Досвід застосування різних схем комбінованої терапії хворих з артеріальною гіпертензією високого і дуже високого ризику

В.А. Скибчик[1], С.Д. Бабляк[2]

[1]Львівський національний університет ім. Данила Галицького
[2]Львівська обласна клінічна лікарня

Резюме. *Наведено результати порівняння двох схем багатокомпонентного медикаментозного лікування у 102 пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які належали до груп високого і дуже високого ризику. Підтверджено, що застосування обох комбінацій (раміприл + бізопролол + 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, що дозволяє прицільно застосовувати їх у різних категорій хворих з артеріальною гіпертензією при наявності асоційованих клінічних станів.*

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

Вступ

Сьогодні у >11 млн громадян України, тобто у кожного четвертого, реєструють артеріальну гіпертензію (АГ). Хоча у розпорядженні лікарів великий арсенал антигіпертензивних препаратів, вибір оптимального лікування і досягнення нормалізації артеріального тиску (АТ) у певної частини пацієнтів є нелегким завданням. Особливі складності виникають при поєднанні АГ з 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. При наявності цієї супутньої патології і 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 (Mancia G.et al., 2009), а також препарат групи статинів і ацетилсаліцилову кислоту.

Мета дослідження — порівняння впливу двох варіантів комбінованого лікування пацієнтів з АГ високого і дуже високого ризику, аналіз динаміки антропометричних, гемодинамічних та біохімічних показників.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження було включено 102 пацієнти з АГ, які згідно з критеріями Європейського товариства кардіологів належали до груп високого та дуже високого додаткового ризику, в тому числі 54 (52,94%) чоловіки і 48 (47,06%) жінок віком 45–75 років (у середньому — 62,6±0,7 року).

У 72 (70,59%) пацієнтів на момент включення в дослідження відзначали МС, у 19 (18,63%) — ЦД 2-го типу, у 44 (43,14%) — ІХС, у 24 (23,53%) пацієнтів — ХЗН із підвищеним рівнем креатиніну в крові (120–180 мкмоль/л). 23 (22,55%) пацієнти були курцями. Середній індекс маси тіла (ІМТ) становив 29,84±0,27 кг/м^2. Пацієнти із ЦД, які обстежувалися перед початком дослідження, були у стані хорошої та задовільної клініко-метаболічної компенсації захворювання. Усім учасникам проводили такі дослідження: вимірювання офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ, середнього АТ (СерАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), визначення ІМТ, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ехоКГ), визначення основних показників ліпідного обміну: загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Окрім того, визначали рівень таких біохімічних показників — глюкози, калію, креатиніну, гематокриту та фібриногену. 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 переважної більшості пацієнтів до цільової — 5 мг 2 рази на добу та аторвастатин (Ліпримар) в дозі 10 мг увечері. У зв'язку з недосягненням цільового рівня АТ (<140/90 мм рт. ст.) через 2 тиж пацієнтів розподілили на дві однорідні за основними показниками групи. Учасникам групи А (n=52, середній вік — 62,40±1,12 року) додатково призначали бізопролол (Конкор) в дозі 2,5 мг/добу вранці. У більшості пацієнтів через 4 тиж від початку дослідження доза препарату була підвищена до 5 мг/добу. Хворим групи В (n=50, середній вік — 62,76±0,95 року) додатково призначали верапаміл (Ізоптин) в дозі 120 мг ввечері з поступовим підвищенням дози у більшості пацієнтів до 240 мг/добу у 2 прийоми. При недосягненні протягом перших 6 тиж лікування цільових показників офісного 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, в дозі 1 таблетка ввечері. При 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) в дозі 1,5 мг вранці. Через 2 і 6 міс від початку призначень здійснювали аналіз проведеного лікування.

На основі отриманих результатів створено базу даних у Microsoft Excel. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета аналізу в Microsoft Excel та пакета комп'ютерних програм Statistika for Windows 5.0 (StatSoft, США) з обчисленням таких показників: середньої арифметичної величини M; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини m; коефіцієнта достовірності p. Відмінність вважали достовірною при p<0,05.

Результати та їх обговорення

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 та 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 спостерігалися в динаміці СерАТ (–20,43 мм рт. ст. у групі А і –19,36 мм рт. ст. — у групі В); p<0,0001 у обох групах. ЧСС більш помітно знизилася у групі А (–13,29 уд./хв), ніж у групі В (–12,08 уд./хв); p<0,0001 у обох групах. Більш виражені й достовірні зміни ІМТ спостерігалися 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 бізопрололу та амлодипіну виявила мінімальні переваги щодо впливу на гемодинамічні та антропометричні показники порівняно зі стратегією, що застосовувалась у групі В і базувалася на верапамілі та індапаміді.

Подібні зміни під впливом терапії спостерігалися серед більшості досліджуваних ліпідних маркерів. Так, ЗХС знизився більш значимо у групі А (–1,19 ммоль/л), ніж у групі В (–1,14 ммоль/л); p<0,0001 у обох групах. Рівень ХС ЛПНЩ також більш помітно знизився у групі А, ніж у групі В (–1,20 ммоль/л проти –1,09 ммоль/л); 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 виявилося більше зростання ХС ЛПВЩ 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 автори зауважили більш сприятливий вплив терапії у групі В на рівень глюкози (–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, то воно було набагато більш виражене у групі В (+5,11 мл/хв), ніж у групі А (+0,99 мл/хв), але ці зміни були недостовірні в обох групах (p=0,4311 у групі А і p=0,2219 — у групі В).

Інакше прореагували показники згортання крові. Зміни гематокриту були різноспрямовані: –0,016 у групі А і +0,009 — у групі В відповідно, достовірність становила 0,0458 (достовірно) і 0,1546 (недостовірно). Фібриноген знизився більш помітно у групі А (–0,26 г/л), ніж у групі В (–0,10 г/л). Достовірність становила 0,0380 (достовірно) у групі А і 0,2615 (недостовірно) у групі В.

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. Як відомо, за останні 10–15 років були завершені кілька основних великих досліджень антигіпертензивної терапії, орієнтованих на пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Незважаючи на те що вони становили цінну додаткову інформацію через складний дизайн і використання багатьох супутніх лікувальних факторів, їх інтерпретація часом є складною і суперечливою. Зокрема, на основі міжнародних багатоцентрових досліджень (ADVANCE, ACCOMPLISH, HOT, ASCOT, STAR, INVEST) виявлено такі оптимальні комбінації двох антигіпертензивних засобів: «інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) + діуретик» (Patel A. et al., 2007), «інгібітор АПФ + дигідропіридиновий антагоніст кальцію» (Dahlöf B. et al., 2005; Jamerson K. et al., 2008), «інгібітор АПФ + недигідропіридиновий антагоніст кальцію» (Bakris G. et al., 2004; 2006), «недигідропіридиновий антагоніст кальцію + блокатор бета-адренорецепторів» (Hansson L. et al., 1998). Але важливо пам'ятати, що не менше 15–20% пацієнтів потребують >2 антигіпертензивних препаратів для досягнення ефективного зниження і тривалого контролю АТ. Провідні кардіологи світу вже ведуть пошук раціональних трикомпонентних комбінацій (не лише вільних, але й фіксованих). Причому, за основу такого пошуку беруть чотири класи антигіпертензивних препаратів згідно з переглядом Європейських рекомендацій 2009 р., але розглядається можливість включення інших антигіпертензивних препаратів (таких як блокатори бета- чи альфа-адренорецепторів) до багатокомпонентних схем залежно від клінічних умов (Сіренко Ю.М., Міхеєва К.В., 2010).

Відповідно до Європейських рекомендацій 2007 р., графічна фігура (рис. 1), яка виражає діапазон можливих комбінацій, представлена у формі шестикутника (Mancia G. et al., 2009; Карпов Ю.А., 2010).

У нашому дослідженні дві трикомпонентні стратегії можна зобразити у вигляді двох трикутників (рис. 2).

Обидві стратегії (див. табл. 1 і 2) виявилися достатньо ефективними, що дозволяє застосовувати їх у пацієнтів із АГ високого і дуже високого ризику.

Висновки

Обидві комбінації (раміприл + бізопролол + амлодипін + аторвастатин (група А)

Таблиця 1 **Динаміка антропометричних та гемодинамічних показників у пацієнтів з АГ високого та дуже високого ризику через 6 міс застосування різних схем комбінованого лікування (M±м) (n=102)**

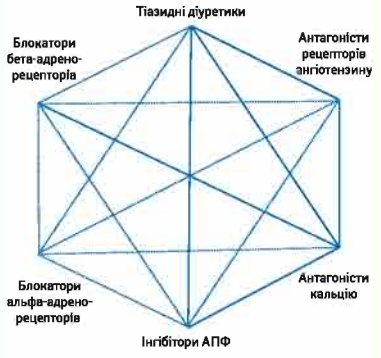
Показник	Група А (n=52) Традиційна терапія + бізопролол + амлодипін				Група В (n=50) Традиційна терапія + верапаміл + індапамід			
	Середній вік, років 62,40±1,12				62,76±0,95			
	до лікування	після лікування	різниця	достовірність	до лікування	після лікування	різниця	достовірність
ІМТ, кг/м²	29,66±0,31	28,80±0,28	–0,86	p=0,0227	30,03±0,45	29,44±0,46	–0,59	p=0,1829 н.д.
САТ, мм рт. ст.	159,7±0,9	133,5±1,1	–26,17	p<0,0001	161,8±1,1	136,4±1,0	–25,44	p<0,0001
ДАТ, мм рт. ст.	98,6±0,8	81,0±0,7	–17,56	p<0,0001	97,56±0,93	81,24±0,92	–16,32	p<0,0001
СерАТ, мм рт. ст.	119,0±0,6	98,5±0,8	–20,43	p<0,0001	119,0±0,80	99,64±0,82	–19,36	p<0,0001
ЧСС, уд./хв	81,3±1,3	68,0±0,8	–13,29	p<0,0001	80,86±1,35	68,78±0,92	–12,08	p<0,0001

В табл. 1 і 2: н.д. – недостовірні дані.

Таблиця 2 **Динаміка біохімічних показників у пацієнтів з АГ високого та дуже високого ризику через 6 міс застосування різних схем комбінованого лікування (M±м) (n=102)**

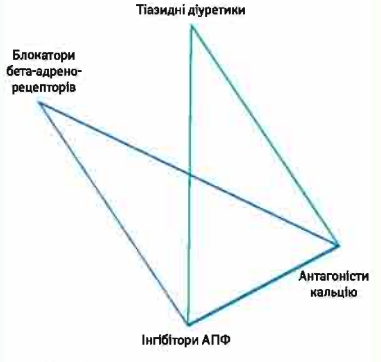
Показник	Група А (n=52) Традиційна терапія + бізопролол + амлодипін				Група В (n=50) Традиційна терапія + верапаміл + індапамід			
	до лікування	після лікування	різниця	достовірність	до лікування	після лікування	різниця	достовірність
ЗХС, ммоль/л	6,27±0,14	5,08±0,13	–1,19	p<0,0001	6,25±0,15	5,11±0,14	–1,14	p<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,29±0,12	3,09±0,12	–1,20	p<0,0001	4,26±0,14	3,17±0,13	–1,09	p<0,0001
ТГ, ммоль/л	1,75±0,07	1,53±0,06	–0,22	p=0,0121	1,74±0,08	1,49±0,07	–0,25	p=0,0087
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,10	1,31±0,03	+0,10	p=0,0153	1,21±0,03	1,28±0,03	+0,07	p=0,0621 н.д.
Глюкоза, ммоль/л	5,62±0,17	5,33±0,12	–0,29	p=0,0818 н.д.	5,60±0,17	5,13±0,10	–0,47	p=0,0111
Калій, ммоль/л	4,33 ±0,06	4,42±0,05	+0,09	p=0,1164 н.д.	4,36±0,08	4,29±0,06	–0,07	p=0,2519 н.д.
Креатинін, ммоль/л	0,0942±0,0035	0,0901±0,0032	–0,0041	p=0,1957 н.д.	0,1001±0,0097	0,0904±0,0032	–0,0097	p=0,0347
ШКФ, мл/хв	88,34±3,90	89,33±3,81	+0,99	p=0,4311 н.д.	84,95±4,72	90,06±4,68	+5,11	p=0,2219 н.д.
Гематокрит	0,446±0,005	0,430±0,004	–0,016	p=0,0458	0,427±0,007	0,436±0,006	+0,009	p=0,1546 н.д.
Фібриноген, г/л	3,78±0,11	3,52±0,10	–0,26	p=0,0380	3,45±0,11	3,35±0,09	–0,10	p=0,2615 н.д.

Рис. 1



Можливі рекомендації антигіпертензивних препаратів

Рис. 2



Комбінації антигіпертензивних препаратів, використаних у дослідженні

та раміприл + верапаміл + індапамід + аторвастатин (група В)) достовірно і 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. Лікувальна стратегія, що застосовувалась у групі А, виявила мінімальні переваги щодо впливу на основні гемодинамічні показники при порівнянні зі стратегією у групі В.

Схема терапії, використана у пацієнтів групи А, показала мінімальні переваги щодо зниження ЗХС і ХС ЛПНЩ, а також незначні переваги відносно підвищення ХС ЛПВЩ і зниження ІМТ, що надає певні преференції для застосування цієї комбінації у пацієнтів із порушенням ліпідного обміну, зокрема зі зниженим рівнем ХС ЛПВЩ. Іншою перевагою схеми лікування, яка застосовувалась у групі А, було зниження рівня гематокриту і фібриногену, що надає підстави до призначення цієї комбінації у пацієнтів з ІХС при високих вихідних рівнях цих показників.

Схема лікування, використана у пацієнтів групи В, показала мінімальні переваги відносно зниження рівня ТГ та помірні переваги у зниженні глюкози, що надає певні преференції щодо застосування цієї комбінації у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу і/або ізольованою тригліцеридемією. Іншою перевагою 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.

Обидві комбінації забезпечували адекватний контроль ЧСС, що дозволяє суттєво знизити віддалений ризик ішемічних подій, серцевої недостатності й раптової серцевої смерті, оскільки згідно з даними останнього щорічного конгресу Американського товариства артеріальної гіпертензії доведено, що наявність тахікардії на фоні лікування є сильним і незалежним предиктором кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із АГ високого ризику.

Література

Карпов Ю.А. (2010) Пересмотр Европейских рекомендаций по артериальной гипертонии 2009 г.: предпочтительные комбинации антигипертензивных препаратов. Русский медицинский журнал (РМЖ), 18(6): 325–331.

Сіренко Ю.М., Міхеєва К.В. (2010) Прихильність до лікування як наріжний камінь сучасної терапії артеріальної гіпертензії. Артериальная гипертензия, 3(11): 59–69.

Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al.; STAR Investigators (2006). Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care, 29(12): 2592–2597.

Bakris G.L., Gaxiola E., Messerli F.H. et al., INVEST Investigators (2004) Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. Hypertension, 44(5): 637–642.

Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. (2005) Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 366(9489): 895–906.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet, 351(9118): 1755–1762.

Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N. Engl. J. Med., 359(23): 2417–2428.

Mancia G., Laurent S., Agabiti–Rosei E. et al. (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society ofHypertension Task Force document. J. Hypertens., 27(11): 2121–2158.

Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. (2007) Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 370 (9590): 829–840.

Опыт применения различных схем комбинированной терапии у больных с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска

В.А. Скибчик, С.Д. Бабляк

Резюме. *Представлены результаты сравнения двух схем многокомпонентного медикаментозного лечения у 102 пациентов с артериальной гипертензией, которые относились к группам высокого и очень высокого риска. Подтверждено, что использование обеих комбинаций (рамиприл + бизопролол + 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.*

Experience of the application of different approaches of the combined treatment of patients with arterial hypertension of high and very high risk

V.A. Skibchik, S.D. Bablyak

Summary. *The results of two multicomponent treatment regimens of 102 patients with arterial hypertension of high and very high risk groups are presented. Both combinations (ramipril + bisoprolol + amlodipine + atorvastatin and ramipril + verapamil + indapamide + atorvastatin) are certainly and effectively reducing arterial pressure and 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.*

Адреса для листування:
Бабляк Сергій Дмитрович
79010, Львів, вул. Чернігівська, 7
Львівська обласна клінічна лікарня,
кардіохірургічне відділення № 1