



Н.В. Шачаніна¹, В.В. Сиволап¹, Н.П. Добровольська²

ВПЛИВ КОРОТКОТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ВАЛСАРТАНОМ НА РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Міська клінічна лікарня №6, м. Запоріжжя

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, судинне ремоделювання, валсартан.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сосудистое ремоделирование, валсартан.

Key words: hypertension, vascular remodeling, valsartan.

Наведено результати монотерапії валсартаном у добовій дозі 160 мг у 30 пацієнтів з гіпертонічною хворобою другої стадії. Продемонстровано достовірне зниження артеріального тиску і поліпшення еластичних властивостей артерій до кінця 4 тижня монотерапії.

Приведены результаты монотерапии валсартаном в суточной дозе 160 мг у 30 пациентов с гипертонической болезнью второй стадии. Продемонстрировано достоверное снижение артериального давления и улучшение эластических свойств артерий к концу 4 недели монотерапии.

The article deals with valsartan monotherapy results in a daily dose of 160 mg in 30 patients with the second stage essential hypertension. Significant decrease in blood pressure and improvement of the elasticity of the arteries by the end of 4 week monotherapy were demonstrated.

Нині медикаментозний вплив на ренін-ангіотензинну систему можна вважати сталою терапевтичною стратегією, яку застосовують для лікування артеріальної гіпертензії та профілактики серцево-судинних захворювань. Блокатори ангіотензинових рецепторів (БРА) довели свою ефективність відносно контролю АГ і органопротекції. Поясненням органопротекторного ефекту БРА може бути їх позитивний вплив на стан мікроциркуляції, зворотний розвиток ремоделювання артеріального і капілярного русла [11,20]. Водночас, органопротекторні властивості БРА значною мірою визначаються фармакологічними характеристиками препаратів. Так, валсартан має самостійну фармакологічну активність і діє як неконкурентний блокатор рецепторів ангіотензину. Він більш селективний, ніж лозартан (у останнього спорідненість до рецепторів АТ1 в 3000 разів більше, ніж до АТ2 рецепторів, а у валсартану показник АТ1-селективності становить 20000:1). Валсартан не втручається в метаболізм інших антигіпертензивних препаратів, має антигіпертензивний ефект незалежно від статі та віку, однак ефективніший у осіб європейської раси й у хворих з високою активністю реніну плазми крові [17–19]. Скасування препарату не викликає розвитку рикошетної гіпертензії; гіпотонія після прийому першої дози також відсутня. Валсартан не впливає на рівень холестерину, тригліцеридів, глюкози й сечової кислоти в сироватці крові. Є дані про здатність валсартану викликати регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (VALUE, EVALUATE, [5,8–10], препарат успішно використовують при серцевій недостатності (Val-HeFT) [4], нефропатії (VAL-CARP) [7], цукровому діабеті (NAVIGATOR, MARVAL) [21,23], при інфаркті міокарда (VALIANT) [12]. Додавання валсартану до стандартної терапії стабільної серцево-судинної патології протягом 3,1 років у дослідженні Jikei Heart Study сприяло запобіганню більшій кількості мозкових, серцевих і ниркових

ускладнень, ніж традиційна терапія без БРА. Додаткову користь отримано за рахунок зниження ризику інсульту, стенокардії, СН і розшарування аневризми аорти. [13].

Унікальні властивості валсартану впливати водночас на декілька факторів кардіоваскулярного ризику зумовлюють підвищений інтерес дослідників до цього препарату.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення впливу валсартану (вазару) на судинне ремоделювання при чотирьохтижневому застосуванні в якості монотерапії в добовій дозі 160 мг у хворих на гіпертонічну хворобу.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучено 30 хворих (15 чоловіків і 15 жінок) на гіпертонічну хворобу II стадії, середній вік – 48,52±2,27 років. Діагноз «гіпертонічна хвороба» встановлювали згідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008) [26] після виключення симптоматичних (вторинних) варіантів АГ.

Згідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим на гіпертонічну хворобу (есенціальну артеріальну гіпертензію) I–II стадії (Наказ Міністерства охорони здоров'я України №436 від 03.07.2006 року), при загальноклінічному обстеженні пацієнтів проводили обов'язкові дослідження: збір скарг та анамнезу, клінічний огляд, вимірювання АТ на обох руках, вимірювання АТ на нижніх кінцівках аускультативним методом, вимірювання маси тіла й окружності талії, лабораторні дослідження (загальні аналізи крові та сечі, аналіз сечі за Нечипоренком, креатинін, холестерин, тригліцериди, глюкоза, калій, натрій крові), ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, офтальмоскопію очного дна.

Усім хворим до початку та через 4 тижні лікування проводили добове моніторування артеріального тиску та ЕКГ за допомогою апарата «Meditech CardioTens» та програми «Medibase» (Кишпешт, Угорщина). Дослідження



проводили згідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства (2003, 2007), а також Американської кардіологічної асоціації (2005) та рекомендацій Української асоціації кардіологів (2008) [6,14,16,22,25].

Інтерпретацію отриманих даних проводили згідно до існуючих рекомендацій [15,24].

Визначали середній, максимальний і мінімальний систолічний, діастолічний і пульсовий АТ (АТ, мм рт. ст.), частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) за добу та окремо в активний, пасивний і спеціальний періоди доби. Показники розраховували автоматично. При кожному окремому вимірюванні АТ проводили оцінку ЧСС [1].

Хворим двічі проводили доплерографію на ультразвуковому діагностичному приладі MY LAB 50X «Esaote», Італія з використанням лінійного датчика 10 МГц. Досліджували пацієнтів за загальноприйнятою методикою [2]. Реєстрували лінійні швидкості кровотоку в загальних сонних і стегнових артеріях, розраховували швидкість розповсюдження пульсової хвилі. Також за загальноприйнятою методикою вивчали зміни комплексу «інтима-медіа» в загальних сонних артеріях до та після 4 тижнів лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Застосували параметричні та непараметричні методи. Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу ознаки описову статистику представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення – $M \pm SD$, за ненормального розподілу у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25}-Q_{75})$. Достовірність зміни показників до та після лікування проводили за тестом Уїлкоксона. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом 4 тижневої монотерапії валсартаном (вазаром) у добовій дозі 160 мг вірогідно знизився рівень артеріального тиску: середнього систолічного за добу на 10,0% ($p=0,001$), середнього діастолічного за добу – на 5,2% ($p=0,04$). Частота серцевих скорочень вірогідно не змінювалась ($69,28 \pm 9,56$ проти $70,19 \pm 8,61$ уд/хв, ($p < 0,057$)).

За даними інших дослідників [3,9], антигіпертензивний ефект валсартану стає відчутним вже на другому тижні застосування препарату, максимум дії припадає на 3–6 тижнів лікування. Пацієнти похилого віку добре переносять препарат, його антигіпертензивний ефект не знижується навіть при одночасному застосуванні з нестероїдними протизапальними препаратами.

Отримані дані свідчать, що швидкість розповсюдження пульсової хвилі у хворих на гіпертонічну хворобу при застосуванні Валсартану знизилась на 10,3% – з 9,7 м/с до 8,7 м/с ($p=0,03$) вже на 4 тижні лікування. Проте зміни комплексу «інтима-медіа» в загальних сонних артеріях до та після 4 тижнів лікування мали невірогідний характер.

Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II

дозволяє здійснювати блокаду AT_1 -рецепторів за умов збереження здатності циркулюючого ангіотензину II до взаємодії з AT_2 -рецепторами. Як наслідок, знижується окислювальний стрес, поліпшується функція ендотелію судин, знижуються темпи проліферації клітин, гальмується процес атеросклеротичного ураження судин – відбувається уповільнення процесів патологічного судинного ремоделювання.

ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать, що валсартан у добовій дозі 160 мг вже на 4 тижні застосування сприяє не тільки вірогідному зниженню артеріального тиску, але й покращує еластичні властивості артеріальних судин, про що свідчить достовірне зниження швидкості розповсюдження пульсової хвилі на 10,3% ($p=0,03$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ACC/AHA Guidelines for ambulatory Electrocardiography: Executive Summary and Recommendations // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 886–893.
2. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials // *J. of the Amer. Society of Echocardiography*. – 2004. – Vol. 17. – P. 1086–1119
3. Bremner A.D. Valsartan: Long-term efficacy and tolerability compared to lisinopril in elderly patients with essential hypertension. / *A.D. Bremner, M. Baur, P. Oddou–Stock [et al.] // Clin. Exp. Hypertens*. – Nov, 1997. – Vol. 19 (8) – P. 1263–1285.
4. Cohn J.N. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. / *J.N. Cohn, G. Tognoni for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators // N. Engl. J. Med*. – Dec. 6, 2001. – Vol. 345. – P. 1667–1675.
5. Frampton J.E. Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. / *J.E. Frampton, L.J. Scott // Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2009. – Vol. 9 (5). – P. 309–330.
6. Guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension. – European Society of Cardiology guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertension*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
7. Ikeda N. Valsartan cardio-renal protection in patients undergoing coronary angiography complicated with chronic renal insufficiency (VAL-CARP) trial: rationale and design. / *N. Ikeda, S. Nishimura, S. Kyo [et al.] // Circ. J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 548–552.
8. Julius S. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. / *S. Julius, S.E. Kjeldsen, H. Brunner, L. Hansson // Am. J. Hypertens*. – Jul, 2003. – Vol. 16(7). – P. 544–548.
9. Lacourcière Y. Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. / *Y. Lacourcière, L. Poirier, D. Hebert [et al.] // Clin. Ther.* – Jul, 2005. – Vol. 27(7). – P. 1013–1021.
10. Lacourcière Y. Effects of force-titrated valsartan/hydrochlorothiazide versus amlodipine/hydrochlorothiazide on ambulatory blood pressure in patients with stage 2 hypertension: the EVALUATE study. / *Y. Lacourcière, J.T.Jr. Wright, R. Samuel [et al.] // Blood Press. Monit.* – Jun, 2009. – Vol. 14(3). – P. 112–120.
11. Levy B.I. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? / *B.I. Levy // Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 735–740.
12. McMurray J. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction. An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). / *J. McMurray, S. Solomon, K. Pieper [et al.] // J.*



- Am. Coll. Cardiol. – Feb. 21, 2006. – Vol. 47. – P. 726–733.
13. *Mochizuki S.* Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. / *S. Mochizuki, B. Dahlof, M. Shimizu [et al.]* // *Lancet*. – April 28, 2007. – Vol. 369. – P. 1431–1439.
 14. *O'Brein E.* European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / *E. O'Brein, R. Asmar, L. Beilin [et al.]* // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
 15. *Pickering T.G.* Ambulatory blood pressure monitoring / *T.G. Pickering, D. Shimbo, D. Haas* // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2368–2374.
 16. *Pickering T.G.* Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans: A Statement for Professionals and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research / *T.G. Pickering, J.E. Hall, Appel L.J. [et al.]* // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 697–716.
 17. *Ram C.V.* Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil or valsartan in combination with amlodipine: a review of factorial-design studies / *C.V. Ram* // *Curr. Med. Res. Opin.* – Jan, 2009. – Vol. 25 (1). – P. 177–185.
 18. *Ruilope L.M.* 24-hour ambulatory blood-pressure effects of valsartan and hydrochlorothiazide combinations compared with amlodipine in hypertensive patients at increased cardiovascular risk: a VAST sub-study. / *L.M. Ruilope, D. Heintz, A.A. Brandão [et al.]* // *Blood Press Monit.* – Apr, 2005. – Vol. 10 (2). – P. 85–91.
 19. *Ruilope L.M.* Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study / *L.M. Ruilope, E. Malacco, Y. Khder [et al.]* // *Clin. Ther.* – May, 2005. – Vol. 27 (5). – P. 578–587.
 20. *Struijker Boudier H.A.J.* Hypertension and the microcirculation / *Struijker Boudier H.A.J.* // *Kaplan N., ed. Hypertension, microcirculation and end organ damage / Kaplan N., ed.* – London.; Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – P. 49–55.
 21. The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events // *N. Engl. J. Med.* – April 22, 2010. – Vol. 362. – P. 1463–1476.
 22. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *Europ. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
 23. *Viberti G.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. / *G. Viberti, N.M. Wheeldon* // *Circulation*. – 2002. – Vol. 6. – P. 672–678.
 24. Артеріальна гіпертензія і серцево-судинний ризик / [Багрий А.Э., Дядык О.И., Жаринов О.И. и др.]; под ред. Ю.Н. Сиренко, О.И. Жаринова. – К.: «Четверта хвиля», 2009. – С. 42–45.
 25. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Четверте видання / ННЦ «Інститут кардіології ім. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – 79 с.
 26. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. / ННЦ «Інститут кардіології ім. Стражеска» АМН України. – К., 2008. – С. 13–14.

Відомості про авторів:

Шачаніна Н.В., магістр каф. пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ.

Сиволап В.В., д. мед. н., професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ.

Добровольська Н.П., зав. кардіологічного відділення КП «6 міська клінічна лікарня», м. Запоріжжя.

Адреса для листування:

Сиволап Віталій Вікторович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, каф. пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ.

Тел.: (061) 233 60 48.

Поступила в редакцію 05.02.2012 г.