

СВИЩЕНКО Е.П., МАТОВА Е.А., МИЩЕНКО Л.А.
Национальный научный центр «Институт кардиологии
им. академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЖ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ВАЛСАРТАНА

Резюме. Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией, по данным различных исследований, колеблется от 30 до 87 %. Известно, что прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 80 %. Авторы статьи изучили влияние блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана на уровень артериального давления, состояние диастолической функции левого желудочка, показатели липидного спектра у больных гипертонической болезнью легкой и умеренной степени. В ходе исследования установлено, что лечение Вальсакором и Вальсакором Н оказывает корректирующее влияние на суточный профиль АД, улучшает параметры диастолической функции ЛЖ у больных с исходным ее нарушением.

Артериальная гипертензия (АГ) остается основным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. По данным Фремингемского исследования, АГ относится к наиболее распространенным предвестникам хронической сердечной недостаточности. У 91 % больных с клинически выраженным синдромом сердечной недостаточности в анамнезе регистрируется АГ [1]. Формирование диастолической дисфункции ЛЖ происходит на ранних стадиях нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных АГ. Диастолические расстройства левого желудочка (ЛЖ) нередко предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут развиваться при отсутствии симптомов сердечной недостаточности. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных АГ, по данным различных исследований, колеблется от 30 до 87 %. Показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение [2], поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 80 % [3].

Сопутствующие факторы риска и субклинические поражения органов-мишеней усугубляют течение и прогноз больных АГ. Дислипидемию, возраст, пол, курение, сахарный диабет, отягощенную наследственность, высокое пульсовое АД относят к классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем накапливается доказательная база в отношении влияния провоспалительных и метаболических биомаркеров, в том числе уровня мочевой кисло-

ты, на течение сердечно-сосудистой патологии и смертность от нее.

В связи с этим современная концепция лечения АГ строится не только на основе поиска антигипертензивного препарата, способного снизить уровень АД до нормального, но и на возможностях применяемого лечения оказывать профилактическое действие в отношении повреждения органов-мишеней, а также предупреждать развитие состояний, несущих в себе высокий кардиоваскулярный риск.

Целью нашего исследования было изучение влияния блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана на уровень АД, состояние диастолической функции ЛЖ, показатели липидного спектра, микроальбуминурии (МАУ), а также уровни С-реактивного белка (СРБ), мочевой кислоты (МК), фибриногена, гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) у больных гипертонической болезнью (ГБ) легкой и умеренной степени.

Материал и методы

Обследовано 34 больных ГБ I и II стадии легкой и умеренной степени. Возраст пациентов в среднем составил $58,2 \pm 1,4$ года, среди них 25 мужчин и 9 женщин.

Исследование проводилось по следующей схеме:
— скрининг (период отбора пациентов);
— период отмены предшествующей терапии (7 дней);
— период лечения (56 дней).

Исследуемый препарат назначался в виде монотерапии — 1 таблетка 80 мг валсартана (Вальсакор

80 мг компании КРКА, Словения) утром однократно на протяжении 14 дней. Через 2 недели при отсутствии нормализации АД дозу валсартана увеличивали до 160 мг в день (Вальсакор 160 мг компании КРКА, Словения). К концу 4-й недели после начала терапии пациентам, не достигшим целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст. по данным офисного измерения), к лечению валсартаном добавлялся гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг в виде фиксированной комбинации Вальсакор Н 80 или Вальсакор Н 160 мг 1 раз в сутки (компания КРКА, Словения) в зависимости от уровня АД. Во время проведения исследования больные не принимали другие медикаментозные средства, обладающие антигипертензивным действием.

В конце безмедикаментозного периода, а также по окончании лечения всем пациентам проводили комплексное обследование.

Суточное мониторирование АД выполняли с помощью аппарата АВРМ-2 (фирма Meditech, Венгрия) по общепринятой методике [4].

Морфофункциональное состояние миокарда изучали методом эхокардиографии на аппарате Toshiba Aplio XG (Япония) датчиком с частотой 3 МГц в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [5].

По данным трансмитрального кровотока исследовали максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А), интегралы максимальных скоростей раннего (VTI E) и позднего (VTI A) наполнения ЛЖ, время замедления кровотока в раннюю фазу диастолы (DT), а также время изоволюмического расслабления (IVRT). Рассчитывали отношение скоростных характеристик (Е/А и VTI E/VTI A). В спектре венозного легочного потока определяли максимальную скорость систолической волны (S) и диастолической волны (D), их соотношение, а также скорость (Ar) и продолжительность ретроградной волны (Ard). Для исключения влияния ЧСС на временные показатели величины последних делили на корень квадратный от интервала R-R электрокардиограммы.

Методом тканевой доплерографии измеряли максимальные скорости диастолических волн, соответствующие раннему (E') и позднему (A') наполнению ЛЖ, систолическую скорость движения фиброзного кольца митрального клапана S', рассчитывали соотношение E'/A', а также отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения митрального кольца (E/E').

Для оценки геометрических параметров сердца использовали двухмерный и М-режимы эхокардиографии. Изучали толщину межжелудочковой перегородки (Тм) и задней стенки (Тз) ЛЖ в диастолу, конечно-диастолический размер (КДР) и его производную — конечно-диастолический объем, а также приведенный к площади тела индекс КДО, определяли конечно-систолический размер, фракцию выброса (ФВ). Измеряли объем левого предсердия (ЛП), рассчитывали индекс объема ЛП. Индекс относительной толщины стенок вычисляли по формуле: $ОТС = (Тм(д) + Тз(д))/КДР$, массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) — по формуле N. Reichek и R. Devereux, индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) — как соотношение ММ ЛЖ и площади поверхности тела.

Иммунотурбодиметрическим методом определяли МАУ по суточной экскреции альбумина с мочой и содержание в крови СРБ. Липидный спектр крови (уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)), содержание в крови глюкозы, Hb_{A1c} , креатинина, МК, фибриногена, калия, натрия, АСТ, АЛТ, билирубина определяли на биохимическом анализаторе Biosystems (Испания) с использованием соответствующих тест-систем.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ SPSS 13.0. Результаты представляли в виде среднего значения (М) \pm стандартная ошибка средней величины (m). Достоверность различий при нормальном распределении оценивали по t-критерию Стьюдента, в остальных случаях применяли непараметрический тест Манна — Уитни. Статистически значимым считали результат при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Лечение Вальсакором 80 сопровождалось нормализацией систолического и диастолического АД у 44,1 % больных ГБ легкой и умеренной степени. Повышение суточной дозы препарата до 160 мг увеличивало количество больных, ответивших на лечение нормализацией АД, до 51,0 %. Использование Вальсакора Н (Вальсакор Н 80 и Вальсакор Н 160) способствовало достижению целевого уровня АД у 68,8 % больных. По окончании лечения средний уровень офисного САД и ДАД снизился соответственно с $158,0 \pm 4,2$ мм рт.ст. до $140,0 \pm 5,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) и с $98,8 \pm 2,1$ мм рт.ст. до $82,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$) (рис. 1).

По данным суточного мониторирования АД через 8 недель величина среднесуточного, среднедневного, средненочного САД и ДАД уменьшилась со-

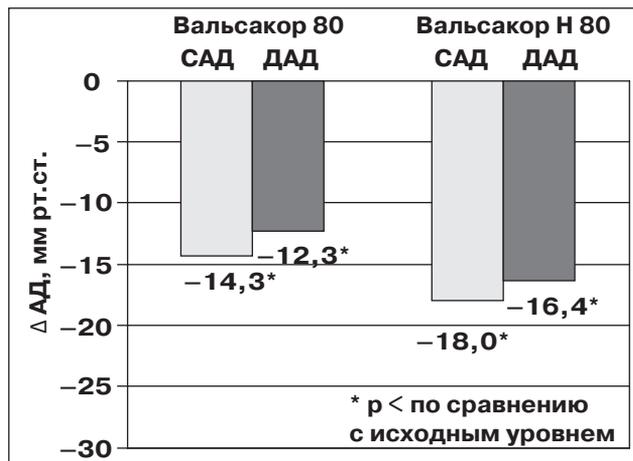


Рисунок 1. Влияние препарата Вальсакор 80 и Вальсакор Н 80 на уровень офисного АД у больных ГБ легкой и умеренной степени

ответственно на 13,3 % ($p < 0,01$) и 13,2 % ($p < 0,01$) (за сутки), на 16,1 % ($p < 0,01$) и 12,3 % ($p < 0,01$) (днем), на 10,8 % ($p < 0,01$) и 12,9 % ($p < 0,05$) (в ночное время).

Антигипертензивная терапия Вальсакором способствовала восстановлению нормального суточного профиля АД. До начала терапии суточный профиль non-dipper наблюдался у 41,2 % больных ГБ, по окончании лечения количество больных с недостаточным снижением АД в ночное время уменьшилось в 2 раза (рис. 2).

Терапия Вальсакором и Вальсакором Н сопровождалась достоверным снижением вариабельности систолического и диастолического АД в дневные часы соответственно с $15,8 \pm 1,0$ мм рт.ст. до $12,4 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и с $14,7 \pm 0,6$ мм рт.ст. до $10,80 \pm 1,08$ мм рт.ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными исследования VALOR, в котором принимали участие больные с АГ умеренной и тяжелой степени. Лечение валсартаном в дозе 160 мг способствовало нормализации АД у 50 % больных, в то время как добавление 12,5 мг гидрохлортиазида увеличивало количество больных, достигших целевого уровня АД, до 74,4 %.

Известно, что для пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы характерны более выраженные гипертрофия ЛЖ, утолщение стенки сонной артерии, нарушения функции почек, субклинические цереброваскулярные заболевания и высокая вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Лечение Вальсакором и Вальсакором Н оказывало корригирующее влияние на суточный профиль АД, а также устраняло повышенную вариабельность АД, которая является независимым фактором риска поражения органов-мишеней [7–9]. По данным исследования UK-TIA trial,

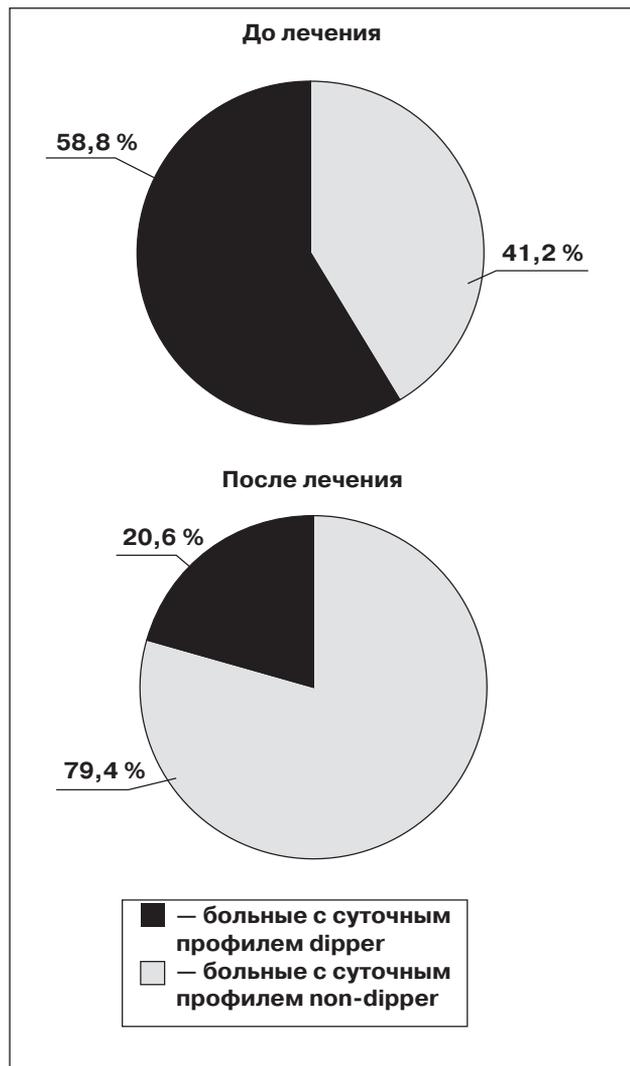


Рисунок 2. Влияние препарата Вальсакор и Вальсакор Н на суточный профиль АД у больных ГБ легкой и умеренной степени

избыточная вариабельность систолического АД увеличивает риск развития инсульта у больных ГБ в 6,22 раза. По результатам исследования ASCOT-BPLA, повышенная вариабельность систолического АД у больных ГБ ассоциируется с увеличением риска инсульта и коронарных событий в 3,25 раза. Очевидно, что положительное влияние Вальсакора на вариабельность АД имеет самостоятельное значение с позиции органопротекции и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Нами изучено состояние систолической и диастолической функции ЛЖ под влиянием лечения. Полученные данные показали, что диастолическая дисфункция ЛЖ регистрировалась у 79,4 % больных (27 человек). Тип диастолических нарушений ЛЖ у всех пациентов соответствовал диастолической дисфункции ЛЖ I стадии, т.е. с замедленным расслаблением. Из них у 16 человек имела место гипертрофия ЛЖ. У остальных 11 больных диасто-

Таблица 1. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ под влиянием лечения у больных легкой и умеренной ГБ с исходной диастолической дисфункцией ЛЖ ($M \pm m$) ($n = 27$)

Показатели	Исходно	8 недель
IVRT, мс	120,3 ± 4,3	101,1 ± 4,6*
DT, мс	181,2 ± 6,2	179,4 ± 5,6
E, м/с	0,68 ± 0,02	0,65 ± 0,01
A, м/с	0,87 ± 0,02	0,79 ± 0,02*
E/A, усл.ед.	0,78 ± 0,05	0,83 ± 0,02
VTI E, м	0,12 ± 0,01	0,11 ± 0,01
VTI A, м	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,01*
VTI E/VTI A, усл.ед.	1,35 ± 0,03	1,44 ± 0,02*
E', м/с	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01*
A', м/с	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,02
E'/A', усл.ед.	1,08 ± 0,03	1,14 ± 0,03
S', м/с	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,01
E/E', усл.ед.	11,0 ± 0,4	8,9 ± 0,3*
S, м/с	0,68 ± 0,01	0,66 ± 0,01
D, м/с	0,41 ± 0,01	0,41 ± 0,01
S/D, усл.ед.	1,69 ± 0,03	1,64 ± 0,04
Ar, м/с	0,28 ± 0,01	0,23 ± 0,01
Ard, мс	137,0 ± 2,5	128,4 ± 1,7
ЧСС, в 1 мин	69,0 ± 1,3	66,5 ± 1,0

Примечание: * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($p < 0,05$).

лическая дисфункция ЛЖ сформировалась при отсутствии гипертрофии ЛЖ. Нормальные диастолические показатели ЛЖ наблюдались у 7 пациентов. Анализ состояния диастолической функции ЛЖ под влиянием лечения в группе больных с диастолической дисфункцией ЛЖ представлен в табл. 1.

Через 56 дней терапии Вальсакором установлено уменьшение длительности интервала IVRT на 16 % ($p < 0,05$), снижение максимальной скорости A в период систолы предсердия на 9,2 % ($p < 0,05$), а также интеграла скорости VTI A на 22,2 % ($p < 0,05$), увеличение соотношения VTI E/VTI A ($p < 0,05$).

Значения соотношения E/A в исходе и через 8 недель были сопоставимы. Улучшение процессов расслабления ЛЖ способствовало уменьшению вклада систолы предсердия в общее наполнение ЛЖ. Это свидетельствовало о положительном влиянии лечения препаратами Вальсакор и Вальсакор Н на структуру диастолического наполнения ЛЖ.

Достоверной динамики показателей легочного кровотока на фоне терапии нами не выявлено. Отмечена тенденция к уменьшению скорости (Ar) и продолжительности ретроградной волны (Ard) соответственно с $0,28 \pm 0,01$ м/с до $0,23 \pm 0,01$ м/с ($p = 0,08$) и с $137,0 \pm 2,5$ мс до $128,4 \pm 1,7$ мс ($p = 0,07$). Диастолический ретроградный поток Ag возникает при предсердном сокращении, когда

кровь перемещается как в полость ЛЖ, так и забрасывается обратно в легочные вены. Повышение жесткости ЛЖ приводит к повышению скорости и продолжительности волны Ag венозного легочного спектра. Благоприятное действие лечения на расслабление ЛЖ улучшало его податливость, что способствовало снижению величины и продолжительности ретроградной волны Ag спектра легочных вен.

Метод тканевой доплерэхокардиографии относится к наиболее информативным способам диагностики диастолических нарушений ЛЖ. В отличие от других методик оценки состояния диастолической функции ЛЖ (импульсно-волновой доплерографии трансмитрального кровотока, венозного легочного потока) показатели скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в меньшей степени зависят от уровня преднагрузки на ЛЖ и связаны со скоростью релаксации миокарда ЛЖ, позволяют идентифицировать эффект псевдонормализации показателей трансмитрального кровотока [10]. Величину скорости ранней диастолической волны E' $< 0,08$ м/с, измеренную в области медиальной части фиброзного кольца митрального клапана, считают одним из наиболее значимых признаков замедленного расслабления миокарда ЛЖ. Доказано, что данный параметр тесно коррелирует с инвазивным показателем скорости расслабления ЛЖ Tau.

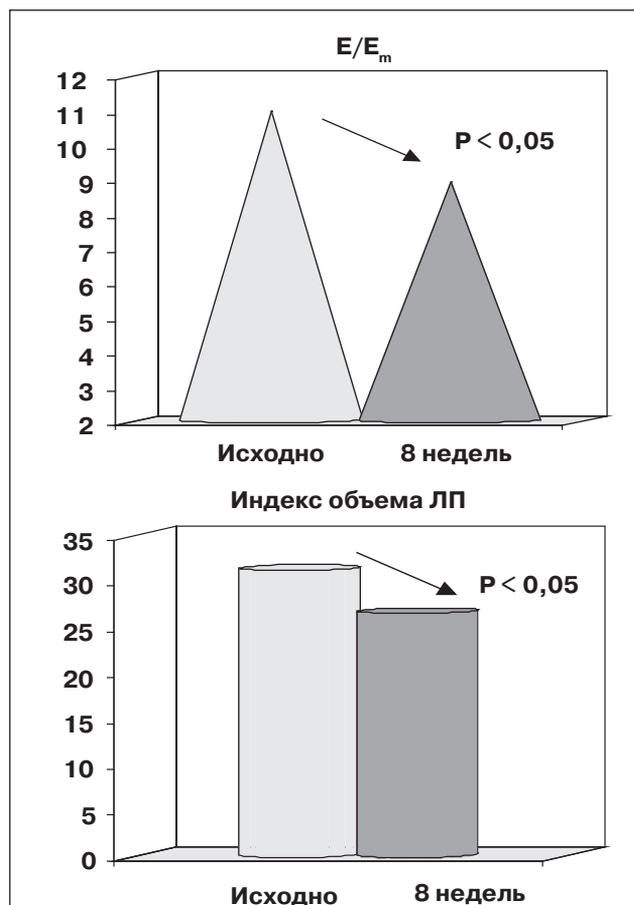


Рисунок 3. Влияние препаратов Вальсакор и Вальсакор Н на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ легкой и умеренной степени

Под влиянием лечения у больных с исходной диастолической дисфункцией ЛЖ скорость движения фиброзного кольца митрального клапана E' увеличивалась с $0,06 \pm 0,01$ м/с до $0,08 \pm 0,01$ м/сек ($p < 0,05$). Существенно улучшалось соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока и максимальной скорости ранней диастолической волны движения митрального кольца E/E' с $11,0 \pm 0,4$ до $8,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$) (рис. 3). Значение $E/E' < 8$ обычно ассоциируется с нормальным давлением наполнения ЛЖ, величина $E/E' > 15$ свидетельствует о повышении давления наполнения ЛЖ и является прогностически неблагоприятным признаком. Уменьшение показателя E/E' на фоне лечения на 19,1 % ($p > 0,05$) следует рассматривать как результат положительного действия препаратов Вальсакор и Вальсакор Н на наполнение ЛЖ в диастолу.

Указанные изменения сопровождались гемодинамической разгрузкой левого предсердия (ЛП), индекс объема ЛП снизился с $31,3 \pm 2,3$ до $26,6 \pm 1,6$ мл/м² ($p < 0,05$). Это имеет важное клиническое значение, так как в исследованиях с участием 6657 пациентов было показано, что увеличение

объема левого предсердия является независимым предиктором сердечной недостаточности, смерти, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта [11].

Метод тканевой доплерэхокардиографии позволяет регистрировать показатель систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (S'), отражающий глобальную сократимость ЛЖ. Установлено, что уменьшение значения S' может предшествовать снижению фракции выброса ЛЖ [10]. Лечение препаратами Вальсакор и Вальсакор Н не влияло на амплитуду систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Величины S' исходно и через 8 недель не различались.

Достоверной динамики структурных показателей ЛЖ по окончании терапии не прослеживалось. Отмечена тенденция к снижению толщины задней стенки ЛЖ с $1,15 \pm 0,04$ см до $1,12 \pm 0,04$ см ($p = 0,09$). Кратковременное лечение не повлияло на величину ИММ ЛЖ. Параметры, характеризующие систолическую функцию ЛЖ ($\Phi В$), на фоне лечения не изменились, что подтверждалось и данными тканевой доплерэхокардиографии.

Таким образом, препараты Вальсакор и Вальсакор Н обладают корригирующим действием на диастолическую функцию ЛЖ у больных ГБ легкой и умеренной степени. Следует отметить, что положительная динамика диастолических показателей ЛЖ происходила при отсутствии влияния лечения на пассивно-эластические свойства ЛЖ (толщину стенок, размер полости ЛЖ). Благоприятное действие препаратов Вальсакор и Вальсакор Н на диастолическую функцию ЛЖ проявлялось как у больных с гипертрофией ЛЖ, так и без нее.

Наши данные согласуются с результатами других исследований. Так, доказательства эффективности валсартана в лечении диастолической дисфункции ЛЖ были получены в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании VALIDD. Наиболее выраженное улучшение в этом исследовании наблюдалось у пациентов, уровень САД которых снизился более чем на 10 мм рт.ст. В нашем исследовании под влиянием Вальсакора и Вальсакора Н систолическое АД снизилось на 18,0 мм рт.ст., ДАД — на 16,4 мм рт.ст. Улучшение процессов расслабления миокарда ЛЖ под влиянием лечения препаратами Вальсакор и Вальсакор Н, по-видимому, обусловлено не только уменьшением степени нагрузки на ЛЖ в результате снижения АД. Расслабление миокарда — это энергетический процесс, связанный с активным поступлением кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцита. Повышение концентрации внутриклеточного каль-

Таблица 2. Влияние Вальсакора и Вальсакора Н на углеводный и липидный обмен, микроальбуминурию, провоспалительные факторы, уровень мочевой кислоты в крови больных ГБ легкой и умеренной степени ($M \pm m$)

Показатели	Исходно	8 недель
Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,1	4,7 ± 0,1
Hb _{A1c} , ммоль фруктозы/1 г Hb	5,1 ± 0,1	5,2 ± 0,1
МАУ, мг/сут	26,7 ± 4,3	18,3 ± 5,1*
Креатинин, мкмоль/л	100,1 ± 15,4	98,4 ± 14,8
СРБ, мг/л	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,2
Фибриноген, мг/л	387,5 ± 16,1	361,9 ± 15,2
МК, мкмоль/л	348,8 ± 25,5	346,7 ± 19,3
Общий ХС, ммоль/л	6,4 ± 0,5	6,2 ± 0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,4
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1
ТГ, ммоль/л	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3

Примечание: * — различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($p < 0,05$).

ция замедляет расслабление миокарда. Блокаторы рецепторов ангиотензина II тормозят действие ангиотензина II, связанное с активацией фосфолипазы С и D, и повышение через диацилглицерол и инозитолтрифосфатный механизмы содержания внутриклеточного кальция [12]. Вероятно, благодаря уменьшению концентрации внутриклеточного кальция улучшался процесс релаксации кардиомиоцитов ЛЖ. Следует подчеркнуть, что положительный эффект на диастолическую функцию ЛЖ в нашем исследовании мы наблюдали при относительно кратковременном (в течение 8 недель) лечении препаратами Вальсакор и Вальсакор Н. Длительная антигипертензивная терапия (4,6 года), как демонстрируют исследования, у части больных сопровождается полной нормализацией диастолических показателей ЛЖ, а количество больных без диастолической дисфункции ЛЖ по окончании лечения увеличивается с 28 до 46 % [13].

При оценке влияния препаратов Вальсакор и Вальсакор Н на углеводный обмен нами не выявлено разницы между концентрацией в крови глюкозы и уровнем Hb_{A1c} исходно и через 8 недель (табл. 2). При приеме тиазидных диуретиков возможно отрицательное влияние их на величину глюкозы в крови, чувствительность тканей к инсулину. В значительной степени эти эффекты нивелируются блокаторами рецепторов ангиотензина II, что было показано результатами нашего исследования.

Микроальбуминурия является первым клиническим признаком развития нефросклероза при АГ и регистрируется у 10–30 % больных с повышенным АД. В исследовании PREVEND было обнаружено, что между МАУ и сердечно-сосудистой смертностью существует прямая связь, независимая от дру-

гих факторов риска. При наличии у пациента МАУ от 30 до 300 мг/сут риск сердечно-сосудистых событий увеличивается в 2 раза по сравнению с пациентами с МАУ < 15 мг/сут. Терапия Вальсакором и Вальсакором Н сопровождалась уменьшением МАУ на 31,5 % — с 26,7 ± 4,3 мг/сут до 18,3 ± 5,1 мг/сут ($p < 0,05$).

Нефропротекторные свойства валсартана установлены в исследовании DROP с участием 391 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, АГ и высокой степенью протеинурии (20–700 мкг/мин). По окончании исследования было показано, что назначение валсартана в течение 26 недель приводит к снижению выраженности протеинурии, при этом чем выше доза валсартана, тем значительней эффект. В исследовании MARVAL у 332 больных сахарным диабетом 2-го типа и МАУ изучалось влияние 80 мг валсартана и 5 мг амлодипина на величину экскреции белка с мочой в течение 24 недель. Результаты исследования продемонстрировали, что на фоне сопоставимого антигипертензивного эффекта лечение валсартаном сопровождается нормализацией величины альбуминурии у 29,9 % больных, тогда как при использовании амлодипина значение МАУ менее 30 мг/сут регистрируется у 14,5 % больных ($p < 0,001$).

Под влиянием лечения нами не выявлено существенных изменений средних значений концентрации СРБ и фибриногена в крови. Однако, выделив больных с исходно повышенными значениями, мы установили, что применение валсартана приводит к снижению содержания факторов неспецифического воспаления (рис. 4). Наблюдалось уменьшение в крови уровня С-реактивного белка с

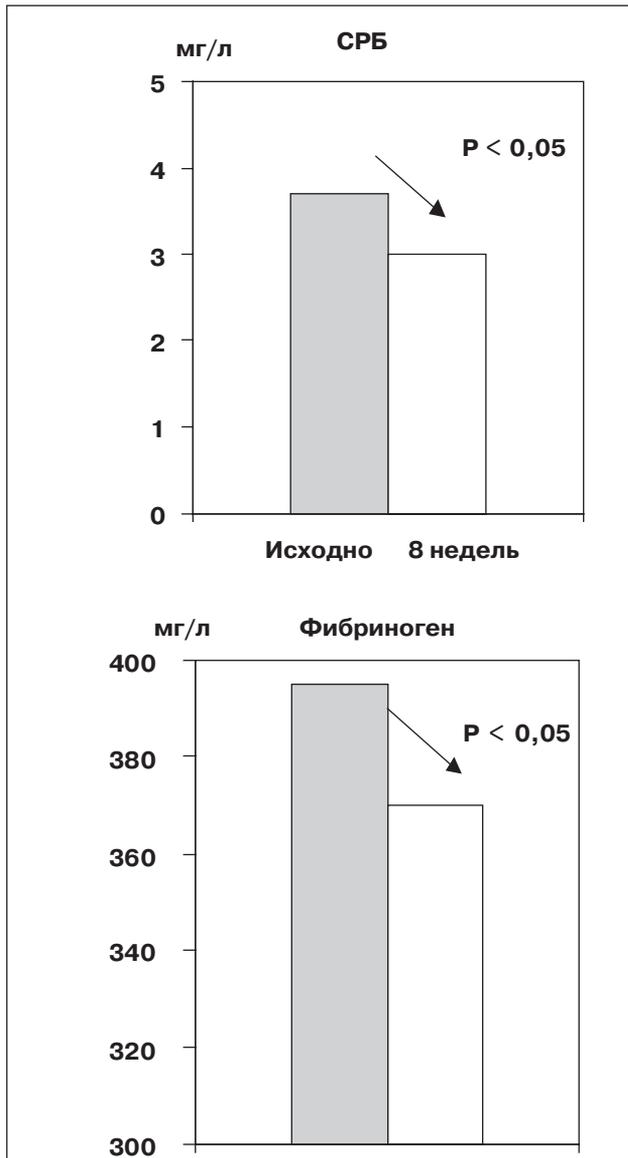


Рисунок 4. Влияние препарата Вальсакор на факторы неспецифического воспаления у больных с исходно повышенными значениями СРБ и фибриногена

3,7 ± 0,4 мг/л до 3,0 ± 0,3 мг/л ($p < 0,05$), фибриногена с 395,4 ± 6,8 мг/л до 370,7 ± 9,3 мг/л ($p < 0,05$), что указывает на способность препарата влиять на активность хронического системного воспаления, уменьшая его выраженность. Аналогичные данные были получены в исследовании VAL-MARC, где назначение валсартана больным ГБ II стадии в течение 6 недель приводило к снижению СРБ на 8,9 % ($p < 0,001$) независимо от выраженности антигипертензивного действия.

Увеличение концентрации МК в крови наблюдается у 25–60 % больных АГ, не принимающих антигипертензивные препараты, в то же время гиперурикемия нередко предшествует развитию АГ. Многочисленные исследования выявили наличие

взаимозависимости между уровнем МК в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе АГ, метаболическим синдромом, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями, сосудистой деменцией, заболеваниями почек [14]. При этом взаимосвязь между уровнем МК в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет место не только при гиперурикемии, но и при относительно нормальных значениях концентрации МК в крови (от 310 до 330 мкмоль/л).

Использование диуретиков часто приводит к повышению содержания МК в крови за счет увеличения реабсорбции МК в проксимальных канальцах нефрона и снижения ее экскреции. В нашем исследовании исходный уровень МК в крови больных в среднем по группе составлял 348,8 ± 25,5 мкмоль/л, что не выходило за пределы пограничных значений (360 мкмоль/л — для женщин, 420 мкмоль/л — для мужчин). Однако у части больных (7 человек) регистрировалась гиперурикемия. По окончании лечения уровень МК в среднем по группе достоверно не изменился, составив 346,7 ± 19,3 мкмоль/л, у пациентов с повышенным ее содержанием в крови назначенное лечение не сопровождалось усилением выраженности гиперурикемии. Таким образом, использование препаратов Вальсакор и Вальсакор Н в течение 8 недель не оказывало существенного влияния на концентрацию МК в крови независимо от ее исходного уровня.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, отмечали хорошую переносимость препаратов Вальсакор и Вальсакор Н. Существенных изменений общего анализа крови, мочи, биохимических показателей (калий, натрий, АСТ, АЛТ, билирубин), ЭКГ за период наблюдения у больных не обнаружено.

Таким образом, наш клинический опыт использования Вальсакора в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом свидетельствует о том, что препарат обладает хорошей антигипертензивной эффективностью, оказывает положительное влияние на состояние диастолической функции ЛЖ у больных с исходным ее нарушением, снижает активность неспецифического воспаления и степень микроальбуминурии. Лечение препаратами Вальсакор и Вальсакор Н не сопровождается развитием побочных реакций.

Выводы

1. Лечение Вальсакором и Вальсакором Н оказывает корригирующее влияние на суточный профиль АД, уменьшая количество больных с суточным профилем АД типа non-dipper по окончании лечения в 2 раза, а также устраняет повышенную вариабельность АД.

2. Терапія препаратами Вальсакор і Вальсакор Н не супроводжується змінами нормальних показателів систолічної і діастолічної функції ЛЖ, однак удосконалює параметри діастолічної функції ЛЖ у хворих з вихідним її порушенням. Позитивний вплив препаратів на діастолічну функцію ЛЖ проявляється незалежно від наявності або відсутності у хворих гіпертрофії ЛЖ.

3. Лікування препаратами Вальсакор і Вальсакор Н сприяє суттєвому зменшенню ступеня мікроальбумінурії і зниженню показателів хронічного системного запалення.

Список літератури

1. Lloyd-Jones D., Larson M., Leip E.P. et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure: the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2002. — Vol. 106. — P. 3068-3072.
2. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T. et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey // *Heart*. — 2006. — Vol. 92. — P. 1259-1264.
3. AlJaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // *Circulation*. — 2012. — Vol. 14(125(6)). — P. 782-788.
4. O'Brien E., Atkins N., Stergiou G. et al. on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the Validation of Blood Pressure Measuring Devices In Adults // *Blood Press Monit.* — 2010. — Vol. 15. — P. 23-38.
5. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the

Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2005. — Vol. 18. — P. 1440-1463.

6. Cuspidi C., Giudici V., Negri F., Sala C. Nocturnal Nondipping and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension: An Updated Review // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 8(6). — P. 781-792.

7. Hansen W.T., Li Y., Staessen J.A. Blood Pressure Variability Remains an Elusive Predictor of Cardiovascular Outcome // *Am. J. Hypertension*. — 2009. — Vol. 22(1). — P. 3-4.

8. Mancia G., Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 15-19.

9. Parati G., Promidossi G., Albini F. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension // *J. Hypertension*. — 1987. — Vol. 5. — P. 93-98.

10. Sherif F.N., Christopher P.A., Thierry C.G. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *European Journal of Echocardiography*. — 2009. — Vol. 10. — P. 165-193.

11. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 2357-2363.

12. Molkentin J.D., Olson E.N. A novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P. 3833-3835.

13. Huang D., Cheng J.W.M. Pharmacologic Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *The Annals of Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 44(12). — P. 1933-1945.

14. Feig D.I., Kang Duk-Hee, Johnson J.R. Uric Acid and Cardiovascular Risk // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1811-1821.

Получено 23.03.12 □

Свіщенко Є.П., Матова Є.А., Міщенко Л.А.
Національний науковий центр
«Інститут кардіології
ім. академіка М.Д. Стражеска» АМН України

Svischenko Ye.P., Matova Ye.A., Mischenko L.A.
National Scientific Center «Institute of Cardiology
named after acad. N.D. Strazhesko» of Academy of
Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ДІАСТОЛІЧНА ДИСФУНКЦІЯ ЛШ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ: МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ВАЛСАРАНУ

Резюме. Поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з артеріальною гіпертензією, за даними різних досліджень, коливається від 30 до 87%. Відомо, що прогресування діастолічної дисфункції лівого шлуночка супроводжується збільшенням ризику серцево-судинної смерті на 80%. Автори статті вивчили вплив блокатора рецепторів ангіотензину II валсартану на рівень артеріального тиску, стан діастолічної функції лівого шлуночка, показники ліпідного спектра у хворих із гіпертонічною хворобою легкого й помірного ступеня. Під час дослідження встановлено, що лікування Вальсакором і Вальсакором Н впливає на добовий профіль АТ, поліпшує параметри діастолічної функції ЛШ у хворих із початковим її порушенням.

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION: POSSIBILITIES OF CORRECTION WITH VALSARTAN

Summary. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in patients with essential hypertension is variable from 30 to 87% according to different studies. It's known that progression of left ventricular diastolic dysfunction is associated with a 80% increase of risk of cardiovascular death. The authors have studied the influence of angiotensin ii receptor blocker valsartan on the level of blood pressure, state of left ventricular diastolic function, indices of fats in patients with mild-to-moderate hypertension. During the study it was defined that treatment with Valsacor and Valsacor H has an correcting effect on daily blood pressure profile, improves the parameters of left ventricular diastolic function in patients with its initially impairment.