

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ДІАСТОЛІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІЗ СУПУТНІМ ОСТЕОПОРОЗОМ

©Н.І. Ярема, М.В. Гребеник, О.І. Ярема

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

**РЕЗЮМЕ.** Метою нашої роботи було вивчити вплив тривалого застосування лізиноприлу з індапамідом, а також комплексного застосування цієї комбінації антигіпертензивних препаратів з комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновію кислотою на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та супутнім остеопорозом. Обстежено 78 хворих з II стадією ГХ і з 2 і 3 ступенями артеріальної гіпертензії (АГ) з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar (США). Пацієнти 1 групи отримували протягом року лізиноприл 20-40 мг на добу і індапамід 2,5 мг на добу, 2 групи – крім цих препаратів, приймали комбінований препарат кальцію з вітаміном D та алендронову кислоту 70 мг на добу. При тривалому лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу лізиноприлом з індапамідом виявлено сповільнення прогресування остеопорозу у цих пацієнтів. Застосування комбінованого препарату кальцію з вітаміном D та алендроновію кислоти в комплексі з лізиноприлом та індапамідом приводить до підвищення МЩКТ поперекового відділу хребта на 4,7 %, що свідчить про суттєве покращання мінералізації кісток при лікуванні цими препаратами хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, остеопороз, лізиноприл, індапамід, комбінований препарат кальцію з вітаміном D, алендроновію кислота.

**Вступ.** Особливістю сучасної хронічної патології є її комплексність, тобто поєднання різних патологічних станів, особливо з віком. Соціальна та економічна значимість таких захворювань, як гіпертонічна хвороба (ГХ) і остеопороз, які впродовж тривалого часу можуть клінічно нічим не проявлятися, визначаються в основному їх ускладненнями, такими як судинні катастрофи при ГХ і переломи при остеопорозі [2]. Взаємозв'язок між цими захворюваннями практично не встановлений, хоча багато порушень в позаклітинному обміні кальцію, що може визначати мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів з остеопорозом, спостерігається і при ГХ [6].

При ГХ, особливо з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, необхідним є постійний прийом антигіпертензивних препаратів для попередження розвитку ускладнень, оскільки діастолічна дисфункція є, як відомо, прогностично несприятливим фактором, що зумовлює прогресування в подальшому серцевої недостатності і підвищення ризику загальної смертності [5]. У хворих на ГХ з діастолічною серцевою недостатністю і супутнім остеопорозом постає проблема впливу тривалого застосування антигіпертензивних препаратів на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), а також доцільності профілактики і своєчасної адекватної медикаментозної корекції порушень МЩКТ препаратами з антирезорбтивною дією – бісфосфонати – для лікування остеопорозу, хоча варто відмітити, що і в світі, і в Україні не приділяється достатньої уваги профілактиці і лікуванню остеопорозу [3, 4].

**Мета дослідження** – вивчення впливу тривалого застосування комбінації тiazізоподібного діуретика індапаміду з інгібітором АПФ лізиноприлом, а також комплексного застосування цієї комбінації антигіпертензивних засобів з комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновію кислотою на мінеральну щільність кісткової тканини у хворих на гіпертонічну хворобу з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та супутнім остеопорозом.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 78 хворих з II стадією ГХ. Із врахуванням рівня АТ хворі розподілились за ступенями АГ (ВООЗ, 1999) таким чином: з 2 ступенем АГ було 27 пацієнтів (43,0 %) і з 3 – 51 (57,0 %) хворий. Серед хворих було 35 чоловіків (44,8 %) і 43 жінки (55,2 %) Обстежені пацієнти склали дві групи: 41 хворий увійшов до 1-ї групи і 37 хворих – до 2-ї групи. Хворі обох груп були подібні за віком:  $50,5 \pm 2,2$  і  $51,8 \pm 2,3$  років (від 42 до 66 років) і тривалістю хвороби  $5,6 \pm 1,5$  та  $6,1 \pm 1,9$  років відповідно. У всіх хворих була діагностована діастолічна дисфункція лівого шлуночка із зменшенням середніх показників максимальної швидкості потоку у фазу раннього наповнення Е, що становили, відповідно,  $(0,53 \pm 0,04)$  м/с у хворих 1-ї групи і  $(0,54 \pm 0,05)$  м/с у хворих 2-ї групи, підвищенням показників максимальної швидкості потоку крові в систолу передсердь А  $(0,72 \pm 0,08)$  м/с у хворих 1-ї групи і  $(0,74 \pm 0,07)$  м/с у хворих 2-ї групи. Співвідношення Е/А склало  $(0,72 \pm 0,19)$  ум. од. у хворих 1-ї групи і  $(0,74 \pm 0,17)$  ум. од. у хворих 2-ї групи. Практично у всіх пацієнтів було виявлено знижену МЩКТ, тобто

остеопенію чи остеопороз. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб того ж віку і статі. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar (США). Аналізували наступні показники: МЩКТ поперекового відділу хребта в г/см<sup>2</sup>, відносні показники T і Z у одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T – від рівня здорових молодих людей і Z – стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення кальцію (Ca) в крові і в сечі проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону (ПТГ) – імуноферментним методом. Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи холтерівського моніторування АТ “АВР-02” (Сольвейг, Україна). Ехокардіографічне (ЕхоКГ) обстеження для діагностики діастолічної дисфункції лівого шлуночка проводили за стандартною методикою в В-режимі з доплерехокардіографією на апараті “Аloka – 1400” (Японія).

Для лікування пацієнтам 1 групи призначали протягом року лізиноприл (лізиноприл-ратіофарм, Ratiopharm, Німеччина) 20-40 мг на добу в комбінації з індапамідом (індопрес, ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, Україна) в дозі 2,5 мг на добу. Хворим 2 групи, крім постійної антигіпертензивної терапії лізиноприлом з індапамідом в дозах, вказаних вище, був призначений комбінований препарат кальцію з вітаміном D (кальцемін адванс, Sigmel, США) по 2 таблетки на добу і препарат з антиреорбтивного дією – алендронову кислоту (остемакс, Polpharma, Польща) по 1 таблетці (70 мг алендронату) 1 раз на тиждень. Обстеження проводили до лікування і через 12 місяців.

Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакета програм “STATISTICA FOR WINDOWS 5.0” (Statsoft, USA) [1]. Розподіл параметричних показників у вибірках перевіряли на відповідність закону нормальності (гаусівський розподіл) за критерієм Шапіро-Вілкса. Оскільки розподіл більшості показників суттєво відрізнявся від нормального ( $p < 0,05$ ), то ці характеристики описували, подаючи медіану, нижній і верхній квантилі. Порівняння параметричних показників між групами виконували з використанням непараметричного критерію Манн-Уїтні, для оцінки динаміки характеристик всередині груп застосовували парний критерій Вілкоксона.

**Результати й обговорення.** У хворих 1-ї та 2-ї груп через 12 місяців лікування відмічено значущий і зіставний між цими групами антигіпертензивний ефект. Так, при лікуванні пацієнтів 1-ї групи САТ знизився на 23 мм рт. ст., що скла-

ло 14,5 % від вихідного рівня САТ ( $p < 0,01$ ), у хворих 2-ї групи – на 24 мм рт. ст., тобто на 15,4 % ( $p < 0,01$ ). При цьому ДАТ також знижувався достовірно в обох групах, відповідно, у 1-ї групі – на 12 мм рт. ст., тобто на 10,9 % від вихідного рівня, і на 13 мм рт. ст. у 2-ї групі, тобто на 11,7 %. Так, загальна антигіпертензивна ефективність лікування у 1-ї групі складала 73,9 %, у 2-ї групі лікування було ефективним – 75,7 % випадків. За даними ДМАТ через 12 місяців терапії в обох групах пацієнтів спостерігалось достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ, показники систолічного і діастолічного АТ в денний і нічний періоди були також достовірно нижчими від вихідних значень.

У 1-ї групі пацієнтів, які протягом року приймали тільки антигіпертензивні препарати (лізиноприл з індапамідом), спостерігалась тенденція до збільшення концентрації кальцію в крові з (2,14 (2,05-2,28)) ммоль/л до (2,20 (2,09-2,30)) ммоль/л і достовірне зниження добової кальціурії – на 9,9 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Було виявлено незначне зниження активності лужної фосфатази в крові і тенденцію до зниження рівня ПТГ у крові. Позитивна динаміка показників обміну кальцію виявлена у 2-ї групі пацієнтів, які приймали лізиноприл з індапамідом, а також комбінований препарат кальцію з вітаміном D і алендронову кислоту. Рівень загального кальцію підвищився з (2,12 (2,04-2,20)) ммоль/л до (2,22 (2,12-2,35)) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) з одночасним зниженням добової кальціурії на 13,4 % ( $p < 0,05$ ). У цій групі хворих після проведеного лікування найбільш вираженим виявилось зниження ПТГ у крові – на 18,1 % ( $p < 0,05$ ).

У 1-ї групі пацієнтів, які протягом року приймали лізиноприл з індапамідом, показники МЩКТ при первинному обстеженні і через 12 місяців лікування склали, відповідно, (1,060 (0,963-1,141)) г/см<sup>2</sup> і (1,077 (1,009-1,180)) г/см<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), тобто показник динаміки МЩКТ в процесі лікування у цій групі хворих був (0,017 (-0,009)-(0,032)) г/см<sup>2</sup>, що у відсотках складало, відповідно, (1,60 (-0,22)-(2,84)) % (рис. 2). Це свідчить про позитивну тенденцію в динаміці МЩКТ у цій групі хворих за даними денситометрії. Показники динаміки T і Z у цій групі також свідчили про сповільнення прогресування остеопорозу при тривалому лікуванні лізиноприлом з індапамідом. За даними досліджень інших авторів [7], був виявлений позитивний зв'язок між вживанням ІАПФ та показниками МЩКТ. Відомо що, тіазидні діуретики сповільнюють втрату кісткової тканини, діючи на неї як безпосередньо, так і через ренальний механізм регуляції кальцію [8]. Даних щодо дії тіазидоподібних діуретиків на МЩКТ в експериментальній і клінічній практиці є недостатньо.

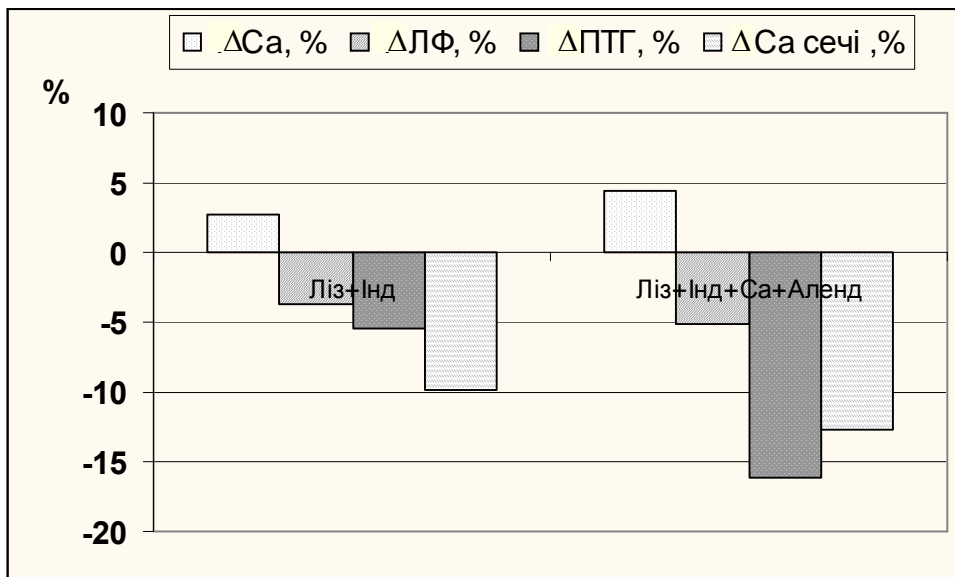


Рис. 1. Динаміка показників обміну кальцію у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованій терапії.

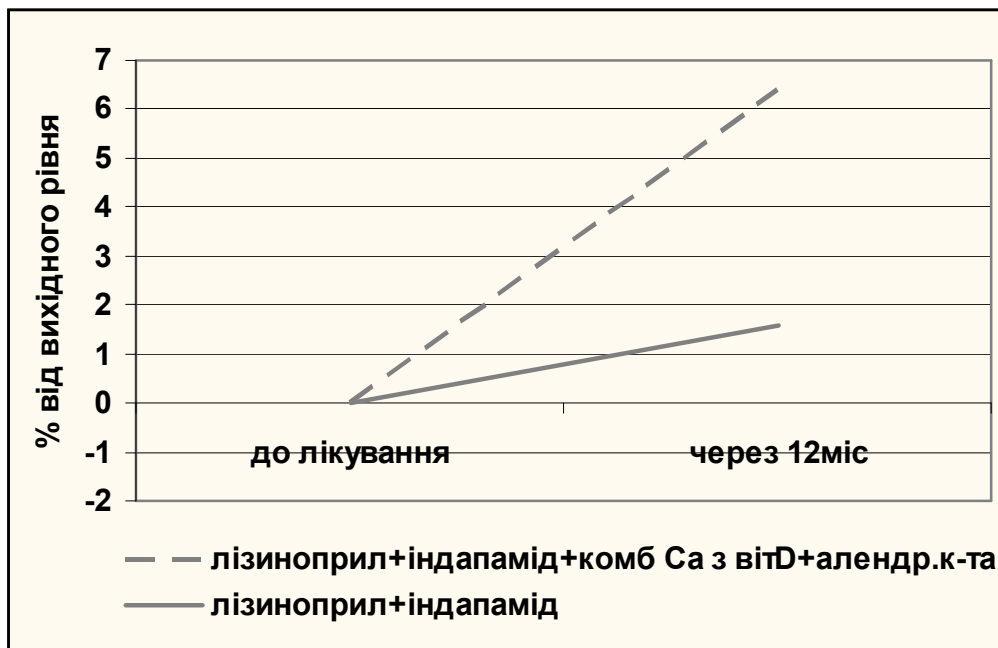


Рис. 2. Динаміка МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на гіпертонічну хворобу з остеопорозом при комбінованій терапії.

У 2-й групі пацієнтів, лікованих лізіноприлом з індапамідом, комбінованим препаратом кальцію з вітаміном D та алендроновою кислотою, показники МЩКТ поперекового відділу хребта після проведеного лікування були достовірно вищими порівняно з вихідними даними, при цьому динаміка МЩКТ була (0,055 (0,07-0,078)) г/см<sup>2</sup>, що у відсотках склало (4,70 (1,80-6,48)) % (рис. 2). Позитивною і достовірною була і динаміка інших показників мінеральної щільності кісток. Цілком очевидно, що саме застосування препарату з антирезорбтивною дією

– алендронові кислоти (бісфосфонату) – обумовило не тільки стабілізацію процесів втрати кісткової тканини у цих хворих, але й достовірно підвищення показника МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта.

**Висновки.** 1. При тривалому лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом комбінацією лізіноприлу з індапамідом проявляється їх позитивний вплив на мінеральну щільність кісткової тканини, а саме сповільнення прогресування остеопорозу.

2. Включення комбінованого препарату кальцію з вітаміном D та антирезорбтивного препарату – алендронові кислоти – до антигіпертензивної терапії лізиноприлом з індапамідом у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім остеопорозом приводить до підвищення мінеральної щільності кісткової тканини поперекового відділу хребта на 4,7 %, що свідчить про суттєве покращання мінералізації кісток у цих пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц : пер. с англ. – М: Практика, 1999. – 459 с.
2. Насонов Е. Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы (Обзор) / Е. Л. Насонов // Кардиол. – 2002. – № 3. – С. 80–83.
3. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті в 2 т.) / В. В. Поворознюк. – К., 2004. – Т. 1. – 480 с.
4. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді // Укр. ревматол. журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 1-16.
5. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L. Predictive value of systolic and diastolic function for incident

**Перспективи подальших досліджень.** В подальших дослідженнях буде вивчено вплив інших інгібіторів АПФ, крім лізиноприлу, для того, щоб з'ясувати, чи є стримуючий вплив лізиноприлу на прогресування остеопорозу “класовим” ефектом антигіпертензивних препаратів I ряду – інгібіторів АПФ.

- congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study // J. Am Coll Cardiol 2001; 37: 1042-1048.
6. Calcitropic hormones, platelet calcium and blood pressure in essential hypertension / A. S. Brickman, M. D. Nyby, K. von Hungen [et al.] // Hypertension. – 1999. – № 16. – P. 512–522.
7. De Mello W. C. Intracellular angiotensin II regulates the inward calcium current in cardiac myocytes / W. C. de Mello // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 976–982.
8. Reid I. R. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial / I. R. Reid, R. W. Ames, B. J. Orr-Walker / Am. J. Med. – 2000. – № 109. – P. 362–70.

## **PARTICULARITIES OF THE THERAPY OF HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT OSTEOPOROSIS**

©N.I. Yarema, M.V. Hrebenyk, O.I. Yarema

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky*

**SUMMARY.** The aim of our research was to study the influence of the long-term therapy with lisinopril and indapamid and also of the antihypertensive medicines combination in complex with combined calcium agent with vitamin D and alendron acid on the bone mineral density (BMD) in patients with arterial hypertension (AH) with the left ventricle's diastolic dysfunction and concomitant osteoporosis. 78 patients with the second stage and the second and the third degrees of the AH with the left ventricle's diastolic dysfunction were observed. BMD was defined with the help of Dual Energy X-Ray Absorptiometry - DXA (Lunar, USA). The patients of the first group were treated by lisinopril 20-40 mg per day and indapamid 2,5 mg per day, the patients of the second group – by these medicines and combined calcium agent with the vitamin D and alendron acid 70 mg per day. The regression of the osteoporosis was defined in these patients of the first group during the long-term lisinopril and indapamid treatment. Combined calcium agent with vitamin D and alendron acid in complex with lisinopril and indapamid lead to increasing of the lumbar spine BMD for 4,7 %, which confirms the substantial bones mineralisation improvement in patients with AH and concomitant osteoporosis. **KEY WORDS:** essential arterial hypertension, left ventricle's diastolic dysfunction, osteoporosis, lisinopril, indapamid, combined calcium agent with vitamin D, alendron acid.