

О.О. Ханюков, О.В. Смольянова

Дніпровський державний
медичний університет

СУЧАСНІ СВІТОВІ ТЕНДЕНЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ФОКУС НА ВАЛСАРТАН

Резюме. У статті наведено результати огляду літератури щодо сучасних світових тенденцій лікування хронічної серцевої недостатності. Поширеність хронічної серцевої недостатності досягнула рівня пандемії, і прогнозується подальше її збільшення, що призводить до постійного зростання фінансових витрат (в основному за рахунок госпіталізацій). Якість життя, кількість госпіталізацій та прогноз можна значно покращити при дотриманні протоколів ведення хворих із ХСН лікарями та підвищенні прихильності пацієнтів до лікування. Блокада РАС сартанами, з одного боку, блокує спільну ланку патогенезу ХСН, АГ, ІХС, ХХН, зменшуючи кількість лікарських засобів, які одночасно повинен приймати хворий, а з іншого боку, не викликає побічних ефектів, притаманних ІАПФ. Обидва ці фактори приводять до підвищення прихильності до терапії. Проте не всі сартани однакові за клінічними та фармакологічними ефектами. Валсартан є високоселективним неконкурентним блокатором рецепторів до АПІІ 1-го типу, який найбільш повно блокує синтез альдостерону, завдяки впливу на альтернативний (β -арестинний) шлях. Зазначені ефекти виділяють його серед інших сартанів при лікуванні ХСН. Рандомізовані подвійно-сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження валсартану в комплексному лікуванні ХСН показали зменшення частоти госпіталізацій, покращення симптомів та клінічних ознак захворювання, зниження смертності при добрій переносимості терапії. Це дозволяє рекомендувати валсартан як один з основних у лікуванні хворого з ХСН.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, блокатори рецепторів до ангіотензину II, валсартан, сартани.

У світі близько 64,3 млн людей живуть із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) [1]. Прогнозується, що кількість пацієнтів із ХСН буде постійно зростати внаслідок постаріння населення [2, 3], збільшення популяції [3], покращення виживаності після встановлення діагнозу [2-4], використання ефективної медикаментозної терапії [2, 4, 5] та малорухомого способу життя громадян у країнах, що розвиваються [6]. Було підраховано, що якщо скласти разом захворюваність на рак легень, молочної залози, кишківника й простати, то результат дорівнюватиме захворюваності на ХСН [5]. Наведені цифри дозволяють констатувати, що на сьогодні ми маємо пандемію цього захворювання [2, 4]. За підрахунками, у 2017 році YLD (кількість років, прожитих із захворюванням) для хворих із ХСН становила близько 99 млн років, що на третину більше, ніж у 2007 році [1]. За даними Американської асоціації серця, світові витрати на лікування ХСН становлять близько 346,17 млн доларів [1], і основний внесок у цю цифру роблять витрати, що пов'язані з госпіталізацією хворих [1, 7].

Незважаючи на вражаючі цифри статистики, обізнаність лікарів щодо ХСН залишається

низькою [2] і потребує негайного втручання, адже доведено, що, хоча і не існує препаратів, застосування яких привело б до повного одужання від ХСН, її прогресуванню та декомпенсації в більшості пацієнтів можна запобігти, що приведе до покращення якості життя та виживаності хворих. Загальновизнаним є факт, що тривале лікування ХСН є настільки ж важливим, як і встановлення діагнозу. Проте, хоча дотримання рекомендацій пов'язане з покращенням прогнозу, у багатьох країнах спостерігається значна варіабельність у тому, наскільки лікарі дотримуються протоколів [2, 8], і всупереч чітким рекомендаціям відносно засобів, що довели свою ефективність, багато пацієнтів із ХСН їх не отримують. Це збільшує кількість первинних і повторних госпіталізацій та значно погіршує прогноз пацієнта [2, 9, 10].

Зважаючи на складну взаємодію різних речовин, що лежить в основі патогенезу ХСН, обґрунтованим є призначення лікарських засобів, що впливають на важливі ланки її патогенезу та пригнічують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, блокують β -адренорецептори. А саме це доведено зменшує частоту госпіталізацій та покращує виживаність [2, 11, 12]. Причому кардинальним є не тільки призначення

© О.О. Ханюков, О.В. Смольянова

лікарського засобу, а й досягнення оптимального дозування [2, 11]. Особливо це важливо в пацієнтів після госпіталізації, під час якої цільові дози лікарських засобів знижуються, а іноді засіб взагалі відміняється. Актуальним на амбулаторному етапі є відновлення терапії з титруванням до цільової дози, що рекомендована протоколами [2], оскільки, за даними Greene зі співавт., лише близько 1% хворих із ХСН отримують усі необхідні засоби в цільових дозах [8].

Госпіталізація хворого є визначальною для прогнозу точкою в клінічному перебігу ХСН, і ризик смерті значно збільшується під час та після цієї події. За даними Edelmann зі співавт., госпіталізація з приводу ХСН є найчастішою серед усіх причин надходження до стаціонару і робить основний внесок у витрати, пов'язані із цим синдромом [7]. Смертність, що слідує за госпіталізацією, становить 10,4% протягом 10 днів, 22% — протягом року, 42,3% — протягом 5 років [13]. У роботі Greene зі співавт. доведено, що ризик смерті протягом року після госпіталізації становить близько 24% [8]. У матеріалах рекомендується продовжувати або розпочинати (якщо не було призначено раніше) терапію з включенням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів до ангіотензину II (БРА) у пацієнтів із ХСН [14, 15], а їх відміна під час перебування в лікарні й непризначення під час виписки асоціюється з більшою частотою смертності після виписки [16] та повторних госпіталізацій [17]. Було доведено, що прийом блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) асоціюється з нижчим рівнем повторних надходжень до стаціонару й смертності протягом 30 днів після виписки та протягом року [17]. Проте, хоча блокада РАС і є обов'язковим елементом у лікуванні ХСН, близько третини хворих взагалі не отримують ніякого засобу цієї спрямованості (іАПФ або БРА) [8], а за даними Butler зі співавт., лише 48% пацієнтів із ХСН отримують понад 50% від цільової дози блокатора РАС [9].

Відомо, що іАПФ не повністю блокують продукцію ангіотензину II (АТII), тому що його синтез може відбуватися через альтернативні ферментативні шляхи (хімази та інші протеази), розташовані безпосередньо в тканинах. І ця альтернативна продукція збільшується при тривалому застосуванні іАПФ [18]. Дослідження доводять, що повної блокади РАС не можна досягнути лише із застосуванням іАПФ [19]. На відміну від АПФ, БРА забезпечують досягнення бажаного ефекту шляхом блокування рецепторів 1-го типу до АТII, нівелюючи ефекти останнього незалежно від того, яким шляхом він був синтезований. На додачу до цього, БРА не мають кінінзалежних побічних ефектів (сухий кашель та ангіоедема), які

можуть виникати при застосуванні іАПФ і спричиняти зниження прихильності до терапії.

БРА мають схожу молекулярну будову, яка зумовлює «ефекти класу». Проте не всі сартани клінічно та фармакологічно еквівалентні, що зумовлено наявністю в структурі фрагменту, який є специфічним для кожної діючої речовини і формує «ефекти молекули» [20]. Ефекти класу пов'язані зі здатністю сартанів блокувати рецептори до АТII, звідки й походить їх назва (SARTAN — Short for Angiotensin-RecepTor-ANtagonist) [21]. Утім потрібно пам'ятати, що існує декілька типів рецепторів до АТII, і стимуляція кожного з них приводить до різних ефектів [22]. Кардіоваскулярні ефекти АТII реалізуються через рецептори 1-го та 2-го типів, причому їх стимуляція призводить до протилежних ефектів. Так, стимуляція рецепторів 1-го типу сприяє артеріальному вазоспазму, підвищенню тиску в гломерулярному апараті нирок зі зниженням ниркового кровотоку, стимуляції мезангіального апарату, підвищенню реабсорбції натрію, секреції альдостерону та вазопресину, вивільненню ендотеліну-1, підвищенню активності симпатичної нервової системи, ремоделюванню судин та міокарда. А стимуляція рецепторів 2-го типу, навпаки, викликає бажані ефекти: вазодилатацію (яка, зокрема, зумовлена збільшенням продукції оксиду азоту (NO)), пригнічення клітинного ділення (гладких міоцитів судинної стінки, фібробластів тощо), гальмування гіпертрофії кардіоміоцитів [22]. Тому важливою є не тільки здатність до блокування рецепторів до АТII, а й селективність цього блокування. У валсартану ця селективність є найвираженішою з усіх БРА: його спорідненість до рецепторів 1-го типу у 20 тис. разів більша, ніж до рецепторів 2-го типу [20, 23], тобто він надійно блокує негативні ефекти АТII, опосередковані рецепторами 1-го типу, майже не впливаючи на ефекти, опосередковані рецепторами 2-го типу.

Утім сартани різняться не тільки селективністю блокування рецепторів до АТII 1-го типу, а й силою цього блокування. Валсартан, наприклад, викликає неконкурентний антагонізм, на відміну від більшості БРА [20, 21, 23, 24]. Неконкурентний зв'язок є кращим, адже в цьому випадку рецептор залишається неактивним навіть при підвищенні концентрації АТII в крові [20, 21].

Іншим важливим аспектом дії сартанів, що відрізняє їх між собою, є вплив на синтез альдостерону, підвищення концентрації якого в крові є однією з ключових ланок патогенезу ХСН. АТII, разом із гіперкаліємією, є найпотужнішим фізіологічним стимулятором синтезу та секреції альдостерону в корі надниркових залоз. Цей ефект опосередковується через рецептори до АТII двома незалежними напрямками: через протеїн G та β -арестинзалежний шлях [21, 25] (рис.). Тільки

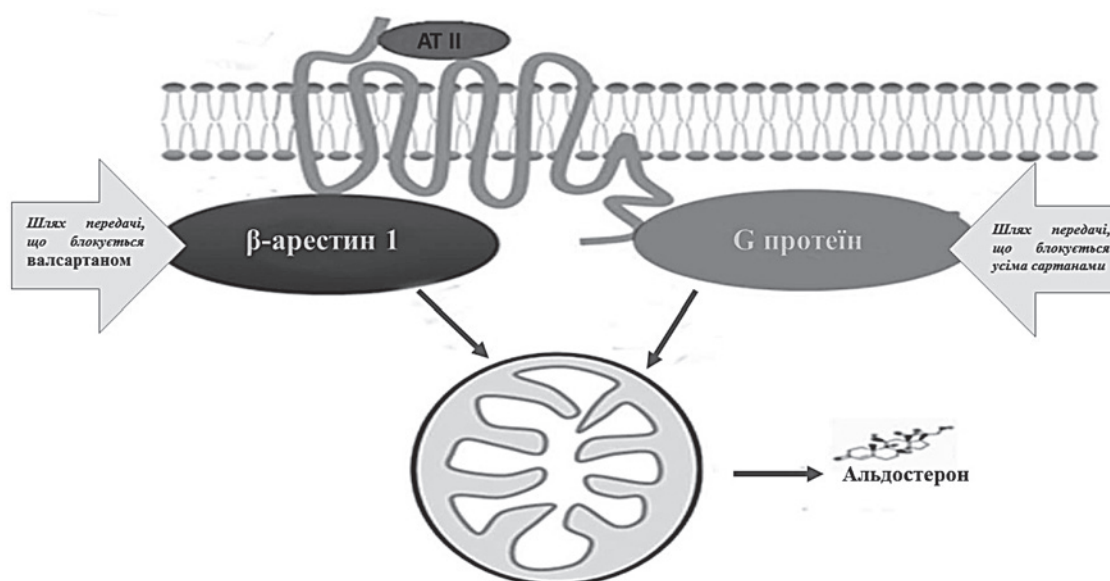


Рисунок. Вплив різних сартанів на ATII, опосередкований виробленням альдостерону в корі надниркових залоз

повна блокада обох шляхів буде пригнічувати синтез альдостерону.

Важливим є той факт, що не всі сартани однаково впливають на β -арестинний шлях: лозартан та ірбесартан майже не мають впливу, тому вони неефективні в зниженні рівня альдостерону. Валсартан є одним із найпотужніших сартанів у блокуванні синтезу альдостерону, у тому числі й завдяки інгібуванню β -арестинового шляху [21, 24, 25].

ХСН є фактором ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Близько третини хворих на ХСН страждають від легкої до середньої тяжкості ХХН, і приблизно у чверті з них розвивається погіршення функції нирок під час госпіталізації з приводу ХСН [26]. Ці два захворювання часто співіснують [14], що значно погіршує прогноз хворого, а також потребує корекції дозування або призначення лікарських засобів, які мають альтернативний до нирок шлях виведення. Валсартан, який на 87% виводиться через гепатобіліарну систему [23], може без ризику і корекції дозування бути застосований у хворих зі зниженням функції нирок, яке є частим при ХСН.

ХСН можна розглядати як неминучий результат будь-якого захворювання, що при недостатньому контролі призводить до порушення функції серцевого м'яза. Найбільш частими причинами ХСН у світі є артеріальна гіпертензія (АГ) та ішемічна хвороба серця (ІХС) [5, 8], причому вклад АГ є найбільшим у країнах Латинської Америки та Східної Європи [9], Сполученого Королівства [5], а вклад ІХС — у країнах Західної Європи та Північної Америки [9]. Висока коморбідність є характерною рисою ХСН, а кількість виявлених захворювань збільшується з віком. У таких хворих важливо уникати

поліпрагмазії для підтримки задовільної прихильності до рекомендованого лікування. Тому треба намагатися обирати препарати, які одночасно діють на спільні ланки патогенезу ХСН та супутньої патології [27]. Використання сартанів, які мають вплив на один з основних спільних шляхів патогенезу ХСН та коморбідних станів, є обґрунтованим із точки зору зменшення загальної кількості лікарських засобів, що приймає хворий. Це, у свою чергу, буде сприяти зменшенню економічного навантаження на пацієнта та збільшувати прихильність до лікування. Проте, зважаючи на неоднакові властивості кожного БРА, які зумовлюють різні «ефекти молекули», необхідно обирати препарати з клінічно доведеною ефективністю для лікування як ХСН, так і захворювання, що призвело до її виникнення (найчастіше АГ або ІХС). Саме таким засобом є валсартан. Його ефективність при лікуванні АГ (дослідження VALUE [28]) та ІХС (дослідження VALIANT [29], ValPREST [30], VALVACE [31]) є доведеною, проте висвітлення результатів цих досліджень перебуває за рамками цього огляду. Більш детально зупинимось на доказовій базі застосування валсартану в лікуванні пацієнтів із ХСН.

Вплив валсартану на перебіг ХСН було вивчено під час проведення міжнародного мультицентрового (302 центри в 16 країнах) рандомізованого подвійно-сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), що включало 5010 пацієнтів. Критеріями включення були: вік 18 років і старше, встановлений за 3 міс. до включення в дослідження діагноз «ХСН», функціональний клас за NYHA II, III, IV, стабільний перебіг захворювання, лікування протягом принаймні двох тижнів підбіраною

схемою з фіксованим дозуванням препаратів, яка могла включати іАПФ, діуретики, дигоксин та бета-адреноблокатори, ФВ менше за 40% на ЕхоКГ та дилатацію лівого шлуночка з ехокардіографічно вимірним внутрішнім розміром короткої осі наприкінці діастолі більше ніж 2,9 см/м² площі поверхні тіла [32]. Було заплановано оцінити вплив валсартану на 2 первинні кінцеві точки: смертність та комбіновану кінцеву точку смертності й захворюваності (визначалася як зупинка серця з реанімаційними заходами; госпіталізація, спричинена декомпенсацією ХСН, або призначення внутрішньовенних інотропних чи вазодилатуючих засобів протягом 4 годин та більше без надходження до стаціонару). За результатами дослідження було виявлено, що додавання валсартану до стандартної терапії приводило до зниження госпіталізацій, спричинених декомпенсацією ХСН, на 27,5% ($p < 0,001$). Лікування валсартаном порівняно з плацебо також привело до значного поліпшення класу NYHA, фракції викиду, ознак і симптомів серцевої недостатності та якості життя, зменшення сироваткової концентрації натрійуретичного пептиду ($p < 0,01$). Таким чином, валсартан статистично значуще зменшував комбіновану кінцеву точку смертності та захворюваності й покращував клінічні ознаки та симптоми в пацієнтів із серцевою недостатністю при додаванні до призначеної терапії [32].

Загрозливим для клінічної стабільності ХСН та прогнозу пацієнта є виникнення серцевих аритмій [14]. За даними дослідження, додавання валсартану до призначеної при ХСН терапії статистично значуще скорочувало кількість нових випадків фібриляції передсердь на 37% [32].

У своєму дослідженні Cintron зі співавт. показали, що підвищення показника фракції викиду (ФВ) більше ніж на 5% через 6 міс. (V-HeFT I) та 12 міс. (V-HeFT II) після початку лікування є найсильнішим предиктором виживаності незалежно від рівня ФВ, якого було досягнуто [33]. За даними дослідження Val-HeFT доведено, що у вибірці пацієнтів із ХСН із ФВ нижче за 35% у частини хворих було досягнуто рівня ФВ більш ніж 40% через 12 міс., і це покращення корелювало з прийомом валсартану. У цій групі основним за поширеністю захворюванням була АГ, а поширеність ІХС, навпаки, була незначною [34].

Для досягнення усіх переваг валсартану при лікуванні ХСН і ефективного блокування РАС його необхідно використовувати в дозуванні, що довело свою ефективність, пам'ятаючи про необхідність титрування з підвищенням дозування кожні два тижні. Початкова доза валсартану для лікування ХСН становить 40 мг двічі на добу, а цільова — 160 мг двічі на добу [14].

Також важливо пам'ятати, що лікарський засіб діє тільки тоді, коли пацієнт його приймає.

І вартість лікарського засобу часто є одним із факторів, що знижує прихильність до лікування. Необхідність доступнішої з економічного погляду терапії для лікування пацієнта з ХСН залишається актуальною, особливо для країн, що розвиваються [2]. Тому вихід на ринок України лікарського засобу **Тіара Соло** (діюча речовина — валсартан) фармацевтичної компанії «Дарниця» є знаковою подією, адже це дозволить, з одного боку, лікувати пацієнтів із ХСН відповідно до сучасних протоколів, а з іншого — буде сприяти підвищенню прихильності до лікування.

Висновки

Беручи до уваги сумну статистику, сьогодні можна впевнено говорити про світову епідемію ХСН. Кількість пацієнтів із цим захворюванням постійно збільшується, що призводить до зростання фінансових витрат (в основному за рахунок госпіталізацій), а смертність залишається високою, незважаючи на значний прогрес у медицині. Якість життя хворих, кількість госпіталізацій і прогноз при цій патології можуть бути значно покращені при дотриманні протоколів ведення хворих із ХСН лікарями та підвищенні прихильності пацієнтів до призначеного лікування.

Блокада РАС сартанами, не викликаючи побічних ефектів та феномену «вислизання», що є характерними для іАПФ, сприяє підвищенню прихильності до лікування, більш стабільному фармакодинамічному ефекту й одночасно блокує спільну ланку патогенезу ХСН, АГ, ІХС, ХХН. Останнє приводить до зменшення кількості засобів, які одночасно приймає хворий, що знову сприяє підвищенню прихильності до лікування.

Проте не всі сартани однакові за клінічними та фармакологічними ефектами. Валсартан має здатність незворотно зв'язувати рецептори 1-го типу до АТІІ, що робить опосередкованим ефекти стабільнішими навіть при значній концентрації АТІІ в крові. Зважаючи на складну гормональну взаємодію, що лежить в основі патогенезу ХСН, у якій АТІІ та альдостерон мають вагомe значення, обґрунтованим є призначення лікарського засобу, який би впливав на обидва учасники цього процесу. Здатність валсартану до блокування альтернативного (β-арестинового) шляху синтезу альдостерону в надниркових залозах виділяє його серед інших сартанів при лікуванні ХСН.

Рандомізовані подвійно-сліпі плацебо-контрольовані клінічні дослідження валсартану в комплексному лікуванні ХСН показали зменшення частоти госпіталізацій, покращення симптомів та клінічних ознак захворювання, зниження смертності при добрій переносимості терапії. Це дозволяє рекомендувати цей засіб як один з основних у лікуванні хворого з ХСН.

Список використаної літератури

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 / S.L. James, D. Abate, K.H. Abate [et al.] // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 392, No. 10159. — P. 1789-1858.
2. Heart failure: preventing disease and death worldwide / P. Ponikowski, S.D. Anker, K.F. AlHabib [et al.] // *ESC Heart Failure*. — 2014. — Vol. 1, No. 1. — P. 4-25.
3. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F.H. Rutten, A. Mosterd, A.W. Hoes // *European Journal of Heart Failure*. — 2020. — Vol. 22, No. 8. — P. 1342-1356.
4. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure / A.P. Ambrosy, G.C. Fonarow, J. Butler [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2014. — Vol. 63, No. 12. — P. 1123-1133.
5. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 391, No. 10120. — P. 572-580.
6. Savarese G. Global public health burden of heart failure / G. Savarese, L.H. Lund // *Cardiac Failure Review*. — 2017. — Vol. 3, No. 1. — P. 7-11.
7. Chronic heart failure / F. Edelmann, C. Knosalla, K. Mörike [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2018. — Vol. 115, No. 8. — P. 124-130.
8. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry / S.J. Greene, J. Butler, N.M. Albert [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2018. — Vol. 72, No. 4. — P. 351-366.
9. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction / J. Butler, M. Yang, M.A. Manzi [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2019. — Vol. 73, No. 8. — P. 935-944.
10. Real world heart failure epidemiology and outcome: a population-based analysis of 88,195 patients / N. Farré, E. Vela, M. Clèries [et al.] // *PloS One*. — 2017. — Vol. 12, No. 2. — P. e0172745.
11. Rogers F.J. A stepwise approach to the management of heart failure and its comorbidities / F.J. Rogers, Z. Saghir // *The Journal of the American Osteopathic Association*. — 2020. — Vol. 120, No. 2. — P. 90-99.
12. World heart federation roadmap for heart failure / J.P. Ferreira, S. Kraus, S. Mitchell [et al.] // *Global. Heart*. — 2019. — Vol. 14, No. 3. — P. 197-214.
13. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure / D. Levy, S. Kenchaiah, M.G. Larson, [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2002. — Vol. 347, No. 18. — P. 1397-1402.
14. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 37, No. 27. — P. 2129-2200.
15. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America / C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, [et al.] // *Circulation*. — 2017. — Vol. 136, No. 6. — P. e137-e161.
16. Initiation, continuation, or withdrawal of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced ejection fraction / L.G. Gilstrap, G.C. Fonarow, A.S. Desai [et al.] // *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. — 2017. — Vol. 6, No. 2. — P. e004675.
17. Renin-angiotensin system inhibition and lower 30-day all-cause readmission in medicare beneficiaries with heart failure / K. Sanam, V. Bhatia, N.S. Bajaj [et al.] // *The American journal of medicine*. — 2016. — Vol. 129, No. 10. — P. 1067-1073.
18. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure / U.P. Jorde, P.V. Ennezat, J. Lisker [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101, No. 8. — P. 844-846.
19. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease / M.C. Petrie, N. Padmanabhan, J.E. McDonald [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2001. — Vol. 37, No. 4. — P. 1056-1061.
20. Miura S. Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects vs. molecular effects / S. Miura, S.S. Karnik, K. Saku // *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*. — 2011. — Vol. 12, No. 1. — P. 1-7.
21. The place of ARBs in heart failure therapy: is aldosterone suppression the key? / U. Markan, S. Pasupuleti, C.M. Pollard [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. — 2019. — Vol. 13. — DOI: 1753944719868134.
22. Mapping tissue angiotensin-converting enzyme and angiotensin AT1, AT2 and AT4 receptors / J. Zhuo, I. Moeller, T. Jenkins [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 1998. — Vol. 16, No. 12. — P. 2027-2037.
23. Markham A. Valsartan / A. Markham, K.L. Goa // *Drugs*. — 1997. — Vol. 54, No. 2. — P. 299-311.
24. Lymporopoulos A. Angiotensin receptor blocker drugs and inhibition of adrenal beta-arrestin-1-dependent aldosterone production: implications for heart failure therapy / A. Lymporopoulos, B. Aukszi // *World Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 9, No. 3. — P. 200-206.
25. Suppression of adrenal β -arrestin-1-dependent aldosterone production by ARBs: head-to-head comparison / S. Dabul, A. Bathgate-Siryk, T.R. Valero [et al.] // *Scientific Reports*. — 2015. — Vol. 5. — P. 8116.
26. Filippatos G. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem / G. Filippatos, D. Farmakis, J. Parissis // *European Heart Journal*. — 2014. — Vol. 35, No. 7. — P. 416-418.
27. Zimmermann G.R. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts / G.R. Zimmermann, J. Lohár, C.T. Keith // *Drug Discovery Today*. — 2007. — Vol. 12, No. 1-2. — P. 34-42.
28. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial / S. Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber [et al.] // *Lancet (London, England)*. — 2004. — Vol. 363, No. 9426. — P. 2022-2031.
29. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J.V. McMurray, E.J. Velazquez [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 349, No. 20. — P. 1893-1906.
30. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type b2/c lesions: the VAL-PREST trial / S. Peters, B. Götting, M. Trümmel [et al.] // *The Journal of Invasive Cardiology*. — 2001. — Vol. 13, No. 2. — P. 93-97.
31. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation-results of the VALVACE trial / S. Peters, M. Trümmel, W. Meyners, [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2005. — Vol. 98, No. 2. — P. 331-335.
32. Cohn J.N. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N. Cohn, G. Tognoni // *New England Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 345, No. 23. — P. 1667-1675.
33. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. the V-HeFT VA cooperative studies group / G. Cintron, G. Johnson, G. Francis [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87, No. 6 Suppl. — P. VI17-23.
34. Heart failure with improved ejection fraction: clinical characteristics, correlates of recovery, and survival / V.G. Florea, T.S. Rector, I.S. Anand, J.N. Cohn // *Circulation: Heart Failure*. — 2016. — Vol. 9, No. 7. — P. e003123.

Надійшло до редакції 19.02.2021 р.