

УДК 616.12-008.331.1-073.96-08

Є.Х. Заремба, О.В. Заремба–Федчишин, М.М. Вірна

ДОБОВИЙ РИТМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета – навести порівняльну характеристику хворих на артеріальну гіпертензію залежно від добового індексу артеріального тиску, показників ліпідограми і рівня сечової кислоти; показати ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 76 хворих на артеріальну гіпертензію II стадії 1–3-го ступеня. Для оцінки кардіоваскулярного ризику обрано визначення показників ліпідограми та наявність гіперурикемії.

Результати та висновки. У групі хворих із добовим профілем «dipper» переважала артеріальна гіпертензія I ступеня тяжкості, у них спостерігалася найбільша дія на ЧСС. Хворі групи «non-dipper» були найстаршими за віком, у них найчастіше для лікування застосовувався лізиноприл з амлодипіном. У групі «night-peaker» переважали хворі з гіперурикемією, в яких найчастіше застосовувався бісопролол з амлодипіном. Хворі «over-dipper» найчастіше спостерігали тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії, у них реєструвався найвищий рівень артеріального тиску до лікування та найкраща ефективність лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, добовий моніторинг артеріального тиску, добовий індекс, ліпідограма, сечова кислота.

Вступ

В Україні поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) серед хвороб системи кровообігу в дорослих (від 18 років) становить 46,8%, тобто майже половина пацієнтів із такими хворобами мають підвищений артеріальний тиск (АТ).

Світовий досвід, узагальнений Всесвітньою організацією охорони здоров'я, свідчить, що своєчасна діагностика, проведення заходів первинної та вторинної профілактики, своєчасне призначення адекватної медикаментозної терапії, участь у процесі лікування пацієнтів і членів їхніх родин сповільнюють прогресування захворювання, знижують ризик виникнення ускладнень, сприяють поліпшенню якості життя та збереженню працездатності [13].

За українськими рекомендаціями, не менше 50–75% хворих на АГ потребують призначення комбінованого лікування [2]. Як стартову комбіновану терапію слід призначати всім хворим із рівнем АТ >160/100 мм рт. ст. або високого серцево-судинного ризику. Багато країн, в яких за останні роки значно поліпшився контроль АТ, частіше використовують комбіновану терапію як стартову. Так, у Франції, країні з найбільшою частотою досягнення цільового АТ в Європі, комбіновану антигіпертензивну терапію отримують 26,7% пацієнтів [3]. У США більш ніж в 1,5 разу збільшилася кількість призначень комбінованої антигіпертензивної терапії пацієнтам з уперше діагностованою АГ у 2007 р. порівняно з 2005 р. [7].

Така популярність призначення обумовлена появою результатів численних досліджень, які

продемонстрували перевагу комбінованої терапії як стартової перед монотерапією. За даними італійського дослідження, яке включало понад 200 тис. хворих на АГ, призначення стартової комбінованої антигіпертензивної терапії супроводжувалося меншою частотою виникнення серцево-судинних ускладнень, ніж монотерапії [6]. За даними американського дослідження, контроль АТ у групі зі стартовою комбінованою терапією становив 40,3%, що було достовірно вище, ніж у групі монотерапії – 30,6%. Це зумовило достовірне зниження частоти кардіоваскулярних ускладнень на 34% [9]. За даними метааналізу, ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії була в 5 разів вищою, ніж монотерапії, за рахунок потенціювання дії одного препарату іншим. Більше того, зменшувалася ймовірність виникнення побічних реакцій як за рахунок зменшення доз ліків, так і за рахунок комбінування препаратів із контррегуляторною дією.

Підвищення АТ є фактором кардіоваскулярного ризику, що може призвести до розвитку серцевої недостатності, інфаркту міокарда, порушень мозкового кровообігу та хронічної хвороби нирок [5, 12]. Тому великого значення набуває скринінг підвищення АТ, що здійснюється різними методами: офісне вимірювання АТ (ОфВАТ), добове моніторування АТ (ДМАТ) і домашнє вимірювання АТ (ДВАТ) [5]. Вимірювання АТ в офісі та порівняння отриманих результатів ДМАТ чи ДВАТ вважається золотим стандартом діагностики АГ [14].

Метааналіз 20 рандомізованих досліджень застосування статинів із метою первинної профілактики показав достовірний вплив статинів на зниження систолічного АТ (САТ) і тенденцію до зниження

діастолічного (ДАТ). Регресійний аналіз засвідчив, що чим вищий початковий рівень АТ, тим ефективніше його зниження на фоні статинів. Дослідження ASCOT довело достовірну різницю зниження АТ між групою пацієнтів, які отримували аторвастатин, і групою плацебо через 2,5 року лікування з максимальною різницею між групами 1,1/0,7 мм рт. ст. [10]. Схожі результати отримані в San Diego Statin Study, де в обох групах лікування симвастатином і правастатином доведено перевагу в зниженні АТ над групою плацебо, а максимальна різниця між групами становила 2,8/2,7 мм рт. ст. [4].

Встановлено, що в популяціях із вищим кардіоваскулярним ризиком зростала роль сечової кислоти (СК) як незалежного фактора ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, які були майже в 2 рази вищими в осіб, включених у дослідження NHANES, порівняно з Framingham Heart Study [8, 14]. У дослідженні PreCIS database підвищення вихідного рівня СК на 1 мг/дл асоціювалося зі збільшенням ризику смерті на 39% незалежно від інших факторів ризику. Значна роль гіперурикемії в хворих на АГ представлена в дослідженні The Work Site Treatment Program, в якому, незважаючи на нормалізацію АТ, підвищення рівня СК на 1 мг/дл приводило на 32% до частішого розвитку кардіосудинних змін [11]. Серцево-судинний ризик асоціювався з підвищенням рівня СК і був прямопропорційно пов'язаним із підвищенням рівня загального холестерину (ЗХ) – на 46 мг/дл або на 10 мм рт. ст. САТ [1].

Мета роботи – провести порівняльний аналіз добового індексу (ДІ) АТ, показників ліпідограми і рівня СК; оцінити ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на АГ.

Матеріали та методи

Обстежено 76 хворих на АГ II стадії 1–3-го ступеня, віком $57,7 \pm 7,3$ року, тривалістю захворювання $5,6 \pm 2,7$ року. Пацієнти проходили стаціонарне лікування в кардіологічному відділенні комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги. При дослідженні здійснено комплексне обстеження згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим на АГ, двічі проведено ДМАТ. Для отримання результатів показників АТ протягом доби використано добовий монітор вимірювання АТ осцелометричним методом АВРМ50 (NEACO, London), реєстрацію показників Т проведено кожні 15 хв. в активний період доби (день) і кожні 30 хв. у пасивний період (ніч). Цільовим середньодобовим рівнем АТ визначено $<130/85$ мм рт. ст. (удень $<140/80$ мм рт. ст., вночі $<120/80$ мм рт. ст.) [3, 4]. Для оцінки кардіоваскулярного ризику обрано визначення показників ліпідограми та наявність гіперурикемії. Оцінку результатів (ДМАТ, ліпідограма, СК) проведено двічі: до призначення гіпотензивної терапії та через 10–14 днів її застосування.

Групи спостереження сформовано після першого вимірювання ДМАТ та оцінки отриманих результатів, пацієнти розподілено на групи:

– I група хворих ($n=26$) – середньодобова частота серцевих скорочень (серЧСС) ≥ 80 уд./хв., середні значення АТ (серАТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст., призначали бісопролол 5 мг та амлодипін 5 мг, фіксовану комбінацію «алотендин 5/5», ЕГІС (Угорщина);

– II група ($n=30$) – серЧСС <70 уд./хв., серАТ $\geq 130/85$ мм рт. ст., призначали лізиноприл 10 мг та амлодипін 5 мг, «екватор 10/5», Gedeon Richter (Угорщина);

– III група ($n=20$) – серЧСС у межах 70–80 уд./хв., серАТ $\geq 155/90$ мм рт. ст., призначали поєднання бісопрололу з амлодипіном і лізиноприлу з амлодипіном.

Статистичний аналіз здійснено за допомогою програми Statistica 6.0 методом варіаційного статистичного аналізу з визначенням t-критерію Стьюдента. Результати наведено у вигляді середніх значень і стандартної похибки середніх величин ($M \pm m$). Достовірними визначено значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Основну частку становили хворі з добовим профілем «dipper» (ДІ 10–20%) – 36,8% ($n=28$), «non-dipper» ($0 < \text{ДІ} < 10\%$) – 30,3% ($n=23$), «night-peaker» (ДІ < 0) – 19,7% ($n=15$), «over-dipper» (ДІ $> 20\%$) – 13,2% ($n=10$).

Характеристика хворих із нормальним (оптимальним) ступенем нічного зниження АТ – «dipper». До групи «dipper» входила найбільша кількість осіб – 28 хворих. Середній вік хворих становив $56,7 \pm 6,4$ року. Тривалість захворювання дорівнювала $5,1 \pm 2,7$ року. Чоловіків було 46,4%, жінок – 53,6%. За ступенем тяжкості більшість склали хворі з м'якою АГ – 75%, з II ступенем – 21,4%, з тяжкою АГ – 3,6%.

Лікування групи хворих включало застосування фіксованої комбінації лізиноприлу з амлодипіном у 35,7%, бісопрололу з амлодипіном – у 35,7%, їх поєднання – у 28,6%.

До лікування середньодобовий рівень САТ становив $152,1 \pm 7,1$ мм рт. ст., ДАТ – $96,1 \pm 4,5$ мм рт. ст. Після лікування рівень АТ знизився на 21,6%. Цільовий рівень АТ був досягнутий у 92,9% хворих. ЧСС після лікування знизилася на 25,1% (з $88,8 \pm 12,3$ уд./хв. до $66,5 \pm 4,2$ уд./хв.).

Гіперхолестеринемія спостерігалася в 64,3% хворих, загальний холестерин (ЗХ) становив $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л, тригліцериди (ТГ) – $1,8 \pm 0,7$ ммоль/л, коефіцієнт атерогенності (КА) – $4,4 \pm 1,3$. Гіперурикемія відмічалася у 35,7% хворих, середній рівень СК у цій групі становив $332,8 \pm 26,5$ мкмоль/л.

Характеристика хворих із недостатнім ступенем нічного зниження АТ – «non-dipper». До групи «non-dipper» входили 23 хворі на АГ. Середній вік хворих становив $60 \pm 8,8$ року, тривалість захворювання дорівнювала $5,9 \pm 3,2$ року, чоловіків було 47,8%, жінок – 52,2%. За ступенем тяжкості найбільше хворих було з м'якою АГ – 78,2%, з II ступенем – 21,8%.

Для лікування найчастіше застосовувалася фіксована комбінація лізиноприлу з амлодипіном у 56,6% хворих, бісопрололу з амлодипіном – у 21,7%, їх поєднання – у 21,7%.

Рівень середньодобового САТ до лікування становив $148,8 \pm 5,7$ мм рт. ст., ДАТ – $95,3 \pm 5,5$ мм рт. ст. Після лікування рівень АТ знизився на 16,3% (САТ – $124,6 \pm 6,5$, ДАТ – $79,8 \pm 7,9$). Цільовий рівень АТ був досягнутий у 95,6% хворих. ЧСС була в межах норми до та після лікування і коливалася в межах 76,8–67,1 уд./хв.

Рівень ЗХ у групі хворих із добовим профілем «non-dipper» становив $5,8 \pm 1,4$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНЩ – $5,7 \pm 1,3$ ммоль/л, ТГ – $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л, КА – $4,4 \pm 1,4$. Середній рівень СК у цій групі становив $324,8 \pm 21,2$ мкмоль/л, гіперурикемія спостерігалася в 5 хворих (21,7%).

Характеристика хворих зі стійким підвищенням нічного АТ – «night-peaker». Середній вік хворих становив $56,5 \pm 7,2$ року, тривалість захворювання дорівнювала $6,1 \pm 2,6$ року. Чоловіків було 13,3%, жінок – 86,7%. За ступенем тяжкості найбільше було хворих із м'якою АГ – 73,3%, з II ступенем – 26,7%.

Для лікування найчастіше застосовувалася фіксована комбінація бісопрололу з амлодипіном – у 40%, лізиноприлу з амлодипіном – у 33,3%, їх поєднання – у 26,7%.

До лікування середньодобовий САТ становив $147,4 \pm 4,8$ мм рт. ст., ДАТ – $91,9 \pm 2,1$ мм рт. ст. Після лікування САТ знизився на 16,1%, ДАТ – на 15%. Цільовий рівень АТ був досягнутий у 86,6% хворих. Середньодобова ЧСС до та після лікування становила близько 65 уд./хв.

Гіперліпідемія спостерігалася у 46,6% хворих: рівень ЗХ становив $5,3 \pm 1,2$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНЩ – $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л, ТГ – $1,5 \pm 0,6$ ммоль/л, КА – $4,3 \pm 1,6$. Гіперурикемія відмічалася в 40% хворих.

Характеристика хворих із підвищеним ступенем нічного зниження АТ – «over-dipper». Середній вік хворих становив $56,7 \pm 5,8$ року, тривалість захворювання дорівнювала $5,2 \pm 1,9$ року. Чоловіків було 60%, жінок – 40%. Найбільше хворих було з тяжкою формою АГ – 50%, з II ступенем – 30%, з м'якою АГ – 20%.

З метою лікування найчастіше застосовувалася фіксована комбінація бісопрололу з амлодипіном – у 50%, поєднання двох комбінацій – у 30%, лізиноприлу з амлодипіном – у 20% хворих.

До лікування середньодобовий САТ становив $156,1 \pm 3,1$ мм рт. ст., ДАТ – $96,8 \pm 4,6$ мм рт. ст. Після лікування САТ знизився на 27,2%, ДАТ – на 31,8%. Цільовий рівень АТ був досягнутий в усіх хворих. Середньодобова ЧСС після лікування знизилася на 15,2% (з $77,2 \pm 4$ уд./хв. до $65,5 \pm 3,4$ уд./хв.)

Гіперліпідемія спостерігалася в усіх хворих: рівень ЗХ становив $6,1 \pm 1,1$ ммоль/л, ЛПВЩ – $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, ЛПНЩ – $6,1 \pm 1,1$ ммоль/л, ТГ – $1,7 \pm 0,8$ ммоль/л, КА – $5,1 \pm 1,5$. Гіперурикемія відмічалася в 10% хворих, рівень СК складав $275,6 \pm 20$ мкмоль/л.

Висновки

Група хворих із добовим профілем «dipper» була найбільш чисельною, в якій переважала АГ I ступеня тяжкості. Лікування хворих в однакових співвідношеннях проводилося при застосуванні бісопрололу з амлодипіном, так і лізиноприлу з амлодипіном. Найбільша дія в них спостерігалася на ЧСС порівняно з іншими групами.

Хворі групи «non-dipper» були другими за чисельністю та найстаршими за віком. У них найчастіше для лікування застосовувалася фіксована комбінація лізиноприлу з амлодипіном.

У хворих із добовим профілем «night-peaker» найбільш тривалим був гіпертензивний анамнез, переважали хворі з гіперурикемією, в яких найчастіше застосовувалася комбінація бісопрололу з амлодипіном.

Хворі «over-dipper» найчастіше спостерігали тяжкий перебіг АГ (III ступінь АГ у 50%), переважали чоловіки. У них реєструвався найвищий рівень АТ до лікування та відмічалася найкраща ефективність лікування. Прояви атеросклерозу в них були найбільш вираженими, проте гіперурикемія відмічалася в 10% хворих.

Перспективи досліджень полягають у подальшому вивченні вищезазначеної проблеми.

Література

1. Бильченко А. В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности / А. В. Бильченко // Здоров'я України. – 2009. – № 10. – С. 46–48.
2. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»: наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. – Київ, 2012. – 107 с.
3. Analysis of the use of antihypertensive drugs in five European countries in 2010 X. Girerd [et al.] / ESH London, 29th April.
4. ASA-STAT Study Group Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT / S. M. Kawut, E. Bagiella, D. J. Lederer [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 28. – P. 2985–2993.
5. Automated office blood pressure measurement in primary care / M. G. Myers, J. Kaczorowski, M. Dawes [et al.] // Can. Fam. Physician. – 2014. – Vol. 60. – P. 127–132.
6. Cardiovascular Protection by Initial and Subsequent Combination of Antihypertensive Drugs in Daily Life Practice / G. Corrao, F. Nicotra, A. Parodi [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. 566–572.
7. Combination therapy as initial treatment for newly diagnosed hypertension / J. B. Byrd, C. Zeng, H. M. Tavel [et al.] // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 162 (2). – P. 340–346.
8. Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. H. Alderman // JAMA. – 2000. – Vol. 238. – P. 2404–2410.
9. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study / A. H. Gradman, H. Parise, P. Lefebvre [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61 (2). – P. 309–318.
10. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm (ASCOT-LLA) / P. S. Sever, N. R. Poulter, B. Dahlöf [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1151–1157.
11. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study / A. G. Ioachimescu, D. M. Brennan, B. M. Hoar [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58. – P. 623–630.
12. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension / K. Dasgupta, R. R. Quinn, K. B. Zarnke [et al.] // Can. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 80. – P. 485–501.
13. The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 591–598.
14. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L. K. Niskanen, D. E. Laaksonen, G. Alfthan [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 164. – P. 1546–1551.

Дата надходження рукопису до редакції: 02.03.2016 р.

Суточный ритм артериального давления и эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией

Е.Х. Заремба, А.В. Заремба–Федчишин, М.М. Вирна
Львовский национальный медицинский университет
имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Цель – представить характеристику больных артериальной гипертензией в зависимости от суточного индекса артериального давления, показателей липидограммы и уровня мочевой кислоты; показать эффективность комбинированной гипотензивной терапии.

Материалы и методы. Обследованы 76 больных артериальной гипертензией II стадии 1–3-й степени. Для оценки кардиоваскулярного риска определены показатели липидограммы и наличие гиперурикемии.

Результаты и выводы. В группе больных с суточным профилем «dipper» чаще регистрировалась артериальная гипертензия I степени тяжести, у них наблюдалось наибольшее действие на ЧСС. Больные группы «non-dipper» были наиболее старшими по возрасту, у них чаще всего для лечения применяли лизиноприл с амлодипином. В группе «night-peaker» преобладали больные с гиперурикемией, в которых чаще всего применяли бисопролол с амлодипином. Больные «over-dipper» чаще наблюдали тяжелое течение артериальной гипертензии, у них регистрировался высокий уровень артериального давления до лечения и лучшая эффективность применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, суточный мониторинг артериального давления, суточный индекс, липидограмма, мочевая кислота.

Circadian rhythms of blood pressure and efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension

Ye.H. Zaremba, O.V. Zaremba–Fedchyshyn, M.M. Virna
Lviv National Medical University by Danylo Halytsky,
Lviv, Ukraine

Purpose – to presents comparative characteristics of patients with hypertension depending on daily blood pressure index, indicators and lipidohramy and uric acid level and effectiveness of combination antihypertensive therapy.

Materials and methods. The study involved 76 patients with stage II hypertension of 1–3 degree. To assess cardiovascular risk elected lipidohramy determination of the presence and hyperuricemia.

Results and conclusions. In patients with a daily profile «dipper» prevailed hypertension and severity, they observed the greatest effect on heart rate. Patients of «non-dipper» were the oldest, they are often used for the treatment of lisinopril amlodipine. In group «night-peaker» dominated the patients with hyperuricemia which is often used bisoprolol with amlodipine. Patients «over-dipper» frequently observed severe course of hypertension, they have recorded the highest level of blood pressure before treatment and the best possible efficiency of treatment.

Key words: hypertension, combination therapy, daily monitoring of blood pressure daily index lipidohrama, uric acid.

Відомості про авторів

Заремба Євгенія Хомівна – академік АНВО України, д.мед.н., проф. кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Заремба–Федчишин Олена Віталіївна – к.мед.н., доц. кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.

Вирна Маріанна Михайлівна – здобувач кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.