

УДК 616.12-008.331.1-085

## Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією

Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, Г.В. Пономарьова, П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук, О.О. Сніцаренко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** центральний артеріальний тиск, лізиноприл, бісопролол, гідрохлоротіазид

Останнім часом науковці та клініцисти зійшлися у поглядах стосовно того, що, оскільки зниження рівня артеріального тиску (АТ) саме собою допомагає поліпшити серцево-судинний прогноз [3], то не важливо, який із препаратів обрати для початку антигіпертензивної терапії –  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ), діуретик, антагоніст кальцію, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА). Проте є конкретні ситуації, при яких перевагу мають окремі класи антигіпертензивних засобів, що відкривають можливості оптимального підбору медикаментозного лікування.

У більшості нових рекомендацій йдеться про те, що лікування пацієнтів із помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією (АГ) можна та навіть варто розпочинати із призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, адже в світлі доказової медицини ці пацієнти належать до групи високого ризику, а тому комбінування кількох засобів для швидкого та тривалого досягнення ефективного контролю АТ і впливу одразу на кілька факторів ризику цілком виправдано [1].

На практиці перевагу має використання фіксованих комбінацій, які сприяють поліпшенню прихильності пацієнтів до терапії. На цей момент найчастіше застосовують комбінації ІАПФ або

БРА з діуретиками. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії 2013 р. такі комбінації найбільш оптимальні для використання. Інша схвалена комбінація – додавання антагоністів кальцію до блокаторів ренін-ангіотензинової системи, що забезпечує достатній контроль АТ та має сприятливий вплив на прогноз [2].

Доцільність призначення  $\beta$ -АБ неодноразово піддавали сумнівам. Противники цієї групи препаратів наводили дані досліджень, в яких  $\beta$ -АБ виявлялися гіршими за ІАПФ або БРА щодо зниження серцево-судинного ризику [ASCOT-BPLA, LIFE]. Прихильники – навпаки, пов'язували «поразку»  $\beta$ -АБ у клінічних дослідженнях із застосуванням саме атенололу. За їх твердженнями, селективні  $\beta$ -АБ з властивостями вазодилаторів мають такий самий вплив на перебіг АГ, як і інші антигіпертензивні препарати [5].

Проте, на жаль, прямих порівняльних досліджень високоселективних  $\beta$ -АБ із ІАПФ або БРА проведено мало, ще менше – досліджень комбінацій цих препаратів [11]. Відомо, що ефективність препаратів, призначених у вигляді монотерапії або комбінацій, різна. Адже препарати, які комбінуються, можуть потенціювати дію один одного, сумувати або пригнічувати її.

Радченко Ганна Дмитрівна, д. мед. н., провід. наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел. +380 (44) 249-70-40. E-mail: rganna@bigmir.net

Тому, на нашу думку, було б цікавим порівняти результати застосування згаданих комбінацій антигіпертензивних препаратів [12, 16].

Мета роботи – порівняти ефективність застосування комбінації високоселективного  $\beta$ -адреноблокатора бісопрололу й гідрохлоротіазиду та комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією.

## Матеріал і методи

У дослідження залучили 59 пацієнтів з помірною та тяжкою АГ (середній рівень АТ –  $(171,3 \pm 2,1)/(98,6 \pm 1,3)$  мм рт. ст.). Критеріями залучення в дослідження були вік 18–75 років, наявність есенціальної АГ 2–3-го ступеня.

Критерії вилучення: рівень офісного систолічного АТ (САТ) на момент залучення  $> 220$  мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ)  $> 120$  мм рт. ст.; ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ( $> 5,5$  ммоль/л) або гіпокаліємія ( $< 3,5$  ммоль/л), стенотичне двобічне ураження судин нирок, гостра серцева недостатність, порушення ритму серця (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, синусова тахікардія (частота скорочень серця (ЧСС)  $> 100$  за 1 хв), порушення атріовентрикулярної провідності, синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ  $< 90$  мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ) вище від верхньої границі норми втричі), гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові  $\geq 133$  мкмоль/л), серцева недостатність вище II функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV ФК або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (або наявністю депресивних станів у сім'ї), цукровий діабет, ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ)  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>, виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця),

прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь у іншому дослідженні.

**Методи дослідження.** Усім пацієнтам на початку дослідження та на етапах лікування проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, визначення центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (визначення рівнів калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності сироватки крові), ЕКГ.

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначали розрахунково за формулою СКД-EPI [9]. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі.

Офісні САТ та ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та на етапах спостереження. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали середнє з трьох вимірювань. ЧСС реєстрували після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою:

$$IMT = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2.$$

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Вивчали такі показники: середньодобовий (доб.), денний (д), нічний (н) та максимальний (макс.) САТ і ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі результатів ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували індекс часу (ІЧ), що характеризує часове перевантаження тиском упродовж доби і визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Також визначали індекс площі (ІП), що є площею між кривою підвищеного АТ та межею норми, а також варіабельність АТ обчислювали як стандартне відхилення величини САТ і ДАТ (відповідно ВСАТ і ВДАТ). Крім того, за допомогою програмного

забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ порівняно з денним. ДМАТ проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження [13].

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШППХе і ШППХм [15]. П'єзодатчики встановлювали на правій загальній сонній артерії, на стегновій артерії та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яка вимірювалася сантиметровою стрічкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу – на сегменті «сонна артерія – радіальна артерія». Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула вираховування

центрального АТ визначена виробником та проведена стандартизація приладу при інтраортальному вимірюванні артеріального АТ). Також за допомогою програмного забезпечення визначали індекс часу викиду (ED) та субендокардіальний індекс життєздатності (SEVR).

**Методи лікування.** Схему титрування наведено на рис. 1. Якщо пацієнти не приймали ліки на момент скринінгу, то в день рандомізації пацієнтам методом сліпих конвертів призначали фіксовану комбінацію лізиноприлу й гідрохлоротіазиду в добовій дозі 40 та 25 мг відповідно (ліпразид 20/12,5 мг виробництва «Борщагівський ХФЗ» (Україна) 2 таблетки вранці натще) – 1-ша група (n=32), або нефіксовану комбінацію бісопрололу (конкор, Nусomed, Німеччина) у добовій дозі 10 мг та гідрохлоротіазиду (гіпотіазид, Sanofi-Aventis, Франція) у добовій дозі 25 мг) – 2-га група (n=27). Перший прийом ліків відбувався в офісі лікаря-дослідника. Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через 1 міс лікування. Якщо рівень АТ через 1 міс лікування становив більше ніж 140/90 мм рт. ст., то до лікування додавали амлодипін 5 мг (тенокс, KRKA, Словенія), дозу якого збільшували до 10 мг при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Якщо на 3-му місяці лікування рівень АТ залишався вище 140/90 мм рт. ст., то до лікування додавали доксазозин (кардура, Pfizer, США) у добовій дозі 2–4 мг.

Якщо пацієнт до залучення в дослідження отримувал антигіпертензивні препарати, то ран-

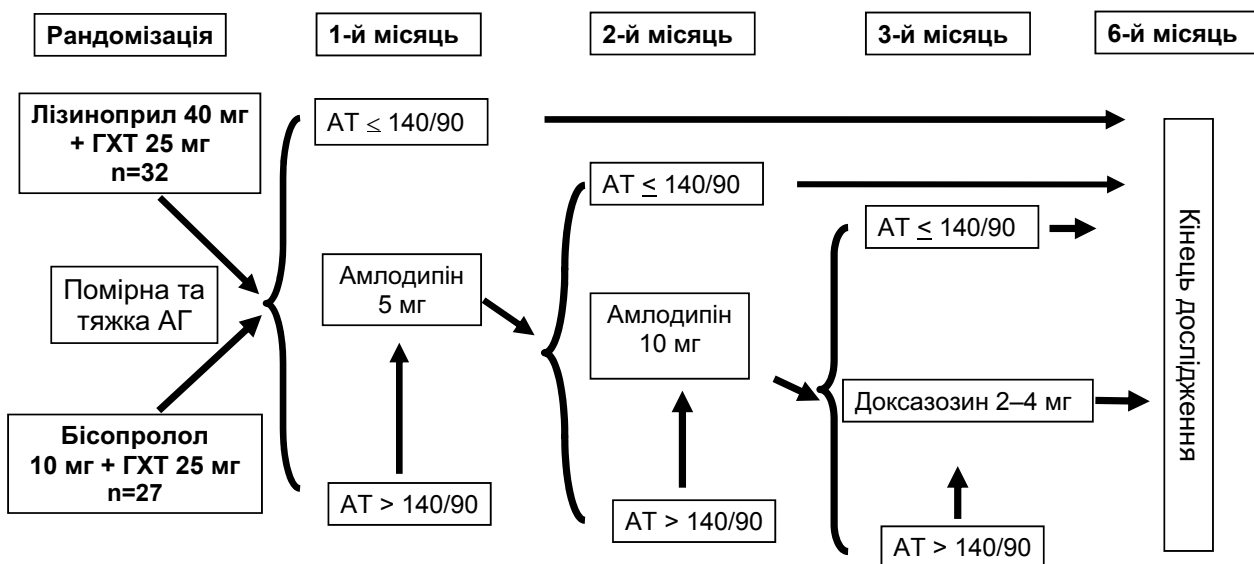


Рис. 1. Схema призначення лікування.

домізації передував період відміни, який становив 7 днів. В кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії залучення в дослідження. Якщо хворий відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення, то проводили рандомізацію пацієнта за наведеною вище схемою.

Супутнє лікування передбачало модифікацію способу життя, прийом статинів та ацетилсаліцилової кислоти. Групи рандомізації були зіставними за кількістю пацієнтів, яким призначали супутні препарати.

Прихильність хворих до лікування визначали за допомогою індексу, розрахованого за кількістю таблеток, яку пацієнту було видано (пацієнт забезпечувався ліками на 4 тиж), кількістю таблеток, які пацієнт повернув, та кількістю днів, в які пацієнт мав приймати ліки:

$$\text{Прихильність} = \frac{(\text{Кількість таблеток, що видано} - \text{кількість таблеток, які пацієнт повернув}) \times 100\%}{\text{Кількість днів, в які пацієнт мав приймати препарат}}$$

Прихильність > 80 % вважали високою, 60–80 % – помірною та < 60 % – низькою. Цей показник визначали лише для комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системі Microsoft Excel. Середні показники визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 21.0. Достовірність різниці середніх між групами визначали методом незалежного t-тесту для середніх. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Кореляційний аналіз проводили після визначення характеру розподілу за Спірменом.

## Результати та їх обговорення

У табл. 1 представлено характеристику пацієнтів на початку дослідження. Групи достовірно не відрізнялися за основними клініко-демографічними характеристиками.

**Ефективність терапії за даними офісного вимірювання АТ і ЧСС.** Динаміку офісних АТ та ЧСС представлено на рис. 2.

На тлі лікування відбулося достовірне однокове зниження офісних САТ/ДАТ як у 1-й (на (44,5±1,9)/(19,0±2,1 5) мм рт. ст.), так і у 2-й групі (на (42,4±2,1)/(18,8±2,5) мм рт. ст.). Частка пацієнтів,

Таблиця 1  
Клініко-демографічна характеристика обстежених груп пацієнтів з АГ

Показник	1-ша група (n=32)	2-га група (n=27)
Вік, років, M±m	56,7±1,9	51,3±3,4
Жінки, n (%)	18 (56,3 %)	9 (33,5 %)
Чоловіки, n (%)	14 (43,8 %)	18 (66,7 %)
Офісний САТ, мм рт. ст., M±m		
Скринінг	164,3±3,4	164,5±2,4
Залучення	171,3±2,5	172,4±1,6
Офісний ДАТ, мм рт. ст., M±m		
Скринінг	98,6±1,8	97,7±1,2
Залучення	98,3±1,9	97,6±1,3
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m	30,8±0,9	29,9±1,8
Уперше виявлена АГ, n (%)	16 (50 %)	17 (62,9 %)
Куріння, n (%)	5 (15,6 %)	3 (11,1 %)
Спадковість з АГ, n (%)	14 (43,8 %)	9 (33,5 %)
Приймали раніше		
β-АБ, n (%)	9 (28,1 %)	3 (11,1 %)
ІАПФ, n (%)	15 (46,9 %)	9 (33,5 %)
Діуретики, n (%)	10 (31,3 %)	4 (14,8 %)
Антагоністи кальцію, n (%)	4 (12,5 %)	4 (14,8 %)
Препарати центральної дії, n (%)	1 (3,1 %)	–
Призначення		
амлодипіну 5 мг, n (%)	27 (84,4 %)	20 (74,1 %)
амлодипіну 10 мг, n (%)	16 (50 %)	16 (59,3 %)
доксазозину, n (%)	2 (6,3 %)	3 (11,1 %)

**Примітка.** Різниця показників між групами недостовірна.

які досягли цільових рівнів АТ (< 140/90 мм рт. ст.), становила 31,2; 53,1; 84,4 і 93,8 % в 1-й групі та 22,2; 48,1; 85,2 і 92,6 % в 2-й групі через 1, 2, 3 та 6 міс відповідно (різниця між групами недостовірна).

Пацієнти, рівень офісного АТ яких наприкінці дослідження був вищим ніж 140/90 мм рт. ст., були скеровані на розширене обстеження для заперечення вторинних причин резистентності АГ, наявності резистентної АГ та можливої корекції схеми лікування і підбору додаткових препаратів медикаментозної терапії, з приводу чого їх залишили для подальшого спостереження у відділі симптоматичних гіпертензій.

Більшість пацієнтів приймали амлодипін, як у 1-й групі (84,4 %), так і у 2-й групі (74,1 %). Крім того, майже половині довелося збільшувати дозу доданого амлодипіну до 10 мг на добу – відповідно 59,4 та 59,3 % у групах. Крім того, двом пацієнтам 1-ї групи та трьом пацієнтам 2-ї групи довелося додавати до обох схем лікування доксазозин. У 2-й групі відзначено достовірне зниження ЧСС через 6 міс лікування (див. рис. 2), на відміну від 1-ї групи.

Таким чином, призначене лікування було однаково ефективним щодо досягнення цільового рівня АТ в обох групах.

**Ефективність терапії за даними амбулаторного моніторингу.** Динаміку середньодобових рівнів САТ, ДАТ і ЧСС представлено в табл. 2. Наприкінці дослідження в обох групах спостерігали достовірне та значне зниження середньодобових рівнів АТ ( $P < 0,001$ ).

Загальне зниження АТ протягом доби у групах достовірно не відрізнялося (на  $(19,0 \pm 3,3)$  /  $(19,3 \pm 2,8)$  мм рт. ст. у 1-й групі та на  $(24,1 \pm 1,8)$  /  $(16,9 \pm 1,2)$  мм рт. ст. у 2-й групі).

Як і слід було очікувати, у 2-й групі реєстрували значне зниження ЧСС протягом усіх 6 міс спостереження. Водночас у 1-й групі достовірного впливу на ЧСС та значної динаміки цього показника не спостерігали.

Через 3 міс лікування цільового рівня середньодобового АТ досягнуто у 50 % пацієнтів 1-ї групи та у 51,9 % пацієнтів 2-ї групи, а через 6 міс – відповідно у 71,4 та 66,7 % (різниця між групами недостовірна).

Обидва режими терапії виявилися однаково ефективними щодо зниження показників добових ІЧ та ІП, а також середнього АТ у денний та нічний час. Останнє є особливо позитивним, адже в нашому дослідженні препарати призначали 1 раз на добу, і виявилось, що вони забезпечують 24-годинний контроль АТ.

**Оцінка жорсткості артерій та динаміки центрального АТ.** Показники ЦСАТ та пружно-еластичних властивостей артерій наведено у

табл. 3. У 1-й групі зниження ЦСАТ було достовірно більшим, ніж у 2-й (відповідно на  $(25,9 \pm 2,4)$  та  $(15,4 \pm 2,9)$  мм рт. ст.;  $P < 0,05$ ). ED достовірно ( $P < 0,05$ ) зріс у 2-й групі, оскільки бісопролол збільшує тривалість систоли, внаслідок чого збільшується і час викиду. У групі комбінації з ІАПФ індекс ED достовірно не змінився, тобто, динаміки зміни часу викиду не спостерігали, оскільки жоден із препаратів цієї комбінації не має прямого впливу на електромеханічні властивості міокарда.

Цікавою знахідкою було достовірне збільшення індексу SEVR у пацієнтів 1-ї групи (зростання на  $(22,8 \pm 5,6)$  % порівняно з вихідним;  $P < 0,05$ ), в той час як у хворих 2-ї групи динаміки цього показника майже не спостерігали. Збільшення індексу SEVR свідчить про підвищення гемодинамічної ефективності діастолі, внаслідок чого збільшуються коронарний кровотік і кровопостачання самого міокарда. Це дуже корисний ефект, особливо в пацієнтів із АГ, в яких, як правило, вже є гіпертрофія лівого шлуночка. Гіпертрофований міокард, тим більше за неефективної гемодинаміки, перебуває в умовах хронічної гіпоксії. Тому препарати, які можуть підвищувати субендокардіальний індекс життєздатності, тобто, коронарний кровотік у діастолу, здатні зменшити негативний наслідок хронічної гіпоксії міокарда і, можливо, прогресування подальшого ремоделювання серця та розвиток ішемічної хвороби серця.

У пацієнтів 2-ї групи достовірно ( $P < 0,05$ ) збільшився індекс аугментації, з чим, напевно, і пов'язаний менший ступінь зниження ЦСАТ у

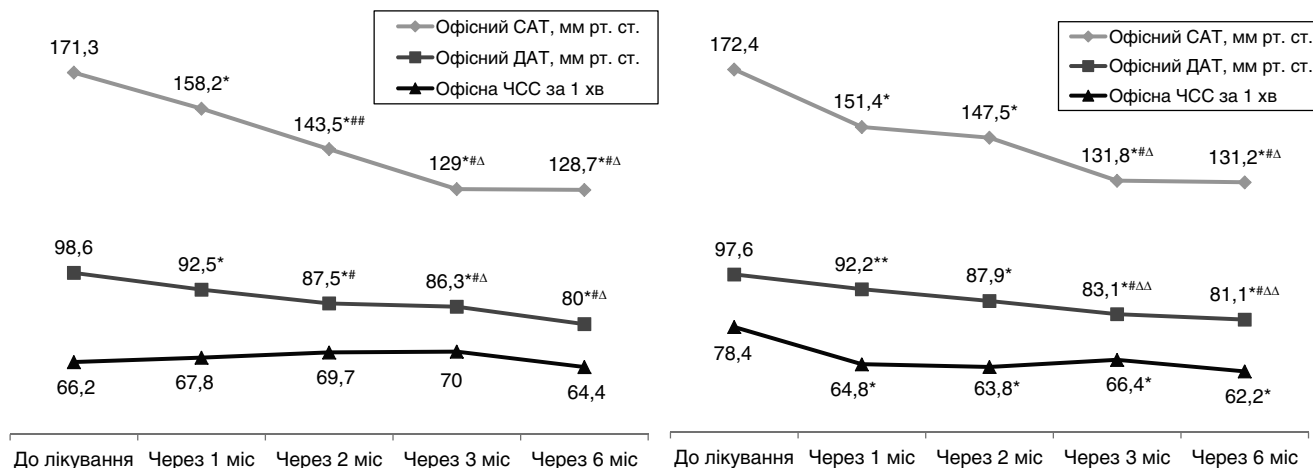


Рис. 2. Динаміка змін офісного АТ, ЧСС і досягнення цільового рівня АТ під час лікування фіксованою комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду (А) та нефіксованою комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду (Б). Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування (\* –  $P < 0,001$ , \*\* –  $P < 0,02$ ); через 1 міс (#  $P < 0,001$ , ##  $P < 0,01$ ); через 2 міс (Δ  $P < 0,001$ , ΔΔ  $P < 0,05$ ).

Таблиця 2  
Динаміка показників ДМАТ на тлі лікування в групах пацієнтів з АГ (M±m)

Показник	1-ша група (n=32)			2-га група (n=27)		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
САТдоб., мм рт. ст.	144,5±2,5	133,1±6,7	122,1±2,7*	147,5±3,9	133,8±3,1	122,7±2,8*
ДАТдоб., мм рт. ст.	89,7±1,6	75,2±1,9*	68,7±1,6*	88,3±2,5	78,2±2,6**	71,9±1,6*
ЧССдоб. за 1 хв	69,3±1,7	71,5±1,2	72,4±2,3	84,5±3,3#	73,3±2,5	73,5±2,7***
САТмакс., мм рт. ст.	181,7±5,3	163,3±3,5***	152,4±3,4 <sup>oo</sup>	188,8±6,4	174,8±6,8	161,7±6,7*
ДАТмакс., мм рт. ст.	118,6±5,0	108,3±6,9	99,5±3,1***	111,4±7,3	112,8±5,6	110,1±6,5
ПАТмакс., мм рт. ст.	63,2±2,4	56,0±6,5	53,5±2,4***	53,8±2,4	51,2±6,5	48,7±2,9
ДІ САТ, %	9,8±1,2	7,7±5,6	11,0±1,3	9,5±2,3	8,9±1,5	7,2±1,8
ДІ ДАТ, %	15,1±1,3	9,4±8,3	16,8±1,7	11,7±1,9	11,5±2,3	12,8±2,8
ІЧ САТ, %	71,0±4,8	55,7±19,9	25,7±5,9*	74,7±5,6	56,4±7,5*	25,9±7,4*
ІЧ ДАТ, %	38,3±6,1	23,6±16,3	5,5±1,8***	58,8±9,9	35,9±8,1**	15,1±6,1*
ІП САТ, мм рт. ст. · год	346,2±37,9	217,8±101,0	61,4±16,9*	308,9±87,3	118,7±36,2	79,1±12,3*
ІП ДАТ, мм рт. ст. · год	118,4±26,6	50,3±27,9	10,1±3,2**	212,5±40,5	90,2±34,9***	40,0±10,7*
САТд, мм рт. ст.	144,6±5,1	137,5±4,7***	127,1±2,8*	151,1±4,2	140,3±4,1	125,8±4,1 <sup>oo</sup>
ДАТд, мм рт. ст.	86,6±3,5	80,6±3,8***	72,8±1,5**	95,2±4,0	85,7±3,5	78,4±2,7*
ПАТд, мм рт. ст.	63,8±2,5	56,9±6,2	56,1±2,5	54,6±2,6	54,6±3,4	47,4±2,0
ЧССд за 1 хв	72,8±2,0	74,8±1,1	75,6±2,7	83,9±3,5	76,3±3,8	77,6±3,3
ВСАТд, мм рт. ст.	16,5±1,6	14,1±2,5	13,1±0,7	16,6±1,3	13,8±1,0	14,5±1,8
ВДАТд, мм рт. ст.	10,9±0,7	12,3±0,8	10,5±0,5	11,6±1,1	10,4±0,6	12,4±1,2
ІЧ САТд, %	67,3±5,3	54,1±15,8	21,5±5,7*	68,9±6,7	47,9±8,1	20,7±8,4 <sup>oo</sup>
ІЧ ДАТд, %	41,0±6,5	19,7±14,9	7,0±1,7**	60,4±9,7	36,6±9,0	18,4±7,1 <sup>Δ</sup>
САТн, мм рт. ст.	130,4±4,7	127,0±9,6	113,0±3,0*	140,1±4,1	130,7±3,7	117,3±4,2 <sup>oo</sup>
ДАТн, мм рт. ст.	76,2±3,6	72,8±5,0	60,4±2,0**	85,9±3,5	75,3±2,6***	66,9±2,7*
ПАТн, мм рт. ст.	62,5±2,7	59,7±6,4***	52,6±2,7 <sup>oo</sup>	52,0±2,9	55,4±3,4	50,4±2,6
ЧССн за 1 хв	63,0±1,2	65,4±2,0	66,1±1,8	78,2±3,8	65,6±3,8	67,5±2,1***
ВСАТн, мм рт. ст.	15,4±1,6	14,3±1,6	11,4±0,7**	11,9±1,3	14,8±1,6	12,6±2,1
ВДАТн, мм рт. ст.	9,9±0,5	12,1±1,7	8,0±0,5**	8,4±1,2	10,4±1,6	9,6±1,3
ІЧ САТн, %	74,0±5,8	59,8±26,8**	32,2±7,6*	85,1±5,2	71,1±8,4	36,2±10,1*
ІЧ ДАТн, %	32,3±6,1	31,7±19,3***	3,8±2,6*	60,4±8,9	33,6±7,7***	10,6±6,7*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* – P<0,001, \*\* – P<0,02, \*\*\* – P<0,05; через 3 міс: ° – P<0,01, oo – P<0,05; порівняно з відповідним етапом у 1-й групі: Δ – P<0,05.

Таблиця 3  
Динаміка показників, що характеризували пружно-еластичні властивості артерій, та ЦСАТ на тлі лікування у хворих АГ (M±m)

Показник	1-ша група (n=32)		2-га група (n=27)	
	До лікування	Через 6 міс	До лікування	Через 6 міс
ШППХе, м/с	13,3±0,7	12,4±0,6	13,1±0,7	13,0±0,5
ШППХм, м/с	10,6±0,4	9,8±0,2	10,5±0,5	11,5±0,6°
ED, %	36,3±0,8	34,8±0,6	32,2±1,3	36,7±1,3*
Alx, %	28,5±1,9	25,1±2,3*	19,7±1,7	24,6±1,5*
SEVR, %	136,4±3,7	161,3±4,5**	157,3±6,6	156,6±5,6°
ЦСАТ, мм рт. ст.	144,8±3,7	119,8±2,7**	142,1±3,3	128,1±2,4**

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* – P<0,05, \*\* – P<0,001; порівняно з відповідним етапом у 1-й групі: ° – P<0,05.

цій групі, адже у хворих 1-ї групи, в якій спостерігали найбільше зниження ЦСАТ, цей показник достовірно не змінився, хоча й була помітна деяка тенденція до його зниження (див. табл. 3).

ШППХ(е) та ШППХ(м) достовірно не змінилися в обох групах. Можливо, це пов'язано з нетривалим періодом спостереження (6 міс). Проте коли порівняли ступінь зміни ШППХ(е), то виявили, що у хворих 1-ї групи ШППХ(е) знизився.

лася на  $(1,20 \pm 0,08)$  м/с, тоді як у пацієнтів 2-ї групи – на  $(0,63 \pm 0,09)$  м/с ( $P < 0,001$ ). Крім того, у хворих 1-ї групи спостерігали тенденцію до зниження ШППХ(м), у той час як у пацієнтів 2-ї групи – тенденцію до зростання цього показника ( $P < 0,001$ ). Це свідчить, що терапія на основі комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду достовірно краще впливає на зменшення жорсткості артерій, ніж лікування бісопрололом та гідрохлоротіазидом.

**Вплив терапії на біохімічні показники та рівень креатиніну сироватки крові.** Між групами не виявлено жодної достовірної різниці між вихідними параметрами, що вивчалися. Крім того, не відзначено жодної негативної динаміки показників біохімічного дослідження крові.

Спостерігали достовірно зниження рівня креатиніну через 6 міс у хворих 1-ї групи (з  $(88,9 \pm 3,7)$  до  $(74,7 \pm 3,8)$  мкмоль/л;  $P < 0,05$ ), у той час як у пацієнтів 2-ї групи цей показник знизився менше і недостовірно (з  $(88,6 \pm 3,2)$  до  $(83,3 \pm 2,5)$  мкмоль/л). Проте, оцінюючи динаміку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, не виявили ніякого достовірного впливу жодної з досліджуваних комбінацій на цей показник. Таким чином, наше дослідження підтвердило те, що обидві комбінації були метаболічно нейтральні, а також що лізиноприл, ймовірно, має нефропротекторні властивості, які не залежать від впливу на рівень АТ, тому його можливо рекомендувати пацієнтам з АГ і порушенням функції нирок.

**Оцінка прихильності та переносності.** Більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність до лікування – 30 (93,8 %) хворих 1-ї групи та 25 (92,6 %) пацієнтів 2-ї групи. Отримані результати дещо відрізняються від даних літератури [4], в яких показано нижчу прихильність до антигіпертензивної терапії. Це частково можливо пояснити тим, що пацієнтам препарати видавали, і всі учасники дослідження перебували під пильним наглядом лікарів.

Терапія добре переносилася: лише 11 (34,4 %) пацієнтів 1-ї групи сповістили про появу небажаних явищ, водночас у 2-й групі побічні ефекти спостерігали у 12 (44,4 %) хворих.

Тим не менше, всі явища були класифіковані як м'які і не потребували відміни призначеної терапії або корекції дози препаратів.

Як у групі комбінації з ІАПФ, так і групі комбінації з  $\beta$ -АБ спостерігали достовірно і майже однакове зниження рівня АТ, виміряного на плечовій артерії, як в умовах клініки, так і за даними

ДМАТ. Відомо, що обидва препарати (лізиноприл і бісопролол) – високоефективні антигіпертензивні агенти з тривалим досвідом застосування в реальній клінічній практиці, ефективність впливу яких у нашому дослідженні була потенційована додаванням гідрохлоротіазиду на початку дослідження та амлодипіну і доксазозину під час титрування. Проте ступінь впливу препаратів на рівень ЦСАТ виявився різним, і терапія комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду виявилася ефективнішою щодо зниження АТ в аорті, що в подальшому може впливати на прогноз у таких пацієнтів, навіть при їх однаковому впливі на рівень брахіального АТ [10].

Окремо слід відзначити вплив досліджуваної терапії на концентрацію креатиніну. Загалом спостерігали зниження рівня креатиніну в обох групах, що закономірно, оскільки зниження АТ саме собою поліпшує функцію нирок. У пацієнтів 2-ї групи зниження концентрації креатиніну відбувалося паралельно зі зниженням АТ протягом усього періоду спостереження. У хворих 1-ї групи відбулося більш виражене зниження рівня креатиніну при однаковому ступені зниження АТ, виміряного на плечовій артерії, що може бути пов'язано із нефропротекторними властивостями лізиноприлу та, вірогідно, значнішим зменшенням центрального АТ у групі застосування ІАПФ. Адже в деяких дослідженнях [7] показано, що функція нирок найбільше пов'язана саме із рівнем САТ в аорті. Ми зробили спробу визначити, чи пов'язане поліпшення функції нирок у цій групі саме із позитивною динамікою центрального АТ. Для цього виконали кореляційний аналіз за Спірменом, аби дослідити наявність та спрямованість взаємозв'язку між ступенем зниження ЦСАТ, офісного САТ і ступенем зниження рівня креатиніну в цій групі. Але жодного достовірного взаємозв'язку між динамікою цих показників не виявили. Тобто, зміна концентрації креатиніну, яка була достовірною лише у групі комбінації з ІАПФ, пов'язана не зі зміною рівня ЦСАТ, а, найвірогідніше, з нефропротекторними властивостями лізиноприлу.

Таким чином, можна стверджувати, що обидва режими терапії – високоефективні й добре переносяться, а тому можуть бути рекомендовані для лікування пацієнтів з помірною та тяжкою АГ. Проте терапія комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду забезпечувала вищий ступінь зменшення ЦСАТ та значніший позитивний вплив на пружно-еластичні властивості артерій і функцію нирок.

## Висновки

1. За даними офісного вимірювання артеріального тиску лікування комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду було таким само ефективним, як і лікування комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду: цільового артеріального тиску досягнуто відповідно у 93,8 та 92,6 % пацієнтів.

2. Середньодобові рівні систолічного/діастолічного артеріального тиску знизилися на  $(19,0 \pm 3,3) / (19,3 \pm 2,8)$  мм рт. ст. у групі застосування лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та на  $(24,1 \pm 1,8) / (16,9 \pm 1,2)$  у групі бісопрололу й гідрохлоротіазиду. Групи достовірно не відрізнялися за ступенем зниження денного та нічного артеріального тиску. Цільового середньодобового артеріального тиску досягнуто у 50 та 51,9 % через 3 міс лікування, у 71,4 та 66,7 % через 6 міс відповідно у хворих 1-ї та 2-ї групи. Антигіпертензивну ефективність обох комбінацій підтверджувало достовірне та значне зниження індексів навантаження часом і площею.

3. При однаковому зниженні артеріального тиску на плечовій артерії терапія комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду забезпечувала достовірно більший ступінь зниження центрального систолічного артеріального тиску ( $P < 0,05$ ) та досягнення меншого рівня цього показника, ніж терапія комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

4. Не спостерігали негативного впливу досліджуваних комбінацій антигіпертензивних препаратів на показники біохімічного аналізу крові, а рівень креатиніну достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшувався лише у групі лізиноприлу й гідрохлоротіазиду через 6 міс спостереження. При цьому достовірно зниження концентрації креатиніну не було пов'язане з більш вираженим зниженням центрального систолічного артеріального тиску в цій групі.

5. Терапія комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду достовірно не впливала на середні величини показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, тоді як комбінація бісопрололу й гідрохлоротіазиду достовірно збільшувала індекс аугментації, що свідчить про збільшення частки саме додаткового компонента навантаження на серце при застосуванні комбінації  $\beta$ -адреноблокатора та діуретика. На тлі лікування комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду ступінь зменшення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного та м'язового типів був достовірно більшим,

ніж на тлі лікування комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

6. Призначене лікування добре переносилося хворими, що характеризувалося відносно невеликою частотою виникнення (у 34,4 % пацієнтів 1-ї групи та у 44,4 % – 2-ї групи) м'яких побічних реакцій, які не потребували відміни препаратів. Обидві схеми комбінованого лікування характеризувалися високою прихильністю.

## Література

1. Наказ МОЗ України N 384 від 24.05.2012. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1925–1938.
3. Black H.R. The paradigm has shifted to systolic blood pressure // *J Hum Hypertens.* – 2004. – Vol. 18 (Suppl. 2). – P. 3–7.
4. Bloom B.S. Daily regimen and compliance with treatment // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323 (7314). – P. 647.
5. Çağlar N., Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1359–1368.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. 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.* – 2005. – Vol. 366(9489). – P. 895–906.
7. Hashimoto J. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension. // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 233(1). – P. 1–8.
8. Kjeldsen S.E., Lyle P.A., Kizer J.R. et al. LIFE Study Group. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2005. – Vol. 3. – P. 152–158.
9. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150 (9). – P. 604–612.
10. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 3. – P. 251–253.
11. Redón J., Trenkwalder P.R., Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 2. – P. 155–164.
12. Schliep H.J., Harting J. Beta 1-selectivity of bisoprolol, a new beta-adrenoceptor antagonist, in anesthetized dogs and guinea pigs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 6. – P. 1156–1160.
13. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. – N. Jersey: Humana Press. – 2001. – P. 308.
14. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 134–143.
15. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 147–152.
16. Wu M.T., Douglas A.W., Ondeyka D.L. et al. Synthesis of N2-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline (lisinopril) // *J. Pharm. Sci.* – 1985. – Vol. 3. – P. 352–354.

Надійшла 4.02.2015 р.



## Сравнение эффективности лечения на основе комбинаций лизиноприла и гидрохлоротиазида и бисопролола и гидрохлоротиазида у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией

А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, Ю.Н. Сиренко, Г.В. Пономарева, П.И. Сидоренко, С.А. Полищук, Е.А. Сницаренко

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

**Цель работы** – сравнить эффективность лечения комбинацией высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола и гидрохлоротиазида и комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и гидрохлоротиазида у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включили 59 пациентов с умеренной и тяжелой АГ (средний уровень систолического (САД)/диастолического (ДАД) артериального давления – (171,3±2,1)/(98,6±1,3) мм рт. ст.). Всем пациентам в начале исследования и на этапах лечения проводили следующие исследования: измерение массы тела и роста, офисного САД, ДАД и частоты сокращений сердца (ЧСС), суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластичного (СРПВ(э)) и мышечного (СРПВ(м)) типов, центрального САД (ЦСАД), биохимическое исследование крови, ЭКГ. Пациентам назначали либо фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлоротиазида в дозе 40 и 25 мг соответственно (1-я группа, n=32) либо нефиксированную комбинацию бисопролола 10 мг и гидрохлоротиазида 25 мг (2-я группа, n=27). При необходимости через 1 мес лечения добавляли амлодипин, через 3 мес – доксазозин.

**Результаты.** Наблюдали достоверное одинаковое снижение офисного АД у пациентов обеих групп. Доля пациентов, достигших целевого АД, составляла 31,2; 53,1; 84,4 и 93,8 % в 1-й группе и 22,2; 48,1; 85,2 и 92,6 % во 2-й группе соответственно через 1, 2, 3 и 6 мес. Среднесуточное АД в 1-й группе снизилось на (19,0±3,3)/(19,3±2,8) мм рт. ст., во 2-й группе – на (24,1±1,8)/(16,9±1,2) мм рт. ст., кроме того, наблюдали достоверное снижение среднесуточной ЧСС в этой группе. Снижение ЦСАД в 1-й группе было достоверно (P<0,05) больше, чем во 2-й группе (соответственно на (25,9±2,9) и (15,4±2,9) мм рт. ст.). Во 2-й группе достоверно повысился индекс аугментации (с (19,7±1,7) до (24,6±1,5) %; P<0,05), в 1-й группе данный показатель достоверно не изменился. Достоверной динамики СРПВ(э) и СРПВ(м) ни в одной из групп не наблюдали. В 1-й группе СРПВ(э) снизилась на (1,20±0,08) м/с, во 2-й группе – на (0,63±0,09) м/с (P<0,001).

**Выводы.** Несмотря на почти эквивалентное снижение уровня брахиального АД, как по результатам офисного измерения, так и согласно данным суточного мониторирования, терапия на основе комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида достоверно лучше влияла на снижение ЦСАД. Кроме того, только в этой группе наблюдали достоверное снижение концентрации креатинина сыворотки в конце исследования.

**Ключевые слова:** центральное артериальное давление, лизиноприл, бисопролол, гидрохлоротиазид.

## Comparison of treatment based on combination lisinopril and hydrochlorothiazide vs bisoprolol and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe arterial hypertension

G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko, G.V. Ponomareva, P.I. Sidorenko, S.A. Polishchuk, O.O. Snitsarenko

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

**The aim** – to compare the effectiveness of therapy based on combination of beta-blocker bisoprolol and hydrochlorothiazide (B+HCTZ) with a combination of ACEI lisinopril and hydrochlorothiazide (Liz+HCTZ).

**Material and methods.** The study included 59 patients with moderate to severe arterial hypertension (mean systolic (SBP)/diastolic (DBP) blood pressure was 171.3±2.1/98.6±1.3 mm Hg). All patients at baseline and during follow-up underwent following procedures: weight and height measurements, office SBP, DBP and heart rate measurements, ambulatory BP monitoring (ABPM), determination of the pulse wave velocity in arteries of elastic (PWV(e)) and muscle (PWV(m)) types, central SBP measurement, biochemical blood tests, ECG. Either a fixed combination Liz+HCTZ in a daily dose of 40 and 25 mg respectively (n=32) or a free combination of bisoprolol 10 mg and hydrochlorothiazide 25 mg (n=27) were prescribed. Amlodipine and doxazosin were added after 1 and 3 months of the treatment, if necessary.

**Results.** The decrease of office SBP/DBP in Liz+HCTZ, and B+HCTZ was similar (by 44.5±1.9/19.0±2.1 and 42.4±2.1/18.8±2.5 mm Hg, respectively, P=NS for difference) in treatment groups. The percentages of patients that achieved target BP on the 1st, 2nd, 3rd and 6th months were 31.2; 53.1; 84.4 and 93.8 % in Liz+HCTZ and 22.2; 48.1; 85.2 and 92.6 % in B+HCTZ groups, respectively. 24SBP/24DBP decreased by 19.0±3.3/19.3±2.8 mmHg in Liz+HCTZ group and by 24.1±1.8/16.9±1.2 mm Hg in B+HCTZ group. Reduction of cSBP in Liz+HCTZ group was significantly higher than in group of bisoprolol-based combination (25.9±2.9 mm Hg vs 15.4±2.9 mm Hg, respectively; P<0.05 for the degree difference of reduction between groups). In B+HCTZ group a significant increase of augmentation index (from 19.7±1.7 % to 24.6±1.5 %; P<0.05) was observed while in Liz+HCTZ group this index was not significantly changed. In Liz+HCTZ PWV(e) decreased by 1.2±0.08 m/s, in B+HCTZ – by 0.63±0.09 m/s, P<0.001 for difference between groups.

**Conclusions.** Despite almost equivalent brachial BP decrease according to office measurement and ABPM data, therapy based on combination of Liz+HCTZ significantly better decreased cSBP. Besides, in this group we observed a significant decrease of serum creatinine concentration at the end of the study.

**Key words:** central blood pressure, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide.