

© Кузьміна Н.В.

УДК: 616.1: 616.45-001.1/3 - 08

Кузьміна Н.В.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТРИВАЛОЇ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Резюме. Проведена оцінка клінічної ефективності тривалої комбінованої антигіпертензивної терапії у складі інгібітору АПФ еналаприлу з гідрохлортіазидом (ГХТ) у 37 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II-III стадії, віком від 35 до 70 років, в індивідуально підібраних дозах протягом 1 року. Встановлено, що комбінована терапія ІАПФ з ГХТ добре сприймається хворими, призводить до нормалізації артеріального тиску протягом доби та покращує структурно-функціональні параметри серця, що в свою чергу, може поліпшити прогноз захворювання.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, добовий моніторинг артеріального тиску, структурно-функціональні показники міокарда, еналаприл, гідрохлортіазид.

Вступ

Для сповільнення темпів прогресування ураження органів-мішеней і можливості регресу їх патологічних змін при гіпертонічній хворобі добре себе зарекомендували препарати, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи (РААС), а саме інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Вони доказали свою ефективність в плані зменшення виразності гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ) та дії на її фіброзний компонент. Крім того, важливим є те, що ці препарати не викликають подальшої нейрогуморальної активації [Бабак, Кравченко, 2005; Маколкин, 2008]. Дані метааналізу клінічних досліджень ефективності та безпечності різних класів антигіпертензивних засобів, свідчать про наявність у ліків, що діють на ренін-ангіотензинову систему, позитивного метаболічного ефекту, що визначає їх як найбільш перспективну групу для комбінації з тіазидовими та тіазидоподібними діуретиками [Elliott, Meyer, 2007].

Умови, при яких комбінація препаратів різних класів розглядається як раціональна є, по-перше, обов'язкове потенціювання дії один одного, а, по-друге, компенсація контррегуляторних механізмів, які запускаються на початковому етапі призначення гіпотензивних засобів. Високоєфективними вважаються комбінації ІАПФ з діуретиками при яких забезпечується вплив на два патологічних механізми розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) - активацію РААС та натрій-об'ємзалежний компонент. При цьому частота досягнення цільового артеріального тиску (АТ) може підвищуватись до 80%, а побічні ефекти, що можуть розвинути при прийомі діуретичних засобів нівелюються одночасним прийомом ІАПФ. Вони ж забезпечують і органопротективний ефект комбінації [Ратова и др., 2004]. Проте досліджень, в яких би оцінювалась ефективність комбінованої терапії ІАПФ з діуретиками небагато, а в тих що проведені, визначались лише окремі показники. Тому, на нашу думку, проведення випробування з метою оцінки клінічної ефективності вищезазначеної тривалої комбінованої терапії та її впливу на показники добового моніторингу АТ (ДМАТ) і ехокардіографії у хворих на ГХ є доцільним і актуальним.

Мета дослідження: проведення оцінки клінічної ефективності тривалої комбінованої терапії у складі ІАПФ (еналаприлу) з гідрохлортіазидом у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріали та методи

В дослідження включені 37 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), 22 чоловіки та 15 жінок, віком від 35 до 70 років. Пацієнти приймали препарат з групи ІАПФ: еналаприлу малеат (Ренітек®, MSD, США) в добовій дозі 20-40 мг, що розподілялась на 2 прийоми (ранком та ввечері) та діуретичний засіб гідрохлортіазид в добовій дозі 12,5 мг ранком. Після індивідуального підбору дози ліків, з метою поліпшення прихильності до лікування, ранкова доза препаратів приймалась у вигляді фіксованої комбінації: еналаприлу малеат/гідрохлортіазид 20/12,5 мг (Ко-Ренітек®, MSD, США). Клінічна характеристика групи хворих представлена в таблиці 1.

Діагноз ГХ та ішемічної хвороби серця (ІХС) встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів (2008) і клінічним рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р.) [Рекомендації УАК, 2008; Mancia et al., 2007]. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) або гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН II-Б - III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність, а також хворих з наявністю в анамнезі виникнення будь-яких побічних явищ, що могли бути пов'язані з прийомом ІАПФ або діуретиків.

Початку терапії передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Хворим проводили обстеження і призначали лікування через 48 годин після

Таблиця 1. Клінічна характеристика групи хворих, які отримували комбіновану терапію ІАПФ з ГХТ.

Характеристика груп	ІАПФ + ГХТ (n=37)	
	1	
Вік, роки	54 (50; 60)	
Чоловіки	22 (59,5%)	
Жінки	15 (40,5%)	
Тривалість АГ, роки	8,0 (5,0; 16,0)	
Стадія ГХ	II ст.	25 (67,6%)
	III ст.	12 (32,4%)
Ступінь АГ	1 ступінь	1 (2,7%)
	2 ступінь	27 (73,0%)
	3 ступінь	9 (24,3%)
Асоційовані стани	ІХС	30 (81,1%)
	ІМ в анамнезі	7 (18,9%)
	МІ в анамнезі	6 (16,2%)
	ФП	5 (13,5%)
	ШЕ	8 (21,6%)
ХСН	I стадії	24 (64,9%)
	II-A стадії	11 (29,7%)

Примітки: ІМ - інфаркт міокарда; МІ - мозковий інсульт; ІХС - ішемічна хвороба серця; ФП - фібриляція передсердь; ШЕ - шлуночкова екстрасистоля.

відміни попередньої антигіпертензивної терапії.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі динаміки АТ ("дуже добре" - через 12 тижнів лікування рівень офісного АТ не перевищував 140/90 мм рт.ст.; "добре" - через 3 місяці спостереження систолічний АТ (САТ) знижувався на 10 мм рт.ст. і більше, а діастолічний АТ (ДАТ) - на 5 мм рт.ст. і більше; "незадовільно" - зниження САТ менше, ніж на 10 мм рт.ст. та/або зменшення ДАТ менш, чим на 5 мм рт.ст., а також на підставі суб'єктивних скарг хворого. Сприйняття призначеного лікування оцінювали таким чином: "відмінно" - побічні явища на протязі періоду спостереження не виникали, "добре" - побічні явища, що з'являлись не викликали потреби у відміні препарату, "незадовільно" - побічні явища вимагали відміни призначеного лікування.

Перед призначенням комбінованої терапії і по закінченню дослідження всім пацієнтам, а також особам контрольної групи проводився добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) в реальних життєвих умовах за допомогою амбулаторної системи реєстрації АТ - АВРМ-04 ("Meditech", Угорщина). Вимірювання АТ проводилось через кожні 15 хвилин в денний період доби (з 6 до 24 години) і через 30 хвилин - в нічний (з 24 до 6 години). Визначались середні значення систолічного і діастолічного АТ за добу (САТ і ДАТ, відповідно), в активний і пасивний періоди, показник "навантаження тиском" (індекс часу (ІЧ) гіпертензії), варіабельність АТ, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ і ве-

личина його ранкового підйому (ВРП) [Дзяк и др., 2005].

Ехокардіографічне дослідження виконували на апараті "SIM 7000 CFM Challenge" у В- і М- режимах по загальноприйнятій методиці. Аналізували кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми (КСО і КДО) лівого шлуночку (ЛШ), кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШПд) і задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), поперечний розмір лівого передсердя (ЛП). Розраховували індекс відносної товщини стінки ЛШ: $BTC = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$ ЛШ, фракцію викиду (ФВ) і масу міокарду (ММ) ЛШ відповідно до рекомендацій ASE (Американського товариства ехокардіографії), а також індекс маси міокарда лівого шлуночку (ІММЛШ).

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Результати представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху Med (kvar_1; kvar_3), де Med - медіана, а kvar_1 - kvar_3 - це 1 і 3 квартилі та персантілі, відповідно. Порівняння величин зв'язаних виборок (виборки до і після лікування) проводили непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона [Реброва, 2006].

Результати. Обговорення

Під впливом комбінованої терапії ІАПФ з ГХТ спостерігалась нормалізація не тільки "офісних" величин АТ, а і більшості параметрів ДМАТ (табл. 2).

Зареєстровано достовірне зниження САТ і ДАТ в денний і нічний періоди, зниження пульсового АТ (ПАТ) протягом доби (на 24,4%, $p < 0,0001$), що повинно зменшити серцево-судинний (СС) ризик. Комбінована терапія ІАПФ з діуретичним засобом сприяла зниженню варіабельності як САТ (ВСАТ), так і ДАТ (ВДАТ). Слід зазначити, що у хворих, які приймали еналаприл з ГХТ визначалось дещо більше зменшення ВСАТ і ВДАТ в нічний період доби по відношенню до показників ВСАТ і ВДАТ в активний період доби, хоча і без достовірної різниці ($p > 0,05$). Також слід відмітити, що більший вплив комбінована терапія ІАПФ з діуретиком оказувала на добову варіабельність САТ, ніж на добову ВДАТ. Зареєстровано суттєве зростання ($p < 0,05$) добових індексів САТ і ДАТ. Також запропонована комбінована терапія сприяла нормалізації добового профілю АТ. Так, добовий профіль *dipper* як по САТ, так і по ДАТ визначений у переважної більшості (27(73,0%)) хворих, що отримували ІАПФ та ГХТ.

Комбінована терапія препаратами, що впливають на активність РААС та діуретиком сприяла покращенню структурно-функціональних характеристик міокарда та регресу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Через 12 місяців від початку лікування зареєстровано зменшення кінцево-систолічних та кінцево-діастолічних об'ємів ЛШ та товщини стінок ЛШ (табл. 3).

Слід зазначити, що під впливом лікування ІАПФ з

Таблиця 2. Динаміка показників ДМАТ під впливом комбінованої терапії ІАПФ та ГХТ.

Показники ДМАТ		ІАПФ + Діуретин (n=37)		
		1		
		Величини	Δ, %	p
САТ доб, мм рт.ст.	До	148,0 (139,0; 159,0)	-17,2	<0,0001
	Після	122,5 (118,0; 125,0)		
САТ ден, мм рт.ст.	До	152,0 (143,0; 166,0)	-17,1	<0,0001
	Після	126,0 (122,0; 132,0)		
САТ ніч, мм рт.ст.	До	142,5 (132,0; 148,0)	-22,5	<0,0001
	Після	110,5 (107,0; 116,0)		
ДАТ доб, мм рт.ст.	До	90,0 (83,0; 93,0)	-18,3	<0,0001
	Після	73,5 (65,0; 76,0)		
ДАТ ден, мм рт.ст.	До	94,0 (85,0; 99,0)	-17,6	<0,0001
	Після	77,5 (72,0; 83,0)		
ДАТ ніч, мм рт.ст.	До	81,0 (73,0; 84,0)	-27,2	<0,0001
	Після	59,0 (57,0; 67,0)		
ПАТ доб, мм рт.ст.	До	63,5 (58,5; 68,5)	-24,4	<0,0001
	Після	48,0 (45,0; 53,0)		
ПАТ ден, мм рт.ст.	До	61,0 (56,0; 65,0)	-21,3	<0,0001
	Після	48,0 (45,0; 52,0)		
ПАТ ніч, мм рт.ст.	До	64,0 (57,0; 71,0)	-23,4	<0,0001
	Після	49,0 (44,0; 53,0)		
ВСАТ доб, мм рт.ст.	До	16,0 (14,0; 19,0)	-12,5	<0,037
	Після	14,0 (12,0; 16,0)		
ВСАТ д, мм рт.ст.	До	15,0 (13,0; 20,0)	-20,0	<0,008
	Після	12,0 (11,0; 14,0)		
ВСАТ н, мм рт.ст.	До	15,0 (13,0; 18,0)	-26,7	<0,004
	Після	11,0 (9,0; 14,0)		
ВДАТ доб, мм рт.ст.	До	14,0 (12,0; 16,0)	-7,1	нд
	Після	13,0 (11,0; 14,0)		
ВДАТ д, мм рт.ст.	До	13,0 (10,0; 15,0)	-15,4	нд
	Після	11,0 (10,0; 13,0)		
ВДАТ н, мм рт.ст.	До	10,0 (8,0; 14,0)	-20,0	<0,045
	Після	8,0 (7,0; 11,0)		
ДІСАТ, %	До	8,0 (3,0; 10,0)	+75,0	<0,0001
	Після	14,0 (10,0; 17,0)		
ДІДАТ, %	До	15,0 (12,0; 20,0)	+40,0	<0,0003
	Після	21,0 (17,0; 25,0)		

Примітки: р - вірогідність відмінностей показників до та після лікування; нд - немає достовірної різниці (p>0,05); Δ - ступінь (динаміка) змін показників в процесі лікування в %.

ГХТ ступінь зниження об'ємів ЛШ (КСО і КДО) склав - 38,4% (p<0,0002) та -24,0% (p<0,0001), відповідно. Вищезазначені зміни також сприяли зменшенню індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Так, ІММЛШ знизився на 26,7% через 1 рік лікування (p<0,05). Під впливом проведеного лікування поліпшились функціональні характеристики серця. Скоротлива здатність міокарда зросла на 16,4% (p <0,004), дещо зменшилась діастолічна дисфункція. Запропонована комбінована терапія також сприяла зниженню тиску в системі легеневої артерії на 15,8%.

Протягом всього періоду спостереження не зареєстровано будь-яких побічних явищ, які б змусили зменшити дози препаратів або відмовитись від даної схе-

Таблиця 3. Динаміка ЕхоКГ-показників під впливом терапії ІАПФ та ГХТ.

Показники ДМАТ		ІАПФ + Діуретин (n=37)		
		1		
		Величини	Δ, %	p
КСО, мл	До	80,2 (66,7; 90,0)	-38,4	<0,0002
	Після	49,4 (45,0; 57,4)		
КДО, мл	До	167,7 (160,2; 195,4)	-24,0	<0,0001
	Після	127,5 (112,5; 138,2)		
ФВ, %	До	53,2 (49,1; 58,9)	+16,4	<0,004
	Після	61,9 (53,4; 68,0)		
ТЗСЛШд, мм	До	12,0 (11,0; 13,0)	-8,3	<0,024
	Після	11,0 (11,0; 12,0)		
ТМШПд, мм	До	11,9 (11,0; 13,0)	-3,4	<0,05
	Після	11,5 (11,0; 12,9)		
ВТС, ум. од.	До	0,48 (0,43; 0,51)	-6,7	нд
	Після	0,45 (0,42; 0,49)		
ІММЛШ, г/м ²	До	119,3 (97,6; 139,9)	-26,7	<0,0001
	Після	87,4 (80,6; 94,0)		
Ve/Va	До	1,45 (1,02; 1,63)	+9,0	<0,013
	Після	1,58 (1,21; 1,90)		
DT, мс	До	180,0 (160,0; 220,0)	-	нд
	Після	180,0 (160,0; 200,0)		
СерТла, мм рт.ст.	До	24,1 (17,7; 29,4)	-15,8	<0,003
	Після	20,3 (15,5; 26,9)		

Примітки: р - вірогідність відмінностей показників до та після лікування; нд - немає достовірної різниці (p>0,05); Δ - ступінь (динаміка) змін показників в процесі лікування в % ми лікування.

Таким чином, тривала комбінована терапія еналаприлом з гідрохлортіазидом добре сприймається хворими, призводить до нормалізації АТ протягом доби та добового профілю АТ. Покращення структурно-функціональних параметрів серця через 1 рік лікування свідчать про безпосередній вплив застосованої терапії на процеси ремоделювання міокарда та зменшення під його впливом загального кардіо-васкулярного ризику.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Підсумовуючи наведене, можна зробити висновки, що комбінована терапія ІАПФ (еналаприлом) з діуретичним засобом (гідрохлортіазидом) добре сприймається хворими, призводить до нормалізації АТ протягом доби, покращує нейрогуморальну регуляцію СС діяльності та має безпосередній вплив на процеси ремоделювання міокарда. Підтвердженням цьому є покращення структурно-функціональних параметрів серця під впливом проведеного лікування та, в свою чергу, зниження загального СС ризику, що повинно поліпшити прогноз захворювання.

Подальше проведення досліджень по вивченню ефективності комбінованої терапії до складу якої входять препарати, що впливають на активність ренін-ангіотензинової системи дозволить виявити певні особ-

ливості та переваги при призначенні тієї чи іншої комбінації ліків. Визначені властивості дозволять дифе-

ренційовано підійти до призначення лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Список літератури

Бабак О. Я. Роль ренин-ангиотензивной системы в ремоделировании сердца и сосудов / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Укр. терапевт. журнал. - 2005. - № 2. - С. 89-97.

Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорецкий. - Днепропетровск, 2005. - 200 с.

Маколкин В. И. Включение тиазидного диуретика в комбинированную антигипертензивную терапию целесообразно / В. И. Маколкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 8. - С. 80-84.

Ратова Л. Г. Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом при 24-недельной терапии у больных гипертонической болезнью / Л. Г. Ратова, С. Н. Толпыгина, И. Е. Чазова // Кардиология. - 2004. - Т. 6. - № 1. - С. 36-41.

Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва // Москва: МедиаСфера. - 2006. - 312 с.

Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. - Київ: ППВМБ, 2008. - 80 с.

Elliott W. J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W. J. Elliott, P. M. Meyer // Lancet. - 2007. - Vol. 369. - P. 201-207.

2007 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) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 26. - № 6. - P. 1105-1187.

Кузьминова Н. В.

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Резюме. Проведена оценка клинической эффективности длительной комбинированной антигипертензивной терапии в составе ингибитора АПФ эналаприла с гидрохлортиазидом (ГХТ) у 37 больных гипертонической болезнью (ГБ) II-III стадии, в возрасте от 35 до 70 лет, в индивидуально подобранных дозах в течении 1 года. Установлено, что комбинированная терапия ИАПФ с ГХТ хорошо переносится больными, приводит к нормализации артериального давления и улучшает структурно-функциональные параметры сердца, что в свою очередь, может улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточный мониторинг артериального давления, структурно-функциональные показатели миокарда, эналаприл, гидрохлортиазид.

Kuzminova N. V.

EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF LONG-TERM COMBINATION THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Summary. A evaluation of clinical efficacy of prolonged combination antihypertensive therapy consisting of ACE inhibitor enalapril with hydrochlorothiazide (HCT) in 37 patients with essential hypertension (EH) II-III stage was carried, age was from 35 to 70 years, in individually selected doses for 1 year. It was found that combination therapy with ACEI and HCT was well tolerated, resulted in normalization of blood pressure during the day and improvement of structural and functional parameters of the heart under the influence of the treatment, that improve prognosis of disease.

Key words: hypertensive disease, daily monitoring of blood pressure, structural-functional parameters of myocardium, enalapril, hydrochlorothiazid.

Стаття надійшла до редакції 27.03.2013 р.

Кузьминова Наталія Віталіївна - доктор медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; (0432) 354549; (050) 4424707; kuzminova5507@mail.ru.

© Дудник В.М., Изюмец О.И., Моравська О.А., Гуминская Г.С., Кречотень Е. Н., Васылык В.С., Королёва Н.Д., Чугу Т.В.

УДК: 616.36-008.5-053.31

Дудник В.М., Изюмец О.И., Моравская О.А., Гуминская Г.С., Кречотень Е. Н., Васылык В.С., Королёва Н.Д., Чугу Т.В.

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И Пирогова, кафедра педиатрии № 2 (ул. Пирогова 56, г. Винница, Украина, 21018)

НЕИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Резюме. С обзора на потенциальную токсичность непрямого билирубина, и в связи с тем, что желтуха новорожденных может быть симптомом других заболеваний, следует проводить мониторинг при помощи неинвазивных методов исследования для своевременного выявления состояний, что требуют дополнительных вмешательств. В связи с этим большое значение имеют разработка и внедрение в практику неинвазивных методов анализа билирубина.

Ключевые слова: новорожденные, желтуха, билирубин, транскутанная билирубинометрия.