

*М.Г. Ілляш, О.Є. Базика,
О.С. Старшова*

*ДУ ННЦ «Інститут кардіології
ім. академіка М.Д. Стражеска»
НАМНУ, м. Київ*

ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме

У статті представлено результати 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлортіазиду 26 хворих із м'якою й помірною артеріальною гіпертензією (АГ). У 100% пацієнтів досягнуто цільового рівня артеріального тиску (АТ). Проведена терапія супроводжувалась нормалізацією показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки, була ефективною й безпечною, відрізнялась доброю клінічною переносимістю, що дозволяє рекомендувати її для призначення пацієнтам із м'якою та помірною АГ.

Ключові слова

Артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, лізиноприл, гідрохлортіазид.

Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації кардіологів (2012), лікування артеріальної гіпертензії (АГ) має призводити не тільки до зниження артеріального тиску (АТ), а й до контролю в довгостроковій перспективі сумарного кардіо-васкулярного ризику, зменшення ураження органів-мішеней [1, 2]. Комбінована антигіпертензивна терапія інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретиком – найбільш патогенетично обґрунтоване поєднання препаратів, покликане забезпечити максимально ефективний контроль підвищеного АТ. У цієї групи препаратів доведені ренопротекторні, кардіопротекторні, вазопротекторні властивості, при проведенні багатьох проспективних досліджень (EWPHE, TEPIC, Stop-Hypertension, Stop-2, MRC-THOA, SHER, STONE, ELITE, ETALON тощо) показана не тільки доцільність такої антигіпертензивної терапії, але й висока ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії – знижувалась кількість інсультів на 25-49% загалом, фатальних інсультів – на 12-70%, нефатальних кардіальних ускладнень – на 13-44%, фатальних кардіальних ускладнень – на 20-41% [3-5]. Прикладом такої ефективної комбінації є пролонгований іАПФ лізиноприл і гідрохлортіазид.

Мета дослідження – вивчення антигіпертензивного впливу 12-тижневої терапії на структурно-функціональний стан серця й переносимості фіксованої комбінації іАПФ лізиноприлу (10 мг) і діуретика гідрохлортіазиду (12,5 мг). Таке завдання є обґрунтованим, оскільки використання фіксованих комбінацій не тільки декларується як перший крок у фармакотерапії гіпертензивних станів, але й усе ширше застосовується в реальній клінічній практиці [6-8].

Матеріали та методи

У дослідження включені 26 пацієнтів із м'якою – 10 (38,5%) та з помірною АГ – 16 (61,5%). Середній вік хворих становив $(54,8 \pm 4,7)$, середня тривалість АГ – $10,1 \pm 1,3$ роки. Діагноз АГ установлювався на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ/МТГ. У дослідження не включалися хворі з важкою серцевою недостатністю (III-IV ФК за NYHA), онкологічними, ендокринними, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, тяжкою печінковою або нирковою недостатністю. Після встановлення діагнозу АГ [1, 2] протягом першого тижня спостереження виконували загальноклінічні дослідження, ЕКГ, Ехокардіографію (ЕхоКГ), добовий моніторинг АТ (ДМАТ), призначали комбінацію лізиноприлу (10 мг) і гідрохлортіазиду (12,5 мг) один раз на добу (вранці). Подальшу оцінку загального стану та офісного АТ пацієнта здійснювали наприкінці першого, другого, шостого, десятого та дванадцятого тижня спостережень. Якщо цільовий рівень АТ не було досягнуто (САТ < 140 мм рт.ст., ДАТ < 90 мм рт.ст.), на другому тижні дозу лізиноприлу збільшували до 20 мг, гідрохлортіазиду – до 12,5 мг; в аналогічній ситуації на третьому тижні – до 40 мг і 25 мг відповідно. Повторні інструментальні та лабораторні тести виконували наприкінці 12-тижневого строку спостереження за пацієнтом. Протягом усього терміну проводили оцінку лікування та моніторинг переносимості препарату за стандартними критеріями.

Хворим проводили офісне вимірювання АТ – систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), ДМАТ,

доплерЕхоКГ. ДМАТ виконували за допомогою апарату «Diacard» фірми Solwaig з автоматичним розрахунком стандартних показників відповідно до діючих рекомендацій. ЕхоКГ виконували за стандартною методикою в М- і В-режимах [9]. На підставі визначених в М-режимі товщини міжшлуночної перегородки (Тмшп), товщини задньої стінки ЛШ (Тзс) у діастолу та кінцево-діастолічного розміру ЛШ (КДР) розраховували індекс маси міокарда (ММ). Діастолічну функцію ЛШ вивчали за допомогою доплерЕхоКГ в імпульсному режимі за кривою трансмітрального кровотоку відповідно стандартної методики [9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica for Windows, v.6.0 на персональному комп'ютері.

Результати та їх обговорення

На фоні терапії лізиноприлом та гідрохлортiazидом усі хворі відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення числа запаморочень, кардіалгій, частоти й інтенсивності головного болю, а також підвищення переносимості фізичного навантаження. У процесі лікування не було зареєстровано будь-яких побічних реакцій, що свідчить про добру переносимість лізиноприлу та гідрохлортiazиду. Двоє хворих (7,7 %) пред'являли скарги на сухий кашель – типовий побічний ефект іАПФ, але невелика інтенсивність кашлю не вимагала відміни препарату.

У результаті поступового підбору дози в усіх обстежених пацієнтів був досягнутий цільовий рівень офісного АТ (тобто менший за 140/90 мм рт.ст.). Індивідуально ефективно добуван-

ня лізиноприлу розподілялось таким чином: 10 мг – вісім (30,8%) хворих, 20 мг – 17 (65,4%) хворих, 40 мг – один (3,8%) хворий. Середня добова доза лізиноприлу становила $15,8 \pm 1,9$ мг. Протягом першого тижня у хворих відмічалось помірне, у межах 10 мм рт.ст., зниження САТ та ДАТ. Протягом наступних одинадцяти тижнів дослідження відзначали стійке статистично високостовірне зниження та стабілізацію АТ на рівні, підтримання якого протягом тривалого часу є доцільним для мінімізації ризику розвитку судинних катастроф, а отже для збереження працездатності та підвищення якості життя хворих. За даними ДМАТ, середньодобовий рівень САТ знизився з $139,3 \pm 11,7$ мм рт.ст до $120,8 \pm 10,9$ мм рт.ст., рівень ДАТ – із $81,8 \pm 9,1$ мм рт.ст до $74,1 \pm 8,6$ мм рт.ст (табл. 1).

Застосування лізиноприлу та гідрохлортiazиду протягом 12 тижнів лікування хворих із АГ супроводжувалося низкою позитивних змін структурно-функціонального стану серця, що узгоджується з аналогічними роботами інших авторів [10, 11]. За даними ЕхоКГ, простежувалась тенденція щодо позитивної динаміки показників (табл. 2), яка була порівняно: ЛП – $39,9 \pm 4,6$ та $38,1 \pm 3,4$ мм відповідно; КСР – $34,8 \pm 3,9$ та $34,2 \pm 3,7$ мм; КДР – $55,1 \pm 5,6$ та $54,7 \pm 5,3$ мм; Тзс ЛШ – $10,1 \pm 0,9$ та $9,6 \pm 0,8$ мм; Тмшп ЛШ – $10,6 \pm 0,8$ та $10,1 \pm 0,9$ мм. При аналізі скорочувальної функції ЛШ виявлено, що ФВ достовірно не змінювалася внаслідок наявності її нормальних величин (більше 55%) до лікування: $64,6 \pm 5,5$ та $67,2 \pm 5,9\%$.

Таким чином, лікування не призводило до достовірної динаміки фракції викиду ЛШ, але супроводжувалося незначним, проте статистично до-

Таблиця 1. Показники добового моніторингу АТ у хворих з АГ до й після 12-тижневого лікування, М±m

Періоди	САТ, середнє	САД, макс.	ДАД, середнє	ДАД, макс.	Варіабельність САТ (STD)
До лікування	$137,9 \pm 11,7$	$179,4 \pm 13,6$	$80,5 \pm 9,1$	$106,5 \pm 8,9$	$41,7 \pm 3,4$
Після лікування	$119,3 \pm 10,9$	$151,9 \pm 12,5$	$73,7 \pm 8,6$	$94,7 \pm 9,9$	$24,5 \pm 1,9$
P <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Таблиця 2. Показники структурно-функціонального стану серця у хворих з АГ до й після 12-тижневого лікування, М±m

Періоди	ФВ ЛШ (%)	ЛП (мм)	ЗС ЛЖ (мм)	МЖП (мм)	ИММ (г/м ²)	Е/А (у.о.)	IVRT (мс)	ЧСС за 1 хв.
До лікування	$64,6 \pm 5,6$	$39,1 \pm 4,6$	$10,1 \pm 0,9$	$11,6 \pm 0,8$	$131,2 \pm 10,2$	$0,75 \pm 0,05$	$107,3 \pm 9,9$	$71,7 \pm 0,8$
Після лікування	$67,2 \pm 5,9$	$38,3 \pm 3,9$	$9,6 \pm 0,8$	$10,1 \pm 0,9$	$118,4 \pm 10,9$	$0,84 \pm 0,06$	$101,4 \pm 9,8$	$70,2 \pm 0,6$
p <	0,02	0,01	0,02	0,002	0,001	0,05	0,08	0,003

Примітка: ФВ - фракція викиду ЛШ; ЛП - передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП); Тзс - товщина задньої стінки ЛШ; Тмшп - товщина міжшлуночної перегородки; ИММ - індекс маси міокарда; ЧСС - частота серцевих скорочень

Таблиця 3. Біохімічні лабораторні показники у хворих з АГ до і після 12-тижневого лікування, М±m

Етапи	K ⁺ ммоль/л	Na ⁺ ммоль/л	Білірубін, мкмоль/л	АЛТ, у.о.	Сечовина, ммоль/л	Сечова кислота, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
До лікування	$4,5 \pm 0,6$	$141,9 \pm 12,5$	$12,9 \pm 1,2$	$34,8 \pm 1,9$	$5,5 \pm 0,9$	$363,7 \pm 21,1$	$5,8 \pm 0,7$
Після лікування	$4,4 \pm 0,5$	$134,4 \pm 11,7$	$13,1 \pm 1,3$	$28,2 \pm 1,8$	$4,8 \pm 0,8$	$365,4 \pm 19,9$	$5,5 \pm 0,6$
p <	0,5	0,3	0,3	0,5	0,6	0,7	0,3

Примітка: АЛТ – аланінамінотрансфераза

стовірним, зменшенням передньо-заднього розміру ЛП й частоти серцевих скорочень (з $71,6 \pm 6,3$ до $68,8 \pm 6,1$ ударів за хвилину). Достовірне зменшення товщини МШП та ЗС ЛШ за такий нетривалий час можна пояснити наявністю комбінованої терапії, а також вихідну помірно виражену гіпертрофію ЛШ у хворих із м'якою та помірною АГ.

Аналіз біохімічних показників крові в динаміці показав відсутність їх статистично достовірних відмінностей (табл. 3).

За результатами моніторингу переносимості препарату за стандартними критеріями, за винятком сухого кашлю у двох пацієнтів, за період проведення дослідження не було зафіксовано побічних реакцій, які можливо було б зв'язати з прийомом препарату.

Результати проведеного дослідження продемонстрували високу клінічну ефективність і безпечність лікування хворих із неускладненою м'якою та помірною АГ індивідуально підібраними дозами лізиноприлу та гідрохлортиазиду.

Таким чином, 12-тижнева терапія лізинопри-

лом поєднана з гідрохлортиазидом разом із виразною антигіпертензивною ефективністю, покращанням структурно-функціональних характеристик серця продемонструвала високу клінічну ефективність і безпечність лікування.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія лізиноприлом і гідрохлортиазидом має призначатися на підставі індивідуального підбору дози препарату, що дозволяє досягнути цільового рівня АТ у всіх хворих із м'якою та помірною АГ.
2. Тривале тримісячне призначення комбінованої терапії супроводжується нормалізацією показників структурно-функціонального стану серця та гемодинаміки.
3. Комбінована антигіпертензивна терапія є ефективною та безпечною, відрізняється доброю клінічною переносимістю, що дозволяє рекомендувати її для призначення пацієнтам із м'якою й помірною АГ.

Список використаної літератури

1. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Committee: 2007 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*, 2007, V.28(12):1462-1536.
2. Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. Оценка риска у больного с артериальной гипертензией // *Укр. кардиол. журнал.* - 2006. - № 3 (доп.1). - С. 4-6.
3. Воронков Л.Г., Ильяш М.Г., Целуйко В.И., Дядык А.И. Клиническая эффективность и безопасность комбинации лизиноприла и гидрохлортиазиде // *Ліки України.* - 2007. - №109. - С. 46-49.
4. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: A meta-analysis of randomized double-blind studies // *JAMA.* -1996. - V.275. - P. 1507-1513.
5. Terpstra W.E., May J.F., Smith A.J. et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, non-treated hypertensive patients: ELVERA study // *J. Hypertension.* - 2001. - V.19. - P. 303-309.
6. Basso N., Paglia N., Stella I. et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging // *Reg. Pep.* - 2005. - Vol.30, №3. - P. 247-252.
7. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Destro M. et al. Effect of telmisartan / hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* - 2006. - Vol.20, №3. - P. 177-185.
8. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 37, №5. - P. 512-521.
9. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography // *J. Amer. Soc. Echo.* - 1989. - V.2. - P. 358-367.
10. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of Year of Lisinopril Treatment on Cardiac Autonomic Control in Hypertensive Patients With Left Ventricular hypertrophy // *Hypertension.* - 1996. - Vol.27. - P. 330-338.
11. Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation // *Can. J. Cardiol.* - 2006 - Vol.22, №2. - P. 125-129.

SOME ASPECTS OF THE COMBINED TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

M.G. Illiash, O.Ye. Bazyka, O.S. Starshova

Summary

The paper presents the results of a 12-week antihypertensive therapy by fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide of 26 patients with mild and moderate arterial hypertension (AH). In 100% of patients, the target blood pressure (BP) was achieved. The therapy was accompanied by normalization of structure and functional state of the heart and hemodynamics, it was effective and safe, had good clinical tolerance, which allows to recommend it for appointment to patients with mild and moderate hypertension.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, lisinopril, hydrochlorothiazide.