сонних артерій, тоді як у понад третини (34,9%) цих хворих, незважаючи на позитивний антигіпертензивний ефект, реєструють прогресування структурного ремоделювання сонних артерій і збільшення ТІМ.

З метою оцінки впливу різних клініко-інструментальних чинників на характер регресу структурного ремоделювання сонних артерій та виділення незалежних предикторів проведено лінійний покроковий регресійний аналіз. Результати аналізу свідчили, що в якості незалежних предикторів вазопротекторного ефекту валсартану слід було розглядати три основні чинники:

- 1) величину вихідної ТІМ у мм (BETA=0,642; p<0,0001);
- 2) швидкість кровообігу в сонній артерії (V<sub>ca</sub>) у м/с (BETA=0,312; p=0,004);
- 3) добову дозу валсартану (ДВ) у мг (BETA=0,216; p=0,012).

Останнє демонструвало, що суттєвого вазопротекторного ефекту валсартану варто було очікувати насамперед у пацієнтів із тяжким структурним ремоделюванням судин і ТІМ >1,1 мм (сила впливу чинника – 38,2%), високою жорсткістю судин і V<sub>ca</sub> >0,87 м/с (21,6%) та у разі застосування препарату в дозах >160 мг/добу (18,4%). Отримані дані певним чином підтверджують думку про те, що органопротекторні і прогностичні ефекти блокаторів РААС більшою мірою проявляються саме у пацієнтів із більш тяжкими структурними змінами в органах-мішенях.

#### Оцінка ренопротекторної ефективності валсартану і його фіксованих комбінацій з ГХТ упродовж 6 місяців лікування

До наведеного фрагмента включено 39 пацієнтів з ГХ ІІ стадії, які увійшли до вищенаведеного дослідження і у яких

антигіпертензивний ефект був досягнутий на тлі застосування валсартану або його фіксованої комбінації з ГХТ. Серед них чоловіки становили 41,0% (n=16), жінки – 59,0% (n=23) відповідно (p=0,11). Вік обстежених хворих коливався від 37 до 76 років і в середньому становив 56,1±0,8 року (медіана віку – 56, інтерквартильний розмах – 49 і 65). Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 8.

Характер ренопротекторного ефекту валсартану та його фіксованих комбінацій з ГХТ оцінювали за впливом препаратів на низку показників, які характеризують функціональний стан нирок.

**1. Рівень протеїнурії.** Слід зауважити, що при вихідному дослідженні персистуючу протеїнурію (рівень білка в добовій сечі ≥300 мг) спостерігали у 7 (17,9%) хворих.

**2. Рівень мікроальбумінурії.** При вихідному дослідженні мікроальбумінурію (рівень альбуміну сечі від 30 до 299 мг/добу) визначали у 16 (41,0%) обстежених пацієнтів.

#### 3. ШКФ.

Динаміку показників упродовж 6 місяців лікування оцінювали в балах за методикою, наведеною в таблиці 9, що надавало можливість розраховувати сумарний ренопротекторний бал і визначати силу ренопротекторного ефекту валсартану. Межі динаміки рівня мікроальбумінурії і величини ШКФ, які взяті для розрахунку балів, розраховані як медіана динаміки показника загалом по групі (n=39) протягом 6 місяців лікування.

Результати проведеного аналізу свідчать, що негативну динаміку протеїнурії (відображено як -2 бали) упродовж 6 місяців лікування зареєстровано лише у 2 (5,1%) випадках. Це в одного із двох хворих характеризувалося появою персистуючої протеїнурії (виявлена вперше) і ще в одному випадку – збільшенням рівня протеїнурії протягом 6 місяців спостереження (з 380 до 562 мг/добу). В інших 6 (15,4%) пацієнтів на тлі лікування спостерігали позитивну динаміку показника (відображено як 2 бали), яка характеризувалася зменшенням рівня протеїнурії, а у 3 із 6 (50,0%) хворих – переходом протеїнурії в мікроальбумінурію. Загалом по групі реєстрували суттєве зниження рівня протеїнурії на 46,5% (486 проти 712 мг/добу, p=0,047). При цьому середній бал, який характеризував динаміку показника, становив 1,00±0,23, що підтверджувало факт позитивного антипротеїнемічного ефекту проведеного лікування.

Аналіз динаміки мікроальбумінурії продемонстрував, що негативну динаміку показника (відображено як -2 бали) спостерігали лише у 1 (2,6%) пацієнта, що характеризувалося збільшенням рівня мікроальбумінурії упродовж 6 місяців лікування (78 проти 52 мг/добу).

У свою чергу у 25 (64,1%) хворих реєстрували помірне зменшення рівня мікроальбумінурії (<30% від вихідної величини) та збереження рівня нормоальбумінурії протягом 6 місяців (1 бал). У 5 (12,8%) пацієнтів спостерігали значне зниження рівня мікроальбумінурії (≥30% від вихідної величини) (відображено як 2 бали) і у 8 (20,5%) – перехід мікро- в нормоальбумінурію (відображено як 3 бали). Загалом по групі реєстрували суттєве зменшення рівня мікроальбумінурії (85 проти 137 мг/добу, p=0,023). При цьому величина бала, який характеризував динаміку мікроальбумінурії, становила в середньому 1,45±0,12.

Аналіз розподілу балів, які характеризували динаміку ШКФ упродовж 6 місяців лікування, свідчив, що розрахований бал коливався в межах від -3 до 3 і в середньому становив 1,90±0,10, при достовірному збільшенні величини ШКФ на 25,0% (90 проти 72 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, p<0,0001).

У 35 (89,7%) обстежених на тлі лікування визначали збільшення величини ШКФ (відображено як 2 при збільшенні величини ШКФ <10% і як 3 бали при збільшенні величини ШКФ ≥10% від вихідної величини). Натомість у 4 (10,3%) хворих, незважаючи на проведене лікування, реєстрували погіршення функціонального стану нирок і зменшення ШКФ порівняно з вихідною величиною. Отримані дані підтверджують, що навіть адекватна антигіпертензивна терапія і досягнення цільового рівня АТ не гарантують позитивного впливу на функціональний стан нирок.

Безперечно, найбільший інтерес викликав аналіз розподілу сумарного ренопротекторного бала, який розраховували при сумаші балів оцінки трьох вищенаведених показників (табл. 9). Проведений аналіз продемонстрував, що величина розрахованого сумарного бала коливалася в межах від -5 до 8. Останнє давало підстави для виділення трьох градацій характеру ренопротекторного ефекту: перша – величина сумарного бала від -5 до 0, відсутність позитивного ренопротекторного ефекту; друга – від 1 до 4 балів, помірний ренопротекторний ефект і третя – від 5 до 8 балів, переконливий (потужний) ренопротекторний ефект. Наведені дані свідчать, що позитивний ренопротекторний ефект у ході лікування було визначено у 31 (79,5%) хворого. Із них у 19 (48,7%) пацієнтів він мав переконливий і у 12 (30,8%) – помірний характер. Натомість у 6 (15,4%) хворих не спостерігали позитивної ренопротекції, незважаючи на досягнення цільового рівня АТ. У середньому сумарний бал ренопротекторного ефекту становив 4,43±0,32.

Для оцінки ефективності різних клініко-інструментальних показників у прогнозуванні характеру ренопротекторного ефекту валсартану було використано множинну лінійну покрокову регресію. У ході аналізу було виявлено (табл. 10), що в якості незалежних предикторів ренопротекторного ефекту валсартану слід було розглядати:

- ступінь АГ, яка визначалася на момент включення хворих у дослідження (BETA=0,51; p=0,0007);
- величину індексу маси тіла (ІМТ) у кг/м<sup>2</sup> (BETA=-0,38; p=0,004);
- характер динаміки розміру ЛП упродовж 6 місяців лікування у % (BETA=0,23; p=0,012);
- наявність персистуючої протеїнурії при вихідному дослідженні (BETA=-0,15; p=0,045);
- наявність супутнього ЦД (BETA=-0,20; p=0,021).

Згідно з отриманими даними два чинники мали зворотний зв'язок з величиною сумарного ренопротекторного бала – наявність вихідної протеїнурії і супутнього ЦД, тоді як інші – прямий. З огляду на це слід було вважати, що високий ступінь АГ (>1), яка визначалася при включенні хворих у дослідження, збільшення ІМТ (>30 кг/м<sup>2</sup>) і позитивна динаміка з боку ЛП на тлі лікування (зменшення >6% від вихідної величини) сприяють реалізації ренопротекторного ефекту валсартану. Привертає увагу той

факт, що нефропротекторна ефективність валсартану значно зростає у пацієнтів із супутнім ожирінням (ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), що дає підстави розглядати валсартан у якості препарату вибору у цієї категорії хворих.

Результати проведеного аналізу свідчать, що максимальний вплив на величину сумарного ренопротекторного ефекту мали ступінь АГ (вплив показника на вихідний параметр – 35%) і ІМТ (26%). Отже, отримані дані підтверджують, що ефективну нефропротекцію валсартану слід очікувати насамперед за наявності надмірної ваги або ожиріння та вихідного високого рівня АТ і неконтрольованого перебігу АГ.

Так, у дослідженнях MARVAL, SMART продемонстровано переваги валсартану над амлодипіном у зниженні рівня мікроальбумінурії у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу упродовж 6 місяців лікування за співставної антигіпертензивної ефективності препаратів. При цьому дослідники переконують, що зниження рівня мікроальбумінурії реєструють на тлі прийому низьких доз валсартану (80 мг/добу) і з перших тижнів лікування, що може свідчити про наявність прямого ренопротекторного ефекту препарату. Останній факт підтверджується також позитивним впливом валсартану на функціональний стан нирок у пацієнтів із нормальним рівнем АТ.

#### Висновки

**1. Застосування валсартану (Вазар, Actavis) у дозі 80-320 мг або його фіксованих комбінацій з ГХТ (Вазар Н, Actavis) у дозі 80/12,5-320/25 мг/добу ефективно у 70,2% амбулаторних пацієнтів із ГХ ІІ стадії, які до цього не отримували антигіпертензивного лікування. Термін досягнення цільового рівня АТ в середньому становить 14,8 дня. Стійкі побічні реакції, які потребують відміни валсартану, реєструють у 2,2% випадків.**

**2. У якості ранніх гемодинамічних ефектів валсартану слід розглядати насамперед позитивний вплив препарату на релаксацію міокарда, а в якості більш пізніх – позитивний вплив як на релаксацію, так і на скоротливу функцію ЛПШ. У 75,4% хворих 6-місячна терапія валсартаном і комбінаціями валсартану з ГХТ супроводжується зменшенням ІММЛПШ: у 19,0% пацієнтів – >20%, у 32,5% – від 20 до 10% і у 23,8% – <10% від вихідної величини, тоді як у 24,6% хворих спостерігається відсутність змін або зростання ІММЛПШ. У якості незалежних предикторів антиремоделюючого ефекту валсартану насамперед слід розглядати: вихідний ІММЛПШ ≥132 г/м<sup>2</sup> (сила впливу -40,3%), добову дозу валсартану ≥160 мг (30,7%) і окружність талії ≥102 см для чоловіків і ≥94 см для жінок (13,6%).**

**3. У 65,1% хворих 6-місячна терапія валсартаном і його комбінаціями з ГХТ сприяє регресу структурного ремоделювання сонних артерій і зменшенню ТІМ: у 28,6% хворих – >10% і у 36,5% – <10% від вихідної величини. У 34,9% пацієнтів упродовж 6 місяців лікування спостерігається відсутність змін або прогресування структурного ремоделювання сонних артерій. У якості незалежних предикторів вазопротекторного ефекту валсартану насамперед слід розглядати: ТІМ >1,1 мм (сила впливу чинника – 38,2%), V<sub>ca</sub> >0,87 м/с (21,6%) і дозу валсартану >160 мг/добу (18,4%).**

**4. Застосування валсартану і його комбінацій з ГХТ протягом 6 місяців у 79,5% хворих супроводжується позитивним ренопротекторним ефектом, який у 48,7% випадків має переконливий і у 30,8% – помірний характер. У 15,4% пацієнтів упродовж 6 місяців лікування не спостерігається ознак позитивної ренопротекції, незважаючи на досягнення цільового рівня АТ. У якості незалежних предикторів ренопротекторного ефекту валсартану насамперед слід розглядати ступінь АГ >1, яка визначалася при включенні хворих у дослідження (35%), ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> (26%) і зменшення розміру ЛП >6% від вихідної величини на тлі лікування (16%).**

Список літератури знаходиться в редакції.



Таблиця 9. Шкала розрахунку балів за динамікою показників

Критерій	Бали
Зменшення рівня протеїнурії порівняно з вихідною величиною упродовж 6 міс	+2
Поява протеїнурії або збільшення її рівня	-2
Перехід мікроальбумінурії в нормоальбумінурію	+3
Зменшення рівня мікроальбумінурії ≥30% порівняно з вихідним рівнем	+2
Зменшення рівня мікроальбумінурії <30% порівняно з вихідним рівнем або збереження нормоальбумінурії протягом 6 міс	+1
Збільшення рівня мікроальбумінурії порівняно з вихідним рівнем	-2
Збільшення ШКФ ≥10% порівняно з вихідною величиною	+3
Збільшення ШКФ <10% порівняно з вихідною величиною або збереження вихідного рівня упродовж 6 міс	+2
Зменшення ШКФ порівняно з вихідною величиною	-3

Таблиця 10. Характеристика незалежних предикторів ренопротекторного ефекту валсартану (результати множинної покрокової лінійної регресії)

Незалежні чинники	BETA	p-level	Сила впливу, %	Критична величина
Ступінь АГ	0,51	0,0007	35	>1
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,38	0,004	26	>30
Зменшення розміру ЛП упродовж 6 міс лікування, %	0,23	0,012	16	>6
Наявність вихідної протеїнурії	-0,15	0,045	10	-
Наявність супутнього ЦД	-0,20	0,021	13	-

Примітка: R=0,72; F=14,11 при df=7,69, p=0,00003, std. error of estimate – 1,74.