

ЗАСТОСУВАННЯ СХЕМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ВИСОКОГО І ДОСИТЬ ВИСОКОГО РИЗИКУ

Л. Б. Винниченко, канд. мед. наук, доцент;

Л. І. Чуба, лікар-терапевт,*

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми,

**КЗСМКЛ №1, м. Суми*

Наведено результати порівняння двох схем багатокомпонентного медикаментозного лікування 62 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які належали до груп високого і дуже високого ризику. Підтверджено, що застосування обох комбінацій (раміприл + бисопролол + амлодипін + аторвастатин та раміприл + верапаміл + індапамід + аторвастатин) достовірно та ефективно знижує артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, сприяє покращанню основних антропометричних і біохімічних показників. Виявлено, що обидві схеми лікування мають певні додаткові переваги щодо впливу на окремі біохімічні параметри, це дозволяє прицільно застосовувати їх у різних категоріях хворих з артеріальною гіпертензією за наявності асоційованих клінічних станів.

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, комбінована антигіпертензивна терапія, біохімічні параметри, супутні фактори ризику.*

Представлены результаты сравнения двух схем многокомпонентного медикаментозного лечения у 62 пациентов с артериальной гипертензией, которые относились к группам высокого и очень высокого риска. Подтверждено, что использование обеих комбинаций (рамиприл + бисопролол + амлодипин + аторвастатин и рамиприл + верапамил + индапамид + аторвастатин) достоверно и эффективно снижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений, благоприятно влияет на основные антропометрические и биохимические показатели. Выявлено, что обе схемы лечения имеют определенные дополнительные преимущества относительно влияния на отдельные биохимические параметры, что позволяет прицельно использовать их у разных категорий больных с артериальной гипертензией при наличии ассоциированных клинических состояний.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, биохимические параметры, сопутствующие факторы риска.*

ВСТУП

Сьогодні більше ніж у 11 млн громадян України, тобто у кожного четвертого, реєструють артеріальну гіпертензію (АГ) [1, 2]. Хоча у розпорядженні лікарів великий арсенал антигіпертензивних препаратів, вибір оптимального лікування і досягнення нормалізації артеріального тиску (АТ) у певної частини пацієнтів є нелегкими завданнями. Особливі труднощі виникають при поєднанні АГ із супутніми захворюваннями - ішемічною хворобою серця (ІХС), цукровим діабетом (ЦД), хронічними захворюваннями нирок (ХЗН), метаболічним синдромом (МС) та додатковими факторами ризику (ФР) – ожирінням, дисліпідемією та тютюнопалінням. За наявності цієї супутньої патології та ФР пацієнти з АГ потрапляють до груп високого і дуже високого ризику, а тому для лікування більшості з них необхідно використовувати 2-4 антигіпертензивні засоби, а також препарат групи статинів і ацетилсаліцилову кислоту [3, 4].

За мету дослідження ми ставили порівняння ефективності двох варіантів комбінованого лікування АГ у пацієнтів із високим і дуже високим

ризиком, аналіз динаміки отриманих антропометричних, гемодинамічних та біохімічних показників.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 62 пацієнти з АГ, які згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів належали до груп високого та дуже високого додаткового ризику, серед них 34 (52,94) чоловіки і 28 (47,06) жінок віком від 45 до 75 років (у середньому $62,6 \pm 0,7$ року).

У 44 (70,59) пацієнтів на момент включення в дослідження відзначали МС, у 11 (18,63) – ЦД 2-го типу, у 27(43,14) - ІХС, у 14 (23,53) - ХЗН із підвищеним рівнем креатиніну в крові ($120-180$ мкмоль/л), 14 (22,55) пацієнтів були курцями. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив ($29,84 \pm 0,27$) кг/м². Пацієнти із ЦД, які обстежувалися перед початком дослідження, були у стані хорошої та задовільної клініко-метаболічної компенсації захворювання. Усім учасникам проводили загальноклінічні дослідження у тому числі: вимірювання систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього АТ (СерАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначення ІМТ, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ехоКГ), визначення основних показників ліпідного обміну: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ. Визначали також рівень глюкози, калію, креатиніну, гемокрити та фібриногену в крові. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували згідно з формулою Кокрофта-Голта.

Після 2-денного періоду відміни антигіпертензивних засобів та початкового обстеження усім пацієнтам призначали раміприл (Тритаце) 2,5 мг 2 рази на добу з поступовим підвищенням дози у переважній більшості пацієнтів до цільової – 5 мг 2 рази на добу та аторвастатин (Ліпримар) у дозі 10 мг увечері. У зв'язку з недосягненням цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) через 2 тижні пацієнтів поділили на дві однорідні за основними показниками групи. Учасникам групи А (n=52, середній вік – $62,40 \pm 1,12$ року) додатково призначали бісопролол (Конкор) дозою 2,5 мг/добу вранці. У більшості пацієнтів через 4 тижні від початку дослідження доза препарату була підвищена до 5 мг/добу. Хворим групи В (n=50, середній вік - $62,76 \pm 0,95$ року) додатково призначали верапаміл (Ізоптин) дозою 120мг увечері з поступовим підвищенням дози у більшості пацієнтів до 240 мг/добу за 2 прийоми. При недосягненні впродовж перших 6 тижнів лікування цільових показників АТ до терапії додавали третій антигіпертензивний препарат. Пацієнтам групи А відміняли аторвастатин і призначали комбінований засіб Кадует 5/10, що містить 5 мг амлодипіну і 10 мг аторвастатину, дозою 1 таблетка ввечері. За відсутності побічних ефектів через 1 міс. або раніше вечірню дозу амлодипіну підвищували до 10 мг (Кадует 10/10). Пацієнтам групи В призначали індапамід (Арифон ретард) дозою 1,5 мг уранці. Через 2 і 6 міс. від початку призначень здійснювали аналіз проведеного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчали вплив двох схем багатокомпонентного медикаментозного лікування у пацієнтів із АГ високого і дуже високого додаткового ризику. Після завершення лікування проведено аналіз отриманих даних. Результати досліджень наведено в табл. 1 і 2.

Аналіз даних виявив фактично однакове достовірне зниження САТ ($-26,17$ мм рт. ст. – у групі А і $-25,44$ мм рт. ст. – у групі В) і ДАТ ($-17,56$ мм рт. ст. – у групі А і $-16,32$ мм рт. ст. – у групі В), $p < 0,0001$ у обох групах. Аналогічні зміни спостерігали в динаміці СерАТ

(-20,43 мм рт. ст. – у групі А і -19,36 мм рт. ст. – у групі В), $p < 0,0001$ в обох групах. ЧСС більш помітно знизилася у групі А (-13,29 уд./хв) порівняно з групою В (-12,08 уд./хв), $p < 0,0001$ в обох групах. Більш виражені й достовірні зміни ІМТ спостерігали у групі А (-0,86 кг/м², $p = 0,0227$) порівняно з групою В (-0,59 кг/м², $p = 0,1829$ недостовірне). Таким чином, лікувальна стратегія у групі А із застосуванням бісопрололу та амлодипіну виявила мінімальні переваги щодо впливу на гемодинамічні та антропометричні показники порівняно зі стратегією, що застосовувалась у пацієнтів групи В, яка базувалася на прийманні верапаміду та індапаміду.

Таблиця 1 – Динаміка антропометричних та гемодинамічних показників у пацієнтів із АГ високого та дуже високого ризику через 6 міс. застосування різних схем комбінованого лікування ($M \pm m$) ($n = 62$)

Показник	Група А (n=32)			Група В (n=30)		
	Традиційна терапія + бісопролол + амлодипін			Традиційна терапія + верапаміл + індапамід		
	до лікування	після лікування	різниця	до лікування	після лікування	різниця
ІМТ, кг/м ²	29,66±0,31	28,80±0,28	-0,86*	30,03 ±0,45	29,44±0,46	-0,59
САТ, мм рт. ст.	159,7±0,9	133,5±1,1	-6,17*	161,8±1,1	136,4±1,0	-5,44*
ДАТ, мм рт. ст.	98,6±0,8	81,0±0,7	-7,56*	97,56±0,93	81,24±0,92	-16,32*
СерАТ, мм рт. ст.	119,0±0,6	98,5±0,8	-20,43*	119,0±0,80	99,64±0,82	-19,36*
ЧСС, уд./хв	81,3±1,3	68,0±0,8	-13,29*	80,86±1,35	68,78±0,92	-12,08*

* Достовірність - $p < 0,05$

Таблиця 2 – Динаміка біохімічних показників у пацієнтів із АГ високого та дуже високого ризику через 6 міс. застосування різних схем комбінованого лікування ($M \pm m$) ($n = 62$)

Показник	Група А (n=32)			Група В (n=30)		
	Традиційна терапія + бісопролол + амлодипін			Традиційна терапія + верапаміл + індапамід		
	до лікування	після лікування	різниця	до лікування	після лікування	різниця
ЗХС, ммоль/л	6,27±0,14	5,08±0,13	-1,19*	6,25±0,15	5,11±0,14	-1,14*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	4,29±0,12	3,09±0,12	-1,20*	4,26±0,14	3,17±0,13	-1,09*
ТГ, ммоль/л	1,75±0,07	1,53±0,06	-0,22*	1,74±0,08	1,49±0,07	-0,25*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,21±0,10	1,31±0,03	+0,10*	1,21±0,03	1,28±0,03	+0,07
Глюкоза, ммоль/л	5,62±0,17	5,33±0,12	-0,29	5,60±0,17	5,13±0,10	-0,47*
Калій, ммоль/л	4,33±0,06	4,42±0,05	+0,09	4,36±0,08	4,29±0,06	-0,07
Креатинін, ммоль/л	0,0942±0,0035	0,0901±0,0032	-0,0041	0,1001±0,0097	0,0904±0,0032	-0,0097*
ШКФ, мл/хв	88,34±3,90	89,33±3,81	+0,99	84,95±4,72	90,06±4,68	+5,11
Гематокрит	0,446±0,005	0,430±0,004	-0,016*	0,427±0,007	0,436±0,006	+0,009
Фібриноген, г/л	3,78±0,11	3,52±0,10	-0,26*	3,45±0,11	3,35±0,09	-0,10

* Достовірність - $p < 0,05$

Подібні зміни під впливом терапії спостерігали серед більшості досліджуваних ліпідних маркерів. Так, ЗХС знизився більш значущі у групі А (-1,19 ммоль/л) порівняно з групою В (-1,14 ммоль/л); $p < 0,0001$ у обох групах. Рівень ХС ЛПНГ також більш помітно знизився у групі А (-1,20 ммоль/л проти -1,09 ммоль/л у групі В), $p < 0,0001$ у обох групах. Але рівень ТГ продемонстрував кращу динаміку у групі В, ніж у групі А (-0,25 ммоль/л проти -0,22 ммоль/л). Достовірність зміни цього показника була також вищою у групі В порівняно з групою А ($p = 0,0087$ проти $p = 0,0121$, достовірне у обох групах). Цікавою знахідкою виявилось більше зростання ХС ЛПВГ у групі А (+0,10 ммоль/л) порівняно з групою В (+0,07 ммоль/л). Достовірність становила $p = 0,0153$ у групі А (високодостовірно) і $p = 0,0621$ - у групі В (недостовірно). На противагу цим змінам більш сприятливий вплив терапії на рівень глюкози відмічався у групі В (-0,47 ммоль/л) порівняно з групою А (-0,29 ммоль/л). Достовірність становила 0,0111 (високодостовірно) у групі В і 0,0818 (недостовірно) - у групі А.

Зміни калію в крові були різноспрямовані (+0,09 ммоль/л у групі А і -0,07 ммоль/л - у групі В), але недостовірні у обох групах ($p = 0,1164$ і $p = 0,2519$ відповідно). Зниження рівня креатиніну було незначним (-0,0041 ммоль/л) і недостовірним ($p = 0,1957$) - у групі А та помірним (-0,0097 ммоль/л) і достовірним ($p = 0,0347$) - у групі В. Що стосується зростання ШКФ, цей показник більш виражено змінився в групі В (+5,11 мл/хв) порівняно з групою А (+0,99 мл/хв), проте ці зміни були недостовірними в обох досліджуваних групах ($p = 0,4311$ - у групі А і $p = 0,2219$ - у групі В).

Що стосується показників згортання крові, спостерігали таке: зміни гематокриту були різноспрямовані: -0,016 у групі А та +0,009 - у групі В, відповідно $p = 0,0458$, що є достовірним та $p = 0,1546$ - недостовірним; фібриноген знизився більш помітно у групі А (-0,26 г/л), ніж у групі В (-0,10 г/л), відповідно $p = 0,0380$ (достовірно) та $p = 0,2615$ (недостовірно).

Таким чином, у наведеному дослідженні відмічено подібний, але дещо відмінний вплив двох різних лікувальних стратегій на основні гемодинамічні, антропометричні й біохімічні показники пацієнтів із АГ високого і дуже високого додаткового ризику.

ВИСНОВКИ

1. Обидві комбінації антигіпертензивних препаратів - (раміприл + бісопролол + амлодипін + аторвастатин) та (раміприл + верапаміл + індапамід + аторвастатин) достовірно й ефективно знижують АТ і сприятливо впливають на основні антропометричні й біохімічні показники, а тому можуть успішно використовуватися у лікуванні пацієнтів із АГ високого і дуже високого ризику.

2. Лікувальна стратегія, що застосовувалась у групі А, виявила мінімальні переваги щодо впливу на основні гемодинамічні показники, зниження ЗХС і ХС ЛПНГ, а також незначні переваги відносно підвищення ХС ЛПВГ і зниження ІМТ, що надає певні переваги для застосування цієї комбінації у пацієнтів із порушенням ліпідного обміну, зокрема зі зниженим рівнем ХС ЛПВГ. Іншою перевагою схеми лікування, яка застосовувалась у групі А, було зниження рівня гематокриту і фібриногену, що є підставою до призначення цієї комбінації у пацієнтів з ІХС при високих вихідних рівнях цих показників.

3. Схема лікування, використана у пацієнтів групи В, показала мінімальні переваги відносно зниження рівня ТГ та помірні переваги у зниженні глюкози, що надає певні переваги щодо застосування цієї комбінації у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу і/або ізольованою тригліцеридемією. Іншими перевагами цієї схеми була тенденція до незначного зниження рівня калію, більш виражене достовірне зниження

креатиніну та тенденція до зростання ШКФ. Виявлений сприятливий вплив на ці показники дає підстави до призначення зазначеної комбінації в пацієнтів із АГ високого ризику з початковим зниженням функції нирок для зниження темпів прогресування ниркової дисфункції та пов'язаних з нею віддалених ускладнень.

4. Обидві комбінації забезпечували адекватний контроль ЧСС, що дозволяє суттєво знизити віддалений ризик ішемічних подій, серцевої недостатності й раптової серцевої смерті.

SUMMARY

REGIMES OF COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF HIGH AND VERY HIGH RISK GROUPS

L. B. Vynnychenko, L. I. Chuba,

Medical Institute of Sumy State University, Sumy

The results of two multicomponent treatment regimens of 62 patients with arterial hypertension of high and very high risk groups are presented. Both combinations (ramipril + bisoprolol + amlodipin + atorvastatin and ramipril + verapamil + indapamid + atorvastatin) are certainly and effectively reducing arterial pressure heart rate and improving basic anthropometric and biochemical values. It was discovered that both treatment regimens have had the additional advantages on separate biochemical parameters, which allow to apply them for the various categories of patients with arterial hypertension and associated clinical states.

Key words: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, biochemical parameters, concomitant factors of risk.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Карпов Ю. А. Пересмотр Европейских рекомендаций по артериальной гипертонии 2009 г.: предпочтительные комбинации антигипертензивных препаратов / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал (РМЖ). – 2010. – №18(6). – С. 325-331.
2. Сіренко Ю. М. Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії / Ю. М. Сіренко, К. В. Міхеєва // Артериальная гипертензия. – 2010. – №3(11). – С. 59-69.
3. Bakris G.L. STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. / G.L. Bakris, M. Molitch, A. Hewkin et al. // Diabetes Care. - 2004. -№ 29 (12). -P. 2592-2597.
4. Bakris G.L. INVEST Investigators. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study / G.L. Bakris, E. Gaxiola, F.H. Messerli et al. // Hypertension. – 2004. – № 44 (5). –P. 637-642.

Надійшла до редакції 19 травня 2011 р.