

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22

Регрес ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності ішемічної хвороби серця

Г.Д. Радченко, Л.О. Муштенко, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, регрес уражень органів-мішеней, фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну

У попередніх статтях нами оцінено зміни ураження органів-мішеней на тлі антигіпертензивної терапії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без ІХС [3–5]. У цій роботі ми порівняли чинники, які асоціюються з регресом ураження органів-мішеней, окремо в кожній групі хворих на АГ залежно від наявності ознак ІХС. Окрім того, оцінили кореляційний зв'язок периферичного (офісного) і центрального артеріального тиску (АТ) з показниками ураження органів-мішеней. Адже в багатьох дослідженнях стверджується, що саме центральний АТ має більше прогностичне значення щодо перебігу АГ та формування ураження органів-мішеней і, саме тому, в клінічній практиці слід орієнтуватися більше на центральний, а не на офісний АТ. Проте за нашими попередніми даними, офісний АТ корелює з тими самими показниками, що і центральний АТ, і тому не можна говорити про значні переваги вимірювання саме центрального АТ над периферичним [6, 7]. У цій роботі ми ще раз вирішили перевірити дані, отримані нами раніше.

Мета роботи – оцінити чинники, які асоціюються із регресом ураження органів-мішеней на тлі терапії фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну, в пацієнтів з артеріальною гіпертензією залежно від наявності ішемічної

хвороби серця (на підставі аналізу результатів дослідження EPHEES).

Матеріал і методи

У дослідження EPHEES (Evaluation of influence of fixed dose combination Perindopril/Amlodipine on target organ damage in patients with arterial Hypertension with or without iSchemic heart disease – оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ з ішемічною хворобою серця та без такої) залучили 60 осіб віком понад 30 років, хворих на АГ. Рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) АТ у осіб, які до цього не лікувалися, на момент залучення мав бути ≥ 160 та/або 100 мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст.; у тих, хто застосовував монотерапію або подвійну комбіновану терапію, – $\geq 140/90$ мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалено локальною комісією з етики ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Залежно від наявності ознак ІХС хворі були розділені на дві групи: 1-ша – 30 пацієнтів без ІХС, 2-га – 30 пацієнтів, які мали ІХС та завершили однорічне спостереження згідно з протоко-

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Без ІХС (n=30)	З ІХС (n=30)
Середній вік, роки	46,2±5,4	56,2±4,8
Тривалість АГ, роки	6,8±3,2	7,8±3,2
САТ на скринінгу, мм рт. ст.	156,4±3,8	148,4±2,8
ДАТ на скринінгу, мм рт. ст.	96,3±2,2	91,1±2,2
ЧСС на скринінгу, за 1 хв	78,1±2,8	68,4±2,1**
ІМТ, кг/м	34,2±2,1	32,1±2,5
Чоловіки	14 (46,7 %)	23 (76,7 %)
Жінки	16 (53,3 %)	7 (23,3 %)**
Стенокардія I–II ФК	–	24 (80 %)
Позитивний навантажувальний тест		18 (60 %)
Коронарографія без стентування		5 (16,7 %)
Стентування в анамнезі		10 (30 %)
Цукровий діабет	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)*
Серцева недостатність I–II ФК в анамнезі	14 (46,7 %)	21 (70 %)
Фібриляція передсердь персистентна	1 (3,3 %)	6 (20 %)*
Альбумінурія	12 (40 %)	18 (60 %)
Приймали антигіпертензивні препарати до залучення в дослідження	18 (60 %)	30 (100 %)**
Інгібітори АПФ	10 (55,6 %)	15 (50 %)
Бета-адреноблокатори	12 (66,7 %)	29 (96,7 %)**
Антагоністи кальцію	8 (44,4 %)	2 (6,7 %)**
Діуретики	9 (50 %)	12 (40 %)
Монотерапія	10 (55,6 %)	3 (10 %)**
Комбінована терапія	8 (44,4 %)	27 (90 %)**
Приймали статини протягом дослідження	19 (63,3 %)	30 (100 %)**
Приймали АСК протягом дослідження	14 (46,7 %)	30 (100 %)**
Приймали нітрати за необхідності	–	24 (80 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих без ІХС: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. ФК – функціональний клас; АСК – ацетилсаліцилова кислота.

лом. Характеристику хворих представлено в табл. 1. Детальний опис наведено в попередніх статтях [3–5].

У дослідження не залучали пацієнтів з рівнем САТ та/або ДАТ > 200 та/або 120 мм рт. ст., інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, природженими або набутими вадами серця, неконтрольованими порушеннями ритму, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA або фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) < 50 %, хронічною обструктивною хворобою легень, неконтрольованим цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок 3В стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКВ) < 45 мл/хв), печінковою недостатністю або підвищенням рівнів печінкових ферментів більше як утричі порівняно з верхньою межею норми, симптоматичною АГ, білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, онкологічними та психічними захворюваннями, тих, що мали побічні явища на тлі прийому амлодипіну

(або інших антагоністів кальцію) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тих, що відмовилися підписати форму інформованої згоди або брали участь у іншому клінічному дослідженні. Критерієм вилучення також був вік менше 30 років, адже групи з ІХС та без ІХС мали бути зіставними за віком, а у віці до 30 років ІХС трапляється рідко.

ІХС діагностували за наявності типової стенокардії та/або за наявності типових змін на ЕКГ при навантажувальних тестах та/або даних коронарографії (прямої або виконаної за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності). У 10 (30 %) пацієнтів до залучення в дослідження було проведено стентування (переважно 1–2 стенти). Вилучали хворих, які перенесли інфаркт міокарда або потребували стентування в найближчі 12 міс (наявність стенозів > 70 % у вінцевих артеріях).

Пацієнта вилучали з дослідження у випадках: відкликання інформованої згоди, при недо-

сягненні цільового АТ протягом 6 міс лікування, виникненні побічних явищ, які не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану хворого, яке не було пов'язано з терапією, проте мало необхідність проведення додаткових обстежень або призначення супутніх препаратів, які не дозволені протоколом.

Методи лікування. Усім пацієнтам, і тим, які до цього не лікувалися, і тим, які приймали антигіпертензивну терапію, зразу в день рандомізації призначали фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) у початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. У подальшому, при недостатній ефективності терапії (АТ > 140/90 мм рт. ст.) дози компонентів фіксованої комбінації збільшували поступово кожні 2 тиж до 10/10 мг. При недосягненні цільового рівня АТ протягом 6 тиж лікування додавали індапамід 1,5 мг (арифон-ретард, «Серв'є», Франція) строком на 4 тиж. Для лікування стенокардії хворим дозволялося призначати β-адреноблокатори та нітрати, для поліпшення контролю АТ – α-адреноблокатори. Пацієнти не забезпечувалися препаратами і купляли їх в аптеках самостійно.

Якщо протягом 6 міс не вдавалося досягнути цільового рівня АТ, хворого вилучали з дослідження для додаткового більш розширеного обстеження і встановлення причин резистентності. На місце вилученого через побічні явища або недостатню ефективність терапії рандомізували іншого пацієнта, який відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення.

Обов'язково всім пацієнтам з ІХС та пацієнтам без ІХС, але з високим ризиком, призначали такі супутні препарати, як статини (аторвастатин у середній дозі (22,0±1,6) мг або розувастатин у середній дозі (12,5±0,95) мг) [2] та ацетилсаліцилова кислота в профілактичних дозах (75–100 мг/добу). Можливим було також призначення препаратів поліненасичених жирних кислот. Нітрати дозволялося приймати пацієнтам з ІХС лише за необхідності. Якщо хворий мав потребу в постійному прийомі нітратів, його вилучали з дослідження.

Методи дослідження. Усім пацієнтам проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісних рівнів САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (рівні калію,

натрію, креатиніну, сечової кислоти, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію з доплерографією, вимірювання гомілково-плечового індексу, визначення товщини комплексу інтима – медія (ТКИМ). Протокол дослідження представлено в попередніх статтях [3–5]. Тривалість спостереження становила 12 міс.

Офісні рівні САТ і ДАТ реєстрували на початку дослідження за допомогою автоматичного осцилометричного апарата OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Вираховували середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Антропометричні вимірювання проводили з використанням ростоміра та ваг SECA (SECA, Німеччина). Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$.

Реєстрацію ЕКГ у пацієнтів до та в кінці лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак ГЛШ: індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($R aVL + S V3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), індекс тривалості Корнела (вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм · мс, індекс Romhilt – Estes > 5 балів) та порушення ритму.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний САТ і ДАТ, ЧСС; варіабельність САТ і ДАТ, що вираховували за допомогою офісного забезпечення приладу як стандартне відхилення від середнього значення; добовий індекс для САТ – ступінь зниження нічного САТ порівняно з денним, що відобразився у відсотках. Залежно від добового індексу для САТ пацієнти розподілялися на *dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним більше 10 %) та *non-dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним менше 10 %). Моніторування відбувалося в режимі кожні 15 хв у денний час та кожні 30 хв – у нічний. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження [42].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormau, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рі-

вень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину та тригліцеридів. ШКФ розраховували за формулою CKD-EPI, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 р. [21]:

$$\text{ШКФ} = 141 \times \text{мін. (креатинін/к, 1)}^{\alpha} \times \\ \times \text{макс. (креатинін/к, 1)}^{1,209} \times 0,993^{\text{вік}} \times \\ \times 1,018 \text{ (якщо жінка)} \times 1,159 \text{ (якщо належить до} \\ \text{негроїдної раси),}$$

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переведення показник поділено на 88,4), к – 0,7 для жінок, к – 0,8 для чоловіків, $\alpha=0,329$ для жінок, $\alpha=0,411$ для чоловіків, мін. – мінімальне значення показника креатинін/к або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін/к або 1.

Рівень альбумінурії визначали за допомогою методу імунотурбометрії на аналізаторі Siemens (Німеччина – США) у добовій порції сечі.

ШППХ, ЦСАТ та індекс приросту, стандартизований до ЧСС 75 за 1 хв (Alx_{75}), визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій сонній, стегновій артеріях 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 смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХе реєстрували на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу (ШПРХм) – на сегменті сонна артерія – радіальна артерія. Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ), а також з урахуванням даних епідеміологічних досліджень, на підставі яких розроблено індивідуальні норми тиску в аорті, визначення яких також було закладено в алгоритмі програми.

ТКІМ вимірювали згідно з консенсусом Американського товариства фахівців з ехокардіографії 2008 р. [37] тричі з розрахунком

середнього значення почергово у правій та лівій сонній артерії. Окрім того, встановлювали максимальну величину ТКІМ (ТКІМмакс.).

Гомілково-плечовий індекс визначали за допомогою автоматичного приладу OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразували середнє з трьох вимірювань.

Ехокардіографію з доплерографією виконували на апараті Sonos 5500 (Hewlett Packard, США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації фахівців із візуалізації серцево-судинної системи та із визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця й магістральних судин, фракції викиду ЛШ, діастолічної функції та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії [17], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [43]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплерокардіографії спектра трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя (А), інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е). Як основні критерії використовували відношення Е/А, час сповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізвольомічного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди E' та відношення E'/E' .

Для верифікації ІХС навантажувальний тест проводили на тредмілі з використанням системи постійного ЕКГ-моніторингу (Cardio PC, Inpomed Medical, Угорщина). Коронарографію здійснювали при прямій катетеризації або за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності.

Усі інструментальні дослідження виконували лікарі, які є спеціалістами у своїй галузі і які не були зацікавлені в результатах дослідження. Дослідження проводилися на одному й тому самому апараті, одним і тим же фахівцем.

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та середньої абсолютної похибки (m). Статистичну значущість різниці показників на етапах лікування визначали за допомогою парного тесту для середніх. Для

Таблиця 2

Динаміка показників ураження органів-мішеней, що вивчалися, на тлі лікування ($M \pm m$)

Показник	Без ІХС (n=30)		З ІХС (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
ШППХе, м/с	11,9±0,7	9,4±0,8°	13,9±0,8	9,5±0,7°°
ШППХм, м/с	10,9±0,9	10,4±0,8	11,1±0,7	10,3±0,9
Гомілково-плечовий індекс	1,00±0,05	1,10±0,08	0,90±0,05	1,00±0,08
ТКІМмакс., мм	1,10±0,03	1,00±0,04	1,30±0,02***	1,20±0,03°**
Альбумінурія, мг/добу	53,3±5,6	15,8±3,2°°°	72,5±7,6	14,8±3,1°°°
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	87,9±8,7	83,6±9,1	65,2±10,1	68,6±7,1
ІММЛШ, г/м ²	108,8±5,5	88,3±5,3°°	125,9±5,5*	108,3±6,3°*
Е/А	0,93±0,06	1,30±0,08°°°	0,73±0,05**	1,20±0,08°°°
Е/Е'	9,9±0,2	7,6±0,5°°°	15,9±0,2****	7,3±0,4°°°
Індекс тривалості Корнела, мм · мс	2440,1±67,9	1987,2±66,8°°°	2948,4±77,2***	2687,2±56,8°°°**
Розмір ЛП, мм	41,1±0,2	38,1±0,3°°°	42,5±0,5**	41,1±0,4°°**

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів відповідної групи на початку спостереження: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,02$; °°° $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів без ІХС на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$.

встановлення зв'язку динаміки параметрів, що вивчалися, проводили кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена та мультирегресійний аналіз.

Результати

Динаміка офісних рівнів САТ, ДАТ та ЧСС представлена на *рисунку*. Групи статистично значуще не відрізнялися за початковими і кінцевими рівнями САТ і ДАТ. Проте на етапах 1, 2, 3-й місяці лікування в групі пацієнтів з ІХС спостерігали статистично значуще нижчі рівні САТ і ДАТ, ніж у хворих без ІХС. ЧСС була статистично значуще нижчою в 2-й групі на всіх етапах лікування, адже більшість хворих приймали додатково β -адреноблокатори.

На тлі лікування спостерігали в обох групах статистично значуще зниження рівнів САТ/ДАТ за добу, день та ніч – відповідно на (22,3±0,1), (19,6±0,4), (26,1±0,2) / (8,2±0,2), (8,4±0,1), (7,9±0,1) мм рт. ст. у 1-й групі та на (20,7±0,1), (16,4±0,2), (25,1±0,1) / (12,6±0,1), (14,1±0,09), (11,5±0,1) мм рт. ст. у другій групі. При цьому при порівнянні у 1-й групі ступінь зниження добового, денного та нічного САТ був статистично значуще більшим, а ступінь зниження добового, денного та нічного ДАТ – статистично значуще меншим, ніж у 2-й групі ($P < 0,001$). Цільового середньодобового АТ досягнуто у 29 (98,7 %) пацієнтів 1-ї групи та у 28 (93,3 %) – 2-ї (різниця статистично не значуща). У кінці дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнями досяг-

нутого добового, денного та нічного САТ/ДАТ. Більш детально динаміку показників ДМАТ представлено в нашій попередній статті [5].

На початку дослідження ЦСАТ був дещо нижчим за офісний в обох групах – (142,8±2,5) проти (156,4 ±2,8) мм рт. ст. в 1-й та (141,8±3,5) проти (148,4±2,2) мм рт. ст. у 2-й групі. Через 12 міс лікування відбулося статистично значуще ($P < 0,001$) зниження його рівня до (118,3±2,7) та (121,3±2,7) мм рт. ст. відповідно в 1-й та 2-й групах. Нормального рівня (згідно з номограмами, інтегрованими в прилад) досягнули всі пацієнти. За ступенем зниження ЦСАТ групи статистично значуще не відрізнялися. Паралельно відбулося статистично значуще зменшення індексу приросту з (26,8±1,9) до (11,2±1,7) % ($P < 0,001$) в 1-й групі та з (29,9±3,2) до (20,1±1,8) % ($P < 0,02$) в 2-й групі. Ступінь зниження AI_{x75} у 2-й групі був статистично значуще меншим, ніж у 1-й, – (32,8±6,7) проти (58,2±5,6) % ($P < 0,005$), що пояснювалося більш частим застосуванням у цій групі β -адреноблокаторів, які через сповільнення ЧСС можуть збільшувати AI_{x75} та дещо нівелювати позитивний вплив фіксованої комбінації на цей показник.

Динаміку показників, які характеризують ураження органів-мішеней, представлено в *табл. 2*. На початку дослідження групи статистично значуще відрізнялися за деякими показниками ураження органів-мішеней. Так, у другій групі більш вираженими були ураження сонних артерій, гіпертрофія та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя (ЛП).

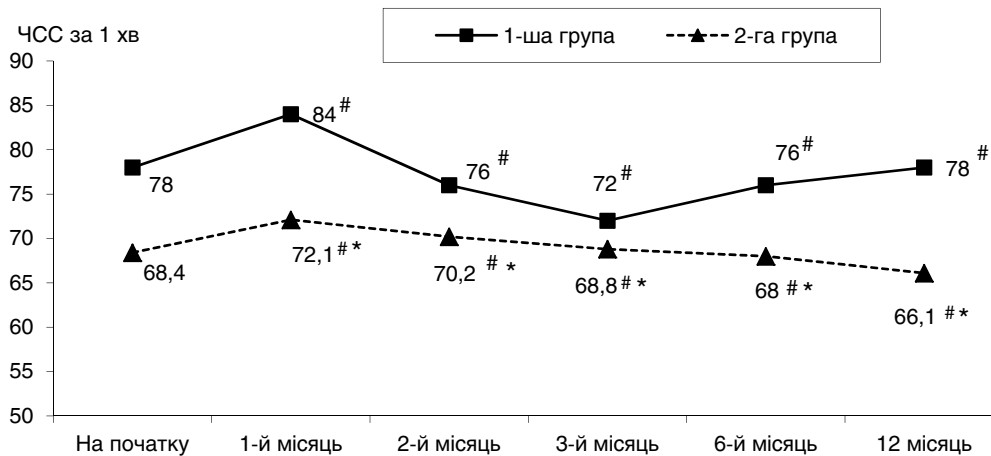
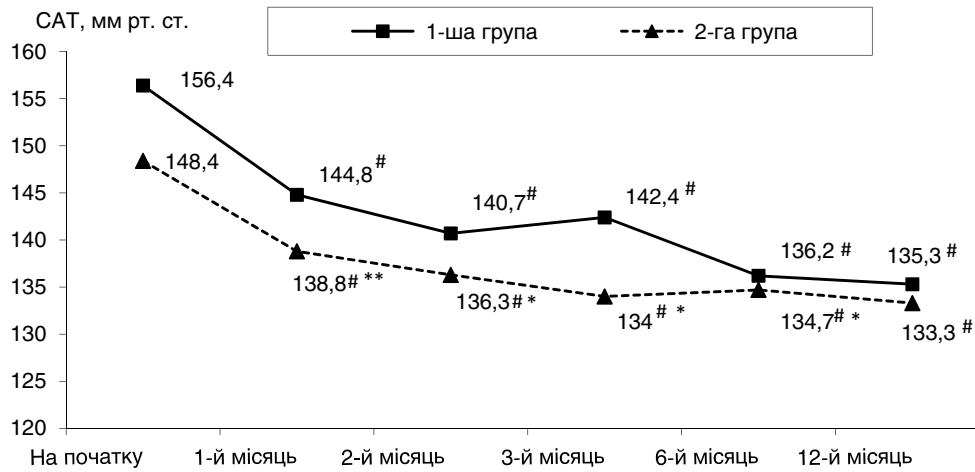
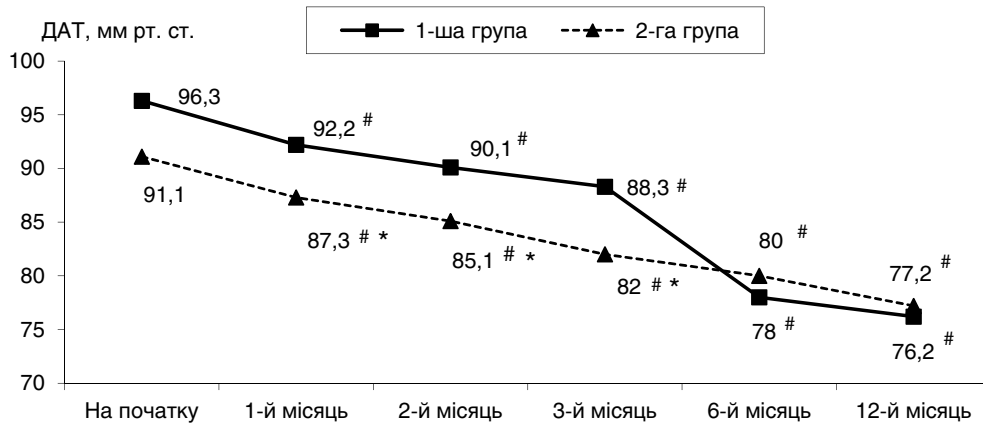


Рисунок. Динаміка офісного артеріального тиску та частоти скорочень серця на тлі призначеної терапії. # Різниця показників статистично значуща порівняно з початком ($P < 0,05$). * Різниця показників статистично значуща порівняно з 1-ю групою ($P < 0,05$).

Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчу ШКФ, ніж хворі без ІХС, – ($87,9 \pm 8,7$) проти ($65,2 \pm 10,1$) мл/(хв · $1,73 \text{ м}^2$), але різниця не досягала статистичної значущості. Частково це могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. Величина ТКІМ_{макс.} також зменшилася в обох групах, але статистичної значущості зміни досягли лише в пацієнтів з ІХС. Середня ТКІМ статистично значуще не змінилася в жодній із груп.

Функція нирок, яку оцінювали за величиною ШКФ, статистично значуще не змінилася, але значно зменшилася протеїнурія. Кількість пацієнтів, які на початку дослідження мали рівень альбуміну в добовій сечі більше норми (для чоловіків – більше 20 мг/добу, для жінок – більше 30 мг/добу), статистично значуще ($P < 0,05$), зменшилася з 12 (40 %) до 5 (16,7 %) у 1-й групі та з 18 (60 %) до 10 (33,3 %) – у 2-й. Таким чином, як і на початку дослідження, в кінці спостереження в групі з ІХС була статистично значуще більшою частка хворих з альбумінурією.

Більш детально динаміку ураження органів-мішеней в групах обстежених наведено в нашій попередній статті [5].

При проведенні кореляційного аналізу за Спірменом (табл. 3) виявилось, що і офісний САТ, і офісний ДАТ статистично значуще корелюють майже з одними і тими самими показниками ураження органів-мішеней, що і ЦСАТ (окрім гомілково-плечового індексу, який статистично значуще та зворотно асоціювався лише з величиною ЦСАТ). Проте ступінь кореляції ураження органів-мішеней був дещо більшим саме з величиною ЦСАТ. ШКФ та розмір ЛП статистично значуще не корелювали ні з офісним, ні з центральним АТ.

Таким чином, нами підтверджено отримані раніше дані [7], що ураження органів-мішеней асоціюється з рівнем САТ. Ступінь цієї кореляції є більшим із ЦСАТ, що пов'язано з патогенетичним впливом саме аортального тиску на органи-мішені, але те, що офісний САТ має статистично значущий зв'язок майже з тими же показниками, що і ЦСАТ, дозволяє в реальній клінічній практиці орієнтуватися на рівні офісного АТ.

Ступінь змін майже всіх показників, які характеризували ураження органів-мішеней, ста-

Таблиця 3

Кореляція показників (за Спірменом), що характеризували ураження органів-мішеней, із офісним та центральним систолічним артеріальним тиском

Показник	Офісний САТ	Центральний САТ
ШППХе	$r=0,45$; $P<0,001$	$r=0,58$; $P<0,001$
ШППХм	$r=0,4$; $P<0,001$	$r=0,56$; $P<0,001$
Гомілково-плечовий індекс	НЗ	$r=-0,33$; $P=0,04$
ТКІМ	$r=0,36$; $P=0,021$	$r=0,40$; $P=0,01$
Альбумінурія	$r=0,34$; $P=0,04$	$r=0,44$; $P=0,01$
ШКФ	НЗ	НЗ
ІММЛШ	$r=0,32$; $P=0,05$	$r=0,38$; $P=0,02$
Е/А	$r=0,30$; $P=0,05$	$r=0,32$; $P=0,05$
Е/Е'	$r=0,41$; $P=0,01$	$r=0,48$; $P=0,001$
Індекс тривалості Корнела	$r=0,34$; $P=0,05$	$r=0,38$; $P=0,048$
Розмір ЛП	НЗ	НЗ

Примітка. НЗ – кореляція статистично не значуща.

статистично значуще не відрізнявся в групах хворих з ІХС та без ІХС. Виняток становили ШППХе та показники діастолічної функції ЛШ. Так, ступінь зниження ШППХе був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій, – ($2,5 \pm 0,2$) проти ($4,4 \pm 0,5$) м/с. Збільшення відношення Е/А та зменшення Е/Е' у групі хворих з ІХС було в більшому ступені – відповідно на ($64,4 \pm 1,8$) та ($54,1 \pm 2,2$) % проти ($39,8 \pm 3,1$) та ($23,2 \pm 3,2$) % ($P < 0,05$ для обох показників).

Для виявлення чинників, які асоціювалися зі зниженням показників, що характеризували ураження органів-мішеней, було проведено однофакторний та багатфакторний (табл. 4) регресійні аналізи. В обох групах спостерігали статистично значущу асоціацію між величиною Δ ШППХе, з одного боку, та Δ САТ_{оф.}, Δ ЦСАТ, Δ ШППХм, Δ альбумінурія та Δ Е/Е' – з іншого боку. Окрім того, в групі пацієнтів з ІХС мали значення вік (у хворих, старших за віком, ШППХ зменшувалася в меншому ступені) та регрес величини ТКІМ_{макс.}

Таким чином, основними чинниками, пов'язаними з динамікою величини ШППХе, були зміни АТ (офісного та центрального), а також вік хворих (у групі з ІХС). Інші чинники (стать, ІМТ, наявність цукрового діабету) не мали самостійного значення для регресу величини ШППХе під впливом призначеної терапії на основі фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну. Зв'язок змін величини ШППХе із регресом ураження органів-мішеней (зменшення альбумінурії, діастолічної дисфункції в обох групах та

Таблиця 4

Результати багатфакторного регресійного аналізу: кореляція між динамікою показників, які характеризують ураження органів-мішеней, та досліджуваними показниками в групах пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Модель	Без ІХС		З ІХС		Модель	Без ІХС		З ІХС	
	ΔШППХе					ΔЕ/А			
ΔСАТоф.	β=1,90; P=0,02	β=1,28; P=0,04	ΔСАТоф.	НЗ	β=0,78; P=0,05				
ΔЦСАТ	β=2,80; P=0,01	β=3,18; P=0,03	ΔЦСАТ	β=0,72; P=0,02	β=0,72; P=0,03				
Вік > 60 років – 1, < 60 – 0	НЗ	β=0,67; P=0,05	ΔСАТдоб.	β=0,78; P=0,04	НЗ				
ΔШППХм	β=3,6; P<0,001	β=1,68; P=0,01	ΔАІх ₇₅	β=0,6; P=0,001	β=0,75; P=0,05				
ΔАльбумінурія	β=2,78; P=0,003	β=1,78; P=0,003	ΔШППХе	НЗ	НЗ				
ΔТКІМ	НЗ	β=2,1; P=0,001	ΔІММЛШ	β=0,49; P=0,03	β=0,48; P=0,03				
ΔЕ/А	НЗ	НЗ							
ΔЕ/Е'	β=1,52; P=0,02	β=1,21; P=0,05							
	ΔШППХм				ΔТКІМмакс.				
ΔСАТоф.	β=1,28; P=0,01	β=1,28; P=0,01	ΔЦСАТ	НЗ	β=1,42; P=0,01				
ΔДАТоф.	β=1,58; P=0,02	НЗ	ΔСАТдоб.	НЗ	β=1,98; P=0,02				
ΔЦСАТ	β=1,78; P=0,05	β=1,40; P=0,03	ΔШППХе	НЗ	β=2,3; P=0,001				
ΔШППХе	β=3,6; P<0,001	β=1,68; P=0,001							
	ΔАльбумінурія				ΔЛП				
ΔЦСАТ	β=1,32; P=0,005	β=1,32; P=0,01	ΔЦСАТ	β=2,06; P=0,01	β=1,66; P=0,02				
ΔСАТдоб.	β=1,80; P=0,02	β=1,9; P=0,02	ΔСАТдоб.	β=1,48; P=0,04	НЗ				
ΔАІх ₇₅	β= 2,52; P=0,002	β=1,48; P=0,02	ΔЕ/Е'	β=2,8; P=0,02	β=2,3; P=0,002				
ΔШППХе	β=2,78; P=0,003	β=1,78; P=0,003	ΔІММЛШ	β=3,8; P=0,002	β=2,46; P=0,002				
ΔІММЛШ	β=4,4; P=0,01	β=3,2; P=0,01							
ЦД – 1, немає – 0	НЗ	β=0,90; P=0,05							
	ΔІММЛШ				ΔЕ/Е'				
ΔСАТоф.	β=2,34; P=0,01	β=3,34; P=0,04	ΔЦСАТ	β=1,88; P=0,03	β=1,23; P=0,01				
ΔДАТоф.	β=1,99; P=0,03	НЗ	ΔСАТдоб.	β=1,38; P=0,02	НЗ				
ΔЦСАТ	β=3,52; P=0,001	β=5,35; P=0,001	ΔДАТдоб.	β=1,12; P=0,05	НЗ				
ΔСАТдоб.	β=2,68; P=0,02	β=1,88; P=0,01	ΔЛП	β=2,8; P=0,02	β=2,3; P=0,002				
ΔЕ/А	β=0,49; P=0,03	β=0,48; P=0,05	ΔШППХе	β=1,52; P=0,01	β=1,21; P=0,05				
ΔЕ/Е'	β=1,4; P=0,01	β=4,5; P=0,01	ΔІММЛШ	β=1,4; P=0,01	β=4,5; P=0,01				
ΔЛП	β=3,8; P=0,002	β=2,46; P=0,002							
ΔАльбумінурія	β=4,4; P=0,01	β=3,2; P=0,01							

Примітка. НЗ – кореляція статистично не значуща. САТоф. – офісний систолічний артеріальний тиск; ДАТоф. – офісний діастолічний артеріальний тиск; САТдоб. – добовий систолічний артеріальний тиск; ЦД – цукровий діабет.

зменшення величини ТКІМмакс. у групі з ІХС), ймовірно, відображає паралельний процес позитивних змін у органах-мішенях на тлі терапії. Окрім того, можливо, що поліпшення еластичних властивостей аорти могло сприяти зменшенню навантаження на серце та поліпшенню діастолічної функції ЛШ.

Гомілково-плечовий індекс статистично значуще не змінився на тлі терапії. За даними однофакторного аналізу, величина зменшення гомілково-плечового індексу статистично значуще корелювала в обох групах зі змінами ЦСАТ та була меншою в групі без ІХС у пацієнтів віком 60 років та старших. При багатфакторному аналізі статистично значущої кореляції з жодним показником, що вивчалися, не виявлено.

При проведенні багатфакторного аналізу (див. табл. 4) статистично значущими були зв'язки ΔШППХм з показниками ΔСАТоф., ΔЦСАТ та ΔШППХе. Окрім того, в групі без ІХС

показник ΔШПРХм був тим більшим, чим більшим було зниження офісного ДАТ. Можливо, що це є відображенням зменшення периферичного опору – і рівень ДАТ, і рівень ШПРХм пов'язані з тонусом саме м'язових артеріальних судин.

ТКІМ статистично значуще не змінилася в групі пацієнтів без ІХС, і, можливо, саме тому нами не знайдено статистично значущого зв'язку між ΔТКІМмакс. та динамікою показників, що вивчали, в цій групі. Серед хворих на ІХС при багатфакторному регресійному аналізі спостерігали статистично значущу кореляцію між змінами ТКІМмакс. та ΔЦСАТ, ΔСАТдоб. і ΔШППХе.

Зменшення рівня альбумінурії в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу асоціювалося зі зменшенням офісного САТ і ДАТ, ЦСАТ, добового САТ. Окрім того, наявність цукрового діабету та вік 60 років і більше зменшували величину зниження альбумінурії в пацієнтів з ІХС. Серед показників, що характеризують динаміку

ураження органів-мішеней, зменшення альбумінурії було тим більшим, чим більше поліпшувалися пружно-еластичні властивості артерій (знижувалися ШПРХе, Alx_{75}) та зменшувалася гіпертрофія ЛШ. При проведенні багатофакторного аналізу майже всі встановлені при однофакторному аналізі зв'язки (окрім віку) зберегли свою статистичну значущість (див. табл. 4).

Зменшення іншого показника, що характеризує ураження нирок, – ШКФ – статистично значуще зворотно корелювало лише зі зниженням добового САТ і ДАТ у групі хворих без ІХС та було більшим серед осіб віком 60 років і більше в групі з ІХС. При багатофакторному аналізі статистично значущих зв'язків не виявлено.

Регрес гіпертрофії ЛШ в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу був більшим при більшому зниженні офісного, добового, центрального САТ і ДАТ та меншим у пацієнтів більш старшого віку та з більшим ІМТ (у групі без ІХС) і з цукровим діабетом (група з ІХС). Зменшення ІММЛШ статистично значуще супроводжувалося поліпшенням діастолічної функції ЛШ (зменшенням E/E' , збільшенням E/A), зменшенням розміру ЛП та зменшенням Alx_{75} . При багатофакторному аналізі (див. табл. 4) зберігалася статистично значуща кореляція між Δ ІММЛШ та зменшенням рівнів офісного, добового та центрального САТ і позитивною динамікою показників, що характеризували діастолічну функцію, та розміру ЛП.

Основний показник, що характеризує порушення діастолічної функції ЛШ, – E/E' – в обох групах статистично значуще зменшувався при більшому зменшенні офісного САТ і ДАТ, ЦСАТ. Окрім того, в групі без ІХС поліпшення діастолічної функції асоціювалося зі зменшенням добового САТ і ДАТ та було меншим у пацієнтів віком 60 років і старших. Показник $\Delta E/E'$ статистично значуще корелював зі зменшенням Alx_{75} , ШППХе, ІММЛШ та зменшенням розмірів ЛП. При проведенні багатофакторного аналізу (див. табл. 4) збереглася статистично значуща кореляція зі зменшенням ЦСАТ, розміру ЛП, ШППХе та ІММЛШ. Окрім того, в групі пацієнтів без ІХС статистично значущий зв'язок спостерігали зі зменшенням добового САТ і ДАТ.

Збільшення показника E/A в обох групах за даними однофакторного регресійного аналізу статистично значуще корелювало зі зменшенням офісного АТ та ЦСАТ. У групі без ІХС зміни цього показника були меншими в осіб, старших

за віком та в разі наявності цукрового діабету, і більшими – при більшому зниженні середньодобового САТ. Серед показників, що характеризували ураження органів-мішеней, статистично значущий зв'язок виявлено лише з динамікою ШПРХе, ІММЛШ, Alx_{75} . При багатофакторному аналізі (див. табл. 4) у групі без ІХС зберігся статистично значущий зв'язок між $\Delta E/A$ та Δ ЦСАТ, Δ САТдоб., ΔAlx_{75} та Δ ІММЛШ. У групі з ІХС – між $\Delta E/A$ та Δ ЦСАТ, Δ САТоф., ΔAlx_{75} та Δ ІММЛШ.

Зменшення розміру ЛП в обох групах асоціювалося зі зниженням офісного АТ та ЦСАТ. Окрім того, у групі з ІХС менший регрес цього показника відбувався у хворих віком 60 років і старших. У групі без ІХС додатково спостерігали статистично значущу кореляцію зменшення розміру ЛП зі зниженням середньодобового САТ.

Позитивна динаміка розміру ЛП в обох групах асоціювалася з поліпшенням внутрішньо-серцевої гемодинаміки на тлі зменшення гіпертрофії ЛШ, зменшення його діастолічної дисфункції та зменшення Alx_{75} .

При багатофакторному аналізі в обох групах зберігалася статистично значуща кореляція лише динаміки розміру ЛП зі зниженням ЦСАТ, поліпшенням діастолічної функції та зменшенням гіпертрофії ЛШ. У групі без ІХС додатково ще існувала асоціація зі ступенем зниження добового САТ.

Обговорення

Проведений аналіз продемонстрував, що є спільні та відмінні чинники, з якими асоціюється регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ без ІХС та з ІХС. Сумарно вони представлені в табл. 5, 6. Зниження ЦСАТ на тлі терапії, яка базувалася на фіксованій комбінації периндоприлу та амлодипіну, корелювало з позитивною динамікою майже всіх показників ураження органів-мішеней в обох групах (див. табл. 5), що не є дивним, адже, вважається, що саме центральний АТ має більше значення для ураження органів-мішеней та виникнення серцево-судинних ускладнень, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії [26, 33, 38]. Кореляційний аналіз підтвердив, що зменшення ступеня гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ, ураження нирок та жорсткості артерій пов'язано, перш за все, з позитивним впливом фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на рівень аортального САТ. Цей вплив є майже однаковим у хворих на АГ з ІХС та без ІХС.

Таблиця 5

Спільні та відмінні для пацієнтів з ІХС та без ІХС фактори, які статистично значуще корелювали із регресом ураження органів-мішеней

Показник	Група без ІХС	Група з ІХС
	Відмінні	
ΔШППХе	–	Вік > 60 років
ΔЕ/А	ΔСАТдоб.	ΔСАТоф.
ΔШППХм	ΔДАТдоб.	–
ΔАльбумінурія	–	Наявність ЦД
ΔЛП	ΔСАТдоб.	–
ΔІММЛШ	ΔДАТоф.	–
ΔЕ/Е'	ΔСАТдоб., ΔДАТдоб.	–
ΔТКІМмакс.	–	ΔЦСАТ, ΔСАТдоб., ΔШПРХе
Спільні		
ΔШППХе	ΔЦСАТ, ΔСАТоф.	
ΔЕ/А	ΔЦСАТ	
ΔШППХм	ΔЦСАТ, ΔСАТоф.	
ΔАльбумінурія	ΔЦСАТ, ΔСАТдоб.	
ΔЛП	ΔЦСАТ	
ΔІММЛШ	ΔЦСАТ, ΔСАТоф., ΔСАТдоб.	
ΔЕ/Е'	ΔЦСАТ	

Окрім того, в нашому дослідженні незалежно від наявності ІХС зниження офісного САТ асоціювалося зі зменшенням величин ШППХе, ШППХм та ІММЛШ. В основному, це пояснюється тим, що визначення аортального САТ відбувалося непрямим методом на основі калібрування кривої пульсової хвилі за даними вимірювання АТ на плечовій артерії. При обчисленні вищій офісний САТ автоматично обумовлював вищій рівень ЦСАТ. Для жорсткості артерій та виникнення гіпертрофії ЛШ рівень АТ має безпосереднє та найбільш суттєве, ніж інші чинники, значення. Тому при багатофакторному аналізі збереглася кореляція між зменшенням величини цих показників та офісного САТ.

Зниження добового САТ асоціювалося зі зменшенням рівня альбумінурії та ІММЛШ.

Можливо, що саме для цих показників має значення не тільки рівень підвищення тиску в конкретний момент вимірювання центрального або офісного АТ, але і який він є протягом доби. Ми не визначали асоціації між ураженням органів-мішеней та індексом навантаження часом, але, за даними попередніх досліджень, відомо, що цей індекс незалежно корелює з гіпертрофією ЛШ та ураженням нирок [42].

Відмінності груп щодо кореляції динаміки показників, які характеризували ураження органів-мішеней, зі зниженням АТ та іншими чинниками представлено в табл. 5. Виявлено, що для пацієнтів без ІХС зниження добового САТ додатково мало незалежне значення для зменшення діастолічної дисфункції та розміру ЛП, добового ДАТ – для зменшення співвідношення Е/Е'. У хворих на ІХС більш старший вік асоціювався з меншою динамікою величини ШПРХе, зниження офісного САТ – зі збільшенням співвідношення Е/А, наявність цукрового діабету – з меншим впливом лікування на альбумінурію. Окрім того, в цій групі, на відміну від групи хворих без ІХС, спостерігалася позитивна динаміка величини ТКІМ при зменшенні ЦСАТ, добового САТ.

Таким чином, регрес ураження майже всіх органів-мішеней під впливом лікування фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну відбувався незалежно від наявності ІХС і асоціювався, перш за все, зі зниженням ЦСАТ. Додатково, зменшення рівня альбумінурії та ІММЛШ незалежно від ЦСАТ корелювало зі зниженням добового САТ. У пацієнтів без ІХС показники ДМАТ дуже тісно корелювали з ураженням серця, а у хворих на ІХС – з динамікою величини ТКІМ, що є маркером ураження артерій не тільки гіпертензивного генезу, а й атеросклеротичного. Вік та наявність цукрового діабету зменшували ступінь зниження ШПРХе та альбумінурії відповідно лише в 2-й групі, що, ймовірно, пов'язано з малою кількістю цих пацієнтів саме в групі без ІХС.

Таблиця 6

Наявність спільних для пацієнтів з ІХС та без ІХС кореляцій показників динаміки ураження органів-мішеней один з одним

Показник	ΔШППХе	ΔЕ/А	ΔШППХм	ΔАльбумінурія	ΔЛП	ΔІММЛШ	ΔЕ/Е'	ΔАІх ₇₅
ΔШППХе			+	+			+	
ΔЕ/А						+		+
ΔШППХм	+							
ΔАльбумінурія	+					+		
ΔЛП						+	+	
ΔІММЛШ		+		+	+		+	
ΔЕ/Е'	+				+	+		

Виявлена залежність регресу ураження органів-мішеней від змін рівня АТ була деякою мірою очікуваним результатом. Проте відомо, що на ступінь цього регресу можуть впливати й інші фактори. Можливо, мають значення так звані плейотропні (незалежні від зниження АТ) ефекти призначених препаратів: зменшення впливу оксидативного стресу на ендотелій, поліпшення ендотеліальної функції, модифікація агрегації тромбоцитів, зменшення вазоконстрикції в атеросклеротичних вінцевих артеріях та ішемії міокарда. Це підтверджують дані деяких досліджень (LIVE, MARVAL, PREMIER), в яких показано, що при однаковому контролі АТ деякі препарати краще, ніж препарат контролю, зменшували ураження органів-мішеней [18, 27, 41].

Окрім того, як і показало наше дослідження, супутні стани (більший вік, наявність цукрового діабету) також можуть змінювати ефективність терапії в регресі ураження органів-мішеней. Так, з віком спостерігаються більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій та гіпертрофія ЛШ як у пацієнтів з АГ, так і з нормальним АТ, як з ІХС, так і без ІХС [13–15, 25, 32, 36]. Це пов'язано зі зменшенням продукції оксиду азоту, збільшенням колагенових та зменшенням еластичних волокон у стінках судин та в міокарді, зменшенням абсолютної кількості кардіоміоцитів з віком та гіпертрофією тих кардіоміоцитів, які залишилися [9, 10, 28, 29]. Те, що ці чинники мали значення лише в пацієнтів з ІХС, можна пояснити тим, що хворі саме в цій групі були старшими і, відповідно, вплив віку на ураження органів-мішеней у них був сильнішим.

Хоча наші пацієнти отримували терапію, яка передбачала препарати, що зменшують смертність та мають нефропротекторні властивості, зокрема і при цукровому діабеті [22, 30], сама наявність цукрового діабету впливала на ефективність нашої терапії щодо зменшення рівня альбумінурії в осіб з ІХС. Ймовірно, це пов'язано з прямими негативними змінами, які відбуваються в нирках при цукровому діабеті – інсулінорезистентність, гломерулярна ендотеліальна дисфункція, зменшення товщини ендотеліального глікокаліксу, збільшення прозапальних цитокінів [35] – і які неможливо повністю усунути тільки антигіпертензивною терапією. Те, що в пацієнтів без ІХС ми не спостерігали статистично значущого негативного впливу цукрового діабету на рівень альбумінурії, ймовірно, пов'язано з малою кількістю таких хворих.

На регрес ураження деяких органів-мішеней може впливати стан інших органів-мішеней. Так, за даними деяких досліджень, порушення еластичних властивостей артерій асоціюється незалежно від рівня АТ та інших клініко-демографічних факторів із гіпертрофією та діастолічною дисфункцією ЛШ, альбумінурією, ТКІМ [8, 12, 16, 19, 20, 40]. При цьому ураження аорти розглядається і як ознака ураження органа-мішені при АГ (тобто йде паралельний процес змін і в судинах, і в серці, і в нирках), і як патогенетичний фактор для збільшення ступеня ураження інших органів-мішеней. Антагоністи кальцію та інгібітори АПФ мають позитивний вплив на жорсткість артерій, незалежно від їх впливу на тиск розтягування (залежить від рівня АТ) [23, 24, 31, 34, 39]. Ступінь впливу інгібіторів АПФ на артерії може бути частково генетично детермінованим. Так, поліморфізм гена рецепторів ангіотензину II 1-го типу впливає на можливість периндоприлу знижувати АТ та ШППХ [11]. У пацієнтів з кінцевою стадією ниркової недостатності периндоприл та нітрендипін однаково знижували АТ, ШППХ та Alx_{75} , але тільки периндоприл зменшував ГЛШ [23].

У зв'язку з цим проаналізували спільні для обох груп кореляції показників динаміки ураження органів-мішеней один з одним (див. табл. 6). Виявлено, що зменшення величини ШППХ асоціюється, незалежно від зниження АТ та наявності ІХС, зі зменшенням величини ШППХм, альбумінурії та відношення E/E' . Також, незалежно від зменшення рівня АТ та наявності ІХС, зменшення ІММЛШ асоціюється з поліпшенням діастолічної функції ЛШ (збільшення E/A та зменшення E/E'), зменшенням розміру ЛП та рівня альбумінурії. Тобто встановлено, що не тільки ступінь ГЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ, альбумінурії асоціюються із жорсткістю аорти, а і їх зменшення на тлі терапії. Аналогічно, більш позитивна динаміка ІММЛШ буде асоціюватися з більш значним поліпшенням діастолічної функції та зменшенням розміру ЛП. Це має практичне значення, адже важливим стає призначення не просто препаратів, які знижують АТ, а й тих, які краще впливають на пружно-еластичні властивості артерій та гіпертрофію міокарда за рахунок плейотропних ефектів. Фіксована комбінація периндоприлу та амлодипіну є саме такою комбінацією.

Обмеження дослідження

Проведене дослідження мало певні обмеження. По-перше, воно було одноцентровим та охоплювало невелику кількість пацієнтів. Проте статистичні методи опрацювання результатів були валідними для цієї кількості хворих. По-друге, дослідження не було сліпим щодо прийому препарату. Але участь усіх фахівців, які проводили інструментальні методи дослідження, обмежувалася тільки проведенням конкретного дослідження, і вони не були прямо зацікавлені в позитивних результатах і не займалися призначенням антигіпертензивної терапії. По-третє, не було групи порівняльної терапії. Можливо, що призначення іншої терапії також би приводило до регресу ураження органів-мішеней та забезпечувало якісний контроль АТ. Але, дослідження EPHEC мало за мету не просто оцінити ефективність фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, а й порівняти, як відбувається регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІХС або без ІХС. Для цього хворі мали отримувати відносно схожу антигіпертензивну терапію. Такою терапією стало застосування фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну, яка показана як пацієнтам з АГ, так і хворим на ІХС [1]. По-четверте, протягом року хворих додатково лікували статинами, які, з одного боку, могли вплинути на показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, з іншого боку, могли підсилювати дію антигіпертензивних препаратів, зокрема щодо зниження АТ.

Висновки

1. Ефективне щодо зниження артеріального тиску лікування на основі оригінальної комбінації периндоприлу та амлодипіну в групах пацієнтів з ішемічною хворобою серця та без неї приводило до статистично значущого поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії лівого шлуночка та розміру лівого передсердя.

2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією спостерігали різний ступінь змін показників ураження органів-мішеней залежно від наявності ішемічної хвороби серця. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця порівняно з хворими без ішемічної хвороби серця були статистично значуще більшими ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу

((4,4±0,5) м/с проти (2,5±0,2) м/с) та відношення E/E' (54,1 проти 23,2 %), ступінь збільшення відношення E/A (64,4 проти 39,8 %). Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

3. Зменшення ступеня гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, ураження нирок та жорсткості артерій було пов'язано, перш за все, із позитивним впливом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на рівень аортального систолічного артеріального тиску. Цей вплив був однаковим у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї. Зниження добового систолічного артеріального тиску незалежно від зниження центрального систолічного артеріального тиску асоціювалося зі зменшенням рівня альбумінурії та індексу маси міокарда лівого шлуночка.

4. У пацієнтів без ішемічної хвороби серця зниження добового систолічного артеріального тиску додатково мало незалежне значення для зменшення діастолічної дисфункції та розміру лівого передсердя, зниження добового діастолічного артеріального тиску – для зменшення співвідношення E/E' . У пацієнтів з ішемічною хворобою серця більш старший вік асоціювався з меншою динамікою швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу, зниження офісного систолічного артеріального тиску – зі збільшенням відношення E/A , наявність цукрового діабету – з меншим впливом лікування на альбумінурію. Окрім того, в цій групі, на відміну від групи хворих без ішемічної хвороби серця, спостерігали позитивну динаміку товщини комплексу інтима – медія при зменшенні центрального систолічного артеріального тиску, добового систолічного артеріального тиску.

5. Зменшення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного типу асоціюється, незалежно від зниження артеріального тиску та наявності ішемічної хвороби серця, зі зменшенням швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях м'язового типу, альбумінурії та співвідношення E/E' . Також незалежно від зменшення рівня артеріального тиску та наявності ішемічної хвороби серця зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка асоціюється з поліпшенням діастолічної функції лівого шлуночка (збільшення E/A та зменшення E/E'), зменшенням розміру лівого передсердя та рівня альбумінурії.

Проведення дослідження стало можливим завдяки освітньому гранту, наданому компанією «Серв'є Україна» (Франція). Автори цієї статті не отримували грошової винагороди при проведенні дослідження. Автори Г.Д. Радченко та Ю.М. Сіренко отримували грошові винагороди від компанії «Серв'є Україна» (Франція) за проведення освітніх лекцій для лікарів.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – Ю.С., Г.Р. збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – Л.М.

Література

- Компендіум. Лікарські засоби / За ред. В.М. Коваленка та А.П. Вікторова. – К.: Моріон, 2010. – С. 219.
- Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. – К., 2011. – 49 с.
- Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (первинні результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 4. – С. 27–41.
- Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2. – С. 77–92.
- Радченко Г., Муштенко Л., Торбас О. та ін. Порівняння впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з та без ішемічної хвороби серця (результати дослідження EPHES) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 5. – С. 11–25.
- Радченко Г.Д., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Клінічне значення тиску, виміряного різними способами, у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 5. – С. 41–48.
- Торбас О.О., Радченко Г.Д. Порівняння значення офісного, середньодобового та центрального артеріального тиску у формуванні ураження органів-мішеней // Артеріальна гіпертензія. – 2014. – № 3. – С. 49–53.
- Agoston-Coldea L., Mocan T., Bobar C. Arterial stiffness and left ventricular diastolic function in the patients with hypertension // Rom. J. Intern. Med. – 2008. – Vol. 46 (4). – P. 313–321.
- Anversa P., Hiler B., Ricci R. et al. Myocyte cell loss and myocyte hypertrophy in the aging rat heart // J. Am. Coll. Cardiol. – 1986. – Vol. 8. – P. 1441–1448. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80321-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80321-7)
- Anversa P., Palackal T., Sonnenblick E.H. et al. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. – P. 871–885. <https://doi.org/10.1161/01.RES.67.4.871>
- Balkestein E.J., Staessen J.A., Wang J.G. et al. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. – Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 1190–1197. <https://doi.org/10.1161/hy1101.095992>
- Bouchi R., Babazono T., Mugishima M. et al. Arterial Stiffness Is Associated With Incident Albuminuria and Decreased Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 2570–2575. <https://doi.org/10.2337/dc11-1020>
- Cheng S., Fernandes V.R.S., Bluemke D.A. et al. Age-Related Left Ventricular Remodeling and Associated Risk for Cardiovascular Outcomes. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Circulation: Cardiovascular Imaging. 2009. – Vol. 2. – P. 191–198. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.108.819938>
- Cuspidi C., Meani S., Sala C. et al. Age related prevalence of severe left ventricular hypertrophy in essential hypertension: echocardiographic findings from the ETODH study // Blood press. – 2012. – Vol. 21(3). – P. 139–145. doi: 10.3109/08037051.2012.668662.
- Diaz A., Galli C., Tringler M., Ramirez A., Fischer E. Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy People from an Urban and Rural Argentinean Population // Intern. J. Hypertension. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/653239>
- Dong I Shin, Ki-Bae Seung, Hye Eun Yoon, Byung-Hee Hwang et al. Microalbuminuria is Independently Associated with Arterial Stiffness and Vascular Inflammation but not with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes or Essential Hypertension // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28. – P. 252–260. doi: 10.3346/jkms.2013.28.2.252
- Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc Ultrasound. 2005. – Vol. 3. – P. 17. doi: 10.1186/1476-7120-3-17
- Gosse Ph., Sheridan D., Zannad F. et al. on behalf of the LIVE investigators. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.
- Jaroch J., Łoboz Grudzień K., Bociąga Z. et al. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension // Kardiol. Pol. – 2012. – Vol. 70 (3). – P. 223–231.
- Kim B.J., Lee H.A., Kim N.H. et al. The association of albuminuria, arterial stiffness, and blood pressure status in nondiabetic, nonhypertensive individuals // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (11). – P. 2091–2098. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5627
- 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.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004
- London G.M., Pannier B., Guerin A.P. et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 2786–2796. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.6.2786>
- Mahmud A., Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 321–325. [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(01\)02313-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(01)02313-5)
- McEniery C., Yasmin, Hall I. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 1753–1760. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.07.037>
- McEniery C., Yasmin, McDonnell B. et al. on behalf of the ACCT Investigators. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors. The anglo-cardiff collaborative trial II // Hypertension. – 2008. – Vol. 51. – P. 1476–1482. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.105445.
- Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER // Hypertension. – 2003. – Vol. 41 (5). – P. 1063–1071. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58>
- Olivetti G., Giordano G., Corradi D. et al. Gender differences and aging: effects on the human heart // J. Am. Coll. Cardiol. –

- 1995.– 26.– P. 1068–1079. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00282-8](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00282-8)
29. Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M., Anversa P. Cardio-myopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy // *Circ. Res.*– 1991.– Vol. 68.– P. 1560–1568. <https://doi.org/10.1161/01.RES.68.6.1560>
30. Ostergren J., Poulter N.R., Sever P.S. et al.; ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26 (11).– P. 2103–2111. doi: 10.1097/HJH.0b013e328310e0d9
31. Pannier B.M., Guerin A.P., Marchais S.J., London G.M. Different aortic reflection wave responses following long-term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2001.– Vol. 28.– P. 1074–1077. doi: 10.1046/j.1440-1681.2001.03570.x
32. Rogers W., Hu Y., Coast D. et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2001.– Vol. 38.– P. 1123–1129. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01504-2
33. Roman M., Devereux R., Kizer J. et al. High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome The Strong Heart Study // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 1730–1733. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.070.
34. Safar M. Macro- and microcirculation in hypertension.– Lippincott Williams & Wilkins: London, 2005.– 151 p.
35. Satchell S., Tooke J. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // *Diabetologia.*– 2008.– Vol. 51 (5).– P. 714–725. doi: 10.1007/s00125-008-0961-8
36. Simonson E., Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and «Aortic Ejection Time» in Healthy men and in men with coronary artery disease // *Circulation.*– 1960.– Vol. XXII.– P. 126–129. doi: 10.1161/01.CIR.22.1.126
37. Stein J., Korcarz C., Hurst R. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // *J. Am. Society Echoc.*– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011.
38. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 1213–1225. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496
39. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y. et al. Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 1998.– Vol. 11.– P. 682–689 doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00049-1](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00049-1)
40. Van den Meiracker A.H., Mattace-Raso F. US. Large artery stiffness and microalbuminuria: a causal relationship? // *J. Hypertension.*– 2009.– Vol. 27.– P. 1355–1357. dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832d2149, hdl.handle.net/1765/27133
41. Viberti G., Wheeldon N.M. MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106 (6).– P. 672–678. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A>
42. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics.– N. Jersey: Humana Press, 2001.– P. 308.
43. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertension.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

Надійшла 01.07.2017 р.

Регресс поражения органов-мишеней на фоне терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

А.Д. Радченко, Л.А. Муштенко, Ю.Н. Сиренко

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

Цель работы – оценить факторы, которые ассоциируются с регрессом поражения органов-мишеней на фоне терапии фиксированной комбинацией (ФК) периндоприла и амлодипина, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца – ИБС (на основании анализа результатов исследования EPNES).

Материал и методы. В исследование EPNES включили 60 пациентов с АГ в возрасте старше 30 лет: 1-я группа – 30 пациентов без ИБС, вторая – 30 пациентов с ИБС. Всем больным в день рандомизации назначали ФК периндоприл/амлодипин в начальной дозе 5/5 мг один раз в сутки. При необходимости (артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт. ст.) дозы компонентов ФК увеличивали постепенно каждые 2 нед до 10/10 мг. Всем больным проводили: измерение массы тела и роста, офисных уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и частоты сокращений сердца, суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов, центрального САД (ЦСАД), индекса аугментации, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию с доплерографией, измерение лодыжечно-плечевого индекса, максимальной толщины комплекса интима – медиа (ТКИМмакс.). Длительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты. Снижение АД в результате лечения ФК периндоприл/амлодипин приводило в обеих группах к статистически значимому улучшению упруго-эластических свойств аорты и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению уровня альбуминурии, гипертрофии ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП). Степень снижения СРПВэ была статистически значимо меньше у пациентов без ИБС, чем в группе с ИБС, – соответственно ($2,5 \pm 0,2$) и ($4,4 \pm 0,5$) м/с ($P < 0,005$). Несмотря на одинаковую степень уменьшения индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение отношения E/A и уменьшение отношения E/E') у пациентов с ИБС отмечено в большей степени – соответственно 64,4 и 54,1 % по сравнению с 39,8 и 23,2 % ($P < 0,05$). ТКИМмакс. статистически значимо уменьшилась только у пациентов с ИБС. Уменьшение степени гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, поражения почек и жесткости артерий было связано, прежде всего, с позитивным влиянием ФК на уровень ЦСАД. Это влияние было одинаковым у пациентов с АГ с ИБС и без ИБС. Снижение суточного САД независимо от снижения ЦСАД ассоциировалось с уменьшением уровня альбуминурии и индекса массы миокарда ЛЖ. У пациентов без ИБС снижение суточного САД имело независимое значение для уменьшения диастолической дисфункции и размера ЛП, суточного ДАД – для уменьшения отношения E/E' . У пациентов с ИБС более старший возраст ассоциировался с меньшей динамикой СРПВэ, снижение офисного САД – с увеличением отношения E/A , наличие сахарного диабета – с меньшим влиянием лечения на альбуминурию.

Выводы. Обнаруженные общие и отличные факторы, которые ассоциируются с регрессом поражения органов-мишеней у пациентов с ИБС и без ИБС, могут помочь в выборе антигипертензивной терапии и ведении пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, регресс поражения органов-мишеней, фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина.

Regression of the target organ damage under fixed dose combination perindopril/amlodipin in hypertensive patients with and without ischemic heart disease

G.D. Radchenko, L.O. Mushtenko, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to assess factors associated with regression of target organ damage under therapy with fixed dose combination (FDC) of perindopril and amlodipine in patients with arterial hypertension, depending on presence of the ischemic heart disease (according to the EPHEs study results analysis).

Material and methods. The analysis included data of 60 patients (aged > 30 years) with arterial hypertension: 1st group – 30 patients without ischemic heart disease (IHD), 2nd group – 30 patients with IHD. All patients were administered FDC perindopril/amlodipine in daily baseline dose 5/5 mg with up-titration to 10/10 mg every two weeks. If target blood pressure (BP) was not achieved (> 140/90 mm Hg) after 6 weeks, the indapamide 1.5 mg was added. All patients were done: body mass index measurements, office and ambulatory BP measurements, pulse wave velocity (PWV) and central SBP evaluation, augmentation index adjusted to heart rate 75 (AIx₇₅) evaluation, biochemical blood analysis, ECG, EchoCG with Doppler, ankle-brachial index, intima-media thickness (IMT). The follow-up period was 12 months.

Results. Effective BP decreasing treatment based on FDC led to significant target organ damage regression – improving arterial stiffness and left ventricular diastolic function, decreasing of urine albumin level, left ventricular hypertrophy and left atrium size. Lowering of aorta PWV was less in patients without IHD than in patients with IHD – by 2.5 ± 0.2 vs 4.4 ± 0.5 m/s ($P < 0.005$). Despite equal decreasing of left ventricular mass indices in both groups, improving of diastolic function (increasing of E/A and diminishing E/E') was more in patients with IHD – 64.4 and 54.1 % vs 39.8 and 23.2 % ($P < 0.05$ for both respectively). IMTmax decreased significantly only in patients with IHD.

Conclusions. The assessed common and different factors associated with target organ damage regression in patients with and without IHD might help in choice of antihypertensive therapy and management of patients with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, target organ damage regression, fixed combination perindopril / amlodipine.