

# Порівняльна оцінка клінічної ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих високого кардіального ризику

Н.В. КУЗЬМИНОВА, д. мед. н., доцент

/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

## Резюме

### Сравнительная оценка клинической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у больных высокого кардиального риска

Н.В. Кузьминова

Обобщены результаты наблюдения за 73 больными гипертонической болезнью (ГБ) II–III ст. высокого кардиального риска (подавляющее большинство имели сопутствующую ишемическую болезнь сердца [ИБС] и/или клинические признаки хронической сердечной недостаточности [ХСН]), которые на протяжении года получали комбинированную антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприлом и блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов (БАБ) бисопрололом или небивололом. В зависимости от состава препаратов, входящих в комбинацию, все больные были разделены на две группы: принимающие эналаприл + бисопролол и принимающие эналаприл + небиволол. Длительная комбинированная терапия ИАПФ (эналаприлом) и БАБ (бисопрололом или небивололом) хорошо переносилась больными и приводила к снижению артериального давления (АД) до целевых цифр у более чем 75% пациентов, способствовала нормализации большинства показателей суточного мониторирования АД (СМАД) и восстановлению суточного ритма АД. Одновременное применение ИАПФ и БАБ приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), что, в свою очередь, снижает кардиоваскулярный риск. Большая степень снижения индекса массы миокарда ЛЖ (ИМ МЛЖ) наблюдалась при комбинации ИАПФ с БАБ с периферическими вазодилатирующими свойствами (эналаприл и небиволол). Улучшение диастолической функции сердца происходило при применении обеих вышеуказанных комбинаций препаратов, однако наилучшая динамика наблюдалась также при лечении ИАПФ с БАБ с периферическими эффектами (эналаприл и небиволол).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, высокий кардиальный риск, гипертрофия левого желудочка, суточный мониторинг артериального давления, эналаприл, бисопролол, небиволол

## Summary

### Comparative Evaluation of Clinical Efficacy of Combination Antihypertensive Therapy in Patients with High Cardiac Risk

N.V. Kuzminova

Summarizes the results of observations on 73 patients with essential hypertension (EH) II–III st. high cardiac risk (the predominant majority had concomitant coronary heart disease [CHD] and / or clinical signs of congestive heart failure [CHF]), which for years received combination antihypertensive therapy inhibitors angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors enalapril and beta-blockers (beta blockers) bisoprolol or nebivolol. Depending on the composition of drugs in the combination all of the patients were divided into 2 groups: the 1st were 39 patients who received enalapril and bisoprolol, 2nd – 34 patients treated with enalapril and nebivolol. Long-term combination therapy with ACE inhibitors (enalapril) and beta blockers (bisoprolol or nebivolol) is well perceived by patients and resulted in a decrease in blood pressure (BP) to the target numbers have more than 75,0% of patients, most of the indicators contributed to the normalization of the daily blood pressure monitoring (DBPM) and recovery circadian rhythm of blood pressure. Concomitant use of ACE inhibitors and beta blockers reduces left ventricular hypertrophy (LVH), which in turn reduces cardiovascular risk. A greater degree of reduction of left ventricular mass index (LVMI) was observed with the combination of ACE inhibitors with beta blockers with peripheral vasodilating properties (enalapril and nebivolol). Improvement of diastolic heart function occurred in the application of the two above-mentioned combinations of drugs, but the best speaker was also observed in treatment with an ACE and beta blockers with peripheral effects (enalapril and nebivolol).

**Key words:** hypertension, ischemic heart disease, congestive heart failure, cardiac risk temple, left ventricular hypertrophy, the daily monitoring of blood pressure, enalapril, bisoprolol, nebivolol

Доцільність призначення комбінованої терапії в останній час розглядається не тільки з позицій більш суттєвого антигіпертензивного ефекту, але і з точки зору впливу на структурні перебудови органів-мішеней [9]. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (БАБ) є високоєфективними препаратами для лікування хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) високого кардіоваскулярного ризику, проте підвищення рівня метаболічної безпеки при їх застосуванні набуває

особливого значення [4, 9]. Як результат еволюції класу блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів за останні роки в клінічну практику впроваджені нові БАБ третього покоління, такі, що відрізняються не тільки своїми фармакологічними особливостями, але й мають додаткові властивості [4]. Небіволол – найбільш високоселективний БАБ з вазодилатуючою здатністю, яка зумовлена модулюючим впливом препарату на метаболізм ендогенного оксиду азоту (NO)

з подальшою фізіологічною вазодилатацією [7], що може забезпечити його переваги перед іншими БАБ.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) в численних клінічних дослідженнях продемонстрували свою здатність не тільки ефективно контролювати перебіг артеріальної гіпертензії (АГ) та запобігати прогресуванню хронічної серцевої недостатності (ХСН), але й проявляти кардіо-, нейро- та нефропротекторні властивості [14]. За даними нещодавно проведеного в Україні популяційного дослідження препаратом з групи ІАПФ, що найбільш часто використовується, є еналаприл [3]. Серед всіх ІАПФ еналаприл має найбільш широкий перелік показань до застосування, до того ж у цього препарату досить велика і переконлива доказова база: 14 завершених досліджень, в яких взяли участь понад 30 тисяч пацієнтів, у тому числі 10 досліджень (27 961 пацієнт) з «твердими» кінцевими точками (кардіальна смертність, інфаркт міокарда [ІМ], мозковий інсульт [МІ]) і 7 досліджень (12 791 пацієнт), в яких була доведена здатність еналаприлу знижувати загальну смертність при тривалій терапії та поліпшувати прогноз життя хворих з АГ так само ефективно, що й інші основні класи антигіпертензивних препаратів (TOMSH, STOP-Hypertension 2) [20, 21], а в деяких випадках – і перевищувати їх (ABCD, ANBP2) [12]. До того ж забезпечувати кардіопротекторний ефект (CATCH, PRESERVE) [15, 16].

Однак досліджень, в яких би вивчалася ефективність комбінованої терапії ІАПФ та БАБ небагато, а ті, що проведені останнім часом, стосуються, в основному, лікування ХСН, а не АГ [2, 17]. Тому проведення подальших спостережень щодо визначення ефективності комбінованої терапії у хворих з АГ високого ризику з одночасним використанням ІАПФ і БАБ з оцінкою їх додаткових «плейотропних» ефектів, в тому числі на органи-мішені, є на даний час доцільним і досить актуальним.

Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова «Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу», номер державної реєстрації 0108U001233.

**Мета дослідження** – провести порівняльну оцінку клінічної ефективності подвійної комбінованої антигіпертензивної терапії у складі ІАПФ та БАБ (комбінація еналаприлу малеату з бісопрололом порівняно з комбінацією еналаприлу малеату та небівололом) у хворих на гіпертонічну хворобу високого кардіального ризику.

## Матеріали та методи дослідження

Проведено порівняльний аналіз ефективності подвійної комбінованої терапії з використанням ІАПФ та БАБ (протягом 1 року) у 73 хворих з ГХ, переважна більшість з яких мала супутню ішемічну хворобу серця (ІХС) та/або клінічні ознаки ХСН. Залежно від складу препаратів, що входили до схем лікування, пацієнтів було розподілено на 2 підгрупи: в 1-й – 39 хворих, які отримували комбінацію еналаприлу малеату в дозі 20–40 мг на добу в 2 прийоми по 10 мг вранці і ввечері, та кардіоселективного БАБ бісопрололу

в індивідуально підібраних дозах (стартова доза становила 2,5 мг, яку поступово підвищували до добової дози 5 мг, а за необхідності – до 10 мг), яку хворі приймали приблизно о 12-й годині дня. При недостатньому антигіпертензивному ефекті через кожні 2 тижні дозу препаратів збільшували: спочатку ранкову дозу еналаприлу – до 20 мг, потім вечірню дозу еналаприлу – до 20 мг. До другої підгрупи увійшли 34 пацієнти, які приймали комбінацію з еналаприлу малеату в аналогічних дозах та БАБ з периферичними вазодилатуючими властивостями: високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів зі здатністю модулювати метаболізм ендогенного NO з подальшою фізіологічною вазодилатацією – небіволол у добовій дозі 5–10 мг. Початкова доза небівололу становила 5 мг на добу в 1 прийом близько 12-ї години дня, за необхідності дозову препарату збільшували до 10 мг під контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС) та артеріального тиску (АТ). При недостатньому антигіпертензивному ефекті через кожні 2 тижні дозу ІАПФ збільшували: спочатку ранкову дозу еналаприлу – до 20 мг, потім вечірню дозу еналаприлу – до 20 мг. Підгрупи хворих достовірно не відрізнялися за віком, статтю, діагнозом, тривалістю АГ. Клінічну характеристику підгруп хворих, що отримували комбіновану терапію ІАПФ та БАБ, представлено в таблиці 1.

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика підгруп хворих, що отримували комбіновану терапію ІАПФ та блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів

Показник		Еналаприл + бісопролол (n=39)	Еналаприл + небіволол (n=34)
Вік, роки		53 (48–60)	54 (49–59)
Стать	Чоловіки	18 (46,2%)	22 (64,7%)
	Жінки	21 (53,8%)	12 (35,3%)
Тривалість АГ, роки		6,0 (4,0–10,0)	8,0 (6,0–15,0)
Стадія ГХ	II стадія	25 (64,1%)	18 (52,9%)
	III стадія	14 (35,9%)	16 (47,1%)
Ступінь АГ	1-й ступінь	–	1 (3,0%)
	2-й ступінь	33 (84,6%)	25 (73,5%)
	3-й ступінь	6 (15,4%)	8 (23,5%)
Асоційовані стани	ІХС	33 (84,6%)	25 (73,5%)
	ІМ в анамнезі	5 (12,8%)	12 (35,2%)
	МІ в анамнезі	4 (10,3%)	1 (3,0%)
	ФП	2 (5,1%)	4 (11,8%)
	ШЕ	8 (20,5%)	7 (20,6%)
ХСН	I стадія	21 (53,8%)	17 (50,0%)
	IIA стадія	18 (46,2%)	13 (38,2%)

**Примітки:** ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, АГ – артеріальна гіпертензія, ГХ – гіпертонічна хвороба, ІХС – ішемічна хвороба серця, ІМ – інфаркт міокарда, МІ – мозковий інсульт, ФП – фібриляція передсердь, ШЕ – шлуночкова екстрасистолія, ХСН – хронічна серцева недостатність.

Контрольна група включала 30 здорових осіб з нормотензією (16 чоловіків, 14 жінок) з аналогічним щодо підгрупи спостереження складом за віком та статтю, без наявності спадковості з АГ. Середній вік становив  $52,4 \pm 1,1$  року.

З класу ІАПФ застосовували препарат еналаприлу малеат (Берліприл®, «Berlin Chemie», Німеччина) в добовій дозі 20–40 мг.

3 БАБ використовували: кардіоселективний БАБ бісопролол (Конкор®, «Merck», Німеччина, пост.: «Nycomed», Норвегія) у дозі 5–10 мг на добу та високоселективний блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів зі здатністю модулювати метаболізм ендogenous NO з подальшою фізіологічною вазодилатацією – небіволол (Небілет®, «Berlin Chemie», Німеччина) у добовій дозі 5–10 мг.

Крім антигіпертензивної терапії хворі отримували індивідуально підібрану гіполіпідемічну терапію статинами (інгібіторами 3-ГМГ-КоА-редуктази) під контролем ліпідного спектра сироватки крові та печінкових ферментів – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) – 1 раз на 3 місяці. В якості препаратів застосовували: симвастатин (Зокор®, MSD, США) в дозі 10–20 мг на добу на ніч у 272 (71,4%) хворих, аторвастатин (Ліпрімар®, Pfiser, США) дозі 10–20 мг на добу у 109 (28,6%) пацієнтів. За потреби хворі з ГХ та ІХС приймали нітрати або ніtratoпідібні засоби в індивідуально підібраних дозах (іzosорбїду мононітрат, іzosорбїду динітрат, молсидомін) курсами по 10–14 днів. Пацієнти з порушеннями серцевого ритму періодично додатково отримували антиаритмічну терапію аміодароном (по 200 мг на добу як підтримуючу терапію після досягнення насичення).

Діагноз ГХ та ІХС встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару із застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер АГ згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008) і клінічними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007) [9, 18]. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли ІМ або МІ менше 3 місяців тому, у яких на момент обстеження було виявлено захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН ІІБ–ІІІ стадії, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), дихальну недостатність, а також хворих з наявністю в анамнезі будь-яких побічних явищ, що могли бути пов'язані з прийомом ІАПФ або БАБ.

Початку спостереження передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, підписання інформованої згоди пацієнтом на участь у дослідженні. Хворим проводили обстеження і призначали лікування через 48 годин після відміни попередньої антигіпертензивної терапії (АГТ).

Спостереження тривало протягом 1 року. Всім хворим до лікування та після нього проводили вимірювання параметрів, передбачених дизайном дослідження. Після повторного комплексного обстеження (через 1 рік) проводили оцінку ефективності застосованої терапії.

На початку дослідження оцінку ефективності підібраної комбінованої терапії здійснювали на підставі динаміки «офісного» АТ (у разі необхідності – за даними добового моніторингу артеріального тиску [ДМАТ]) таким чином:

- «дуже добре» – через 2 місяці лікування рівень офісного АТ не перевищував 140/90 мм рт.ст.;
- «добре» – через 8 тижнів 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 менше, ніж на 5 мм рт.ст., а також

на підставі скарг хворого на головний біль, головокружіння, біль у ділянці серця, кількості нападів стенокардії, загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, зниження працездатності, емоційної лабільності, роздратованості, тривоги, порушень сну.

Сприйняття призначеного лікування оцінювали так:

- «відмінно» – якщо побічні явища впродовж періоду спостереження не виникали;
- «добре» – побічні явища, що з'являлися, не викликали потреби у відміні будь-якого з препаратів;
- «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеної терапії.

Виразених побічних явищ, які б вимагали відміни призначеного лікування, не спостерігалось. У 2 хворих при застосуванні небівололу в дозі 10 мг на добу відмічено сповільнення ЧСС <50 уд./хв, що потребувало зменшення дози препарату до 5 мг на добу. Інших побічних явищ в результаті прийому комбінованої терапії ІАПФ+БАБ відмічено не було. За 1 рік спостереження не було відмічено випадків гострого порушення мозкового або коронарного кровообігу. Жоден із пацієнтів, що був включений у дослідження, не припинив участі в ньому.

Перед призначенням комбінованої терапії і після закінчення дослідження всім пацієнтам проводилося ДМАТ в реальних життєвих умовах за допомогою амбулаторної системи реєстрації АТ – АВРМ-04 («Meditech», Угорщина) [6].

Оцінку структурно-функціонального стану серця проводили за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) в одновимірному та двовимірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією в М- та В-режимах по короткій та довгій осі за допомогою ехокардіографа My Lab 25 (Італія) за стандартною методикою [11, 13, 19].

Перед початком та після закінчення терміну спостереження всім пацієнтам крім загальноклінічних досліджень визначали електролітний склад крові ( $K^+$ ,  $Na^+$ ), рівні глюкози, сечовини та креатиніну в сироватці крові, протромбіновий індекс, загальний білок, фібриноген, загальний білірубін та його фракції, активність АлАт і АсАТ.

Визначення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) проводили за допомогою ензиматичного колориметричного методу з використанням набору реагентів виробництва «Ольвекс діагностикум» (Росія). Рівень ліпопротеїду-альфа (Лп- $\alpha$ ) визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), набір реактивів «Cormay» (Diagnostic Automation, Inc, Польща). Рівні аполіпопротеїну В-100 та аполіпопротеїну А-1 досліджували методом турбодиметрії за допомогою набору реактивів «Dialab» (Австрія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами параметричної та непараметричної статистики з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0 [8].

## Результати та їх обговорення

Через 12 тижнів від початку лікування у переважній більшості хворих спостерігалось суттєве зниження величини АТ та позитивна

динаміка більшості клінічних ознак. У підгрупі хворих, які з початку приймали еналаприл та бісопролол (45 осіб), «дуже добрий» результат лікування через 12 тижнів був досягнутий у 33 (73,3%) пацієнтів, «добрий» – у 6 (13,3%); недостатнє зниження АТ (САТ менше ніж на 10% і/або ДАТ менше ніж на 5%) мало місце у 6 (13,3%) пацієнтів, яким додатково було призначено сечогінні препарати (гідрохлоротіазид у дозі 12,5 мг на добу вранці або індапамід в добовій дозі 1,5 мг вранці). Ці хворі продовжили лікування трьома препаратами і були виключені з даної підгрупи, а в подальшому увійшли до групи пацієнтів, які приймали 3 антигіпертензивні препарати.

Серед 40 пацієнтів, які з початку спостереження отримували еналаприл та небіволлол, «дуже добрий» результат лікування через 12 тижнів був досягнутий у 30 (75,0%) пацієнтів, «добрий» – у 4 (10,0%); недостатнє зниження АТ мало місце у 6 (15,0%) пацієнтів, яким додатково було призначено діуретичні засоби (гідрохлоротіазид у дозі 12,5 мг на добу вранці або індапамід в добовій дозі 1,5 мг). У подальшому ці 6 хворих також увійшли для спостереження до групи, яка аналізувалась як група потрібної комбінованої антигіпертензивної терапії.

У хворих обох підгруп, які продовжили подвійну комбіновану терапію ІАПФ та БАБ, через 12 місяців лікування спостерігалось значне покращення основних параметрів ДМАТ (табл. 2).

Знизилась середня величина САТ і ДАТ як за добу, так і в денний та нічний періоди, «навантаження тиском» як в активний, так і в пасивний періоди, підвищився ступінь нічного зниження і достовірно став меншим найбільш небезпечний вранішній підйом АТ, саме тоді, коли найчастіше виникають кардіальні ускладнення [6]. Призначення комбінованої терапії ІАПФ і БАБ зумовлювало зменшення пульсового АТ (ПАТ), який останнім часом розглядається як важливий фактор впливу на стан організму при АГ і є незалежним чинником ризику розвитку судинних катастроф [5]. ПАТ, з одного боку, характеризує пресорну дію на міокард лівого шлуночка (ЛШ), з іншого – є непрямим індикатором підвищеної ригідності крупних артеріальних судин. Ступінь зниження величин ПАТ протягом доби була більшою у пацієнтів, які отримували лікування еналаприлом і небіволлолом, порівняно з комбінацією, до складу якої входив бісопролол, хоча і без достовірної різниці між обома підгрупами (табл. 2).

Під впливом призначеного лікування в обох підгрупах хворих знизилась варіабельність АТ, зростання якої є загрозливим щодо виникнення серцево-судинних ускладнень [6]. Відомо, що підвищена варіабельність АТ негативно впливає на процес ремоделювання і діастолічну функцію ЛШ у хворих АГ, особливо у пацієнтів з концентричним ремоделюванням ЛШ і концентричною гіпертрофією ЛШ [6]. Слід зазначити, що відмічена суттєва різниця ступеня зниження варіабельності ДАТ (ВДАТ) між обома підгрупами: більше зниження добової ВДАТ та нічної ВДАТ відмічено в підгрупі пацієнтів, які приймали еналаприл та небіволлол, менше – в підгрупі хворих, які отримували комбінацію еналаприлу та бісопрололу.

**Таблиця 2.** Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску залежно від варіанту проведеної комбінованої терапії ІАПФ та блокаторами β-адренорецепторів

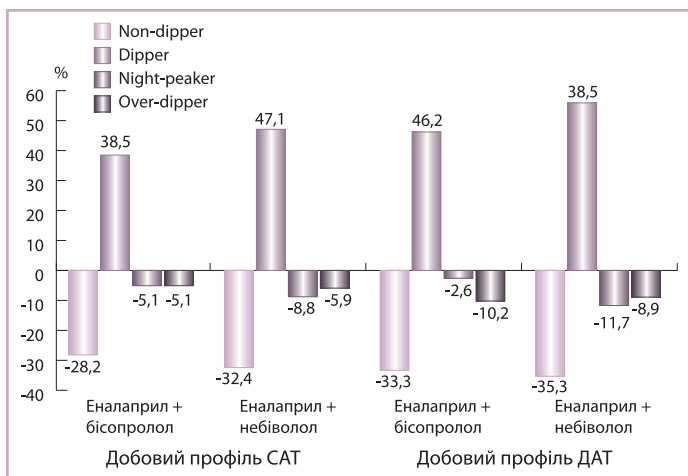
Показник ДМАТ		Еналаприл + бісопролол (n=39)	Еналаприл + небіволол (n=34)	P <sub>1-2</sub>
САТдоб, мм рт.ст.	до після Δ, %	145,0 (140,0; 159,0)* 124,0 (115,0; 127,0)^ -14,5	153,0 (147,0; 160,0)* 121,0 (118,0; 123,0)^ -20,9	нд
ДАТдоб, мм рт.ст.	до після Δ, %	90,0 (84,0; 95,0)* 72,0 (68,0; 76,0)^ -20,0	91,0 (85,0; 95,0)* 66,5 (64,0; 75,0)^ -26,9	нд
ПАТдоб, мм рт.ст.	до після Δ, %	58,0 (52,0; 69,0)* 49,0 (47,0; 53,0)^ -15,5	64,0 (52,0; 66,0)* 49,5 (42,0; 59,0)^ -22,7	нд
ПАТден, мм рт.ст.	до після Δ, %	57,0 (53,0; 66,0)* 49,0 (46,0; 54,0)^ -14,0	61,0 (56,0; 68,0)* 49,5 (44,0; 59,0)^ -18,9	нд
ПАТніч, мм рт.ст.	до після Δ, %	58,5 (52,5; 68,5)* 49,0 (45,0; 54,0)^ -16,2	64,0 (50,0; 72,0)* 49,0 (42,0; 58,0)^ -23,4	нд
ВСАТдоб, мм рт.ст.	до після Δ, %	16,0 (15,0; 20,0)* 14,0 (13,0; 17,0)^ -12,5	16,0 (14,0; 20,0)* 13,0 (12,0; 14,0)^ -18,8	нд
ВСАТден, мм рт.ст.	до після Δ, %	15,0 (14,0; 18,0)* 13,0 (12,0; 15,0)^ -13,3	15,0 (13,0; 19,0)* 13,0 (10,0; 14,0)^ -13,3	нд
ВСАТніч, мм рт.ст.	до після Δ, %	14,0 (11,0; 16,0)* 11,0 (8,0; 13,0)^ -21,4	16,0 (12,0; 18,0)* 10,0 (9,0; 12,0)^ -37,5	нд
ВДАТдоб, мм рт.ст.	до після Δ, %	14,0 (12,0; 15,0) 12,0 (12,0; 14,0) -7,1	14,0 (13,0; 16,0)* 11,0 (10,0; 13,0)^ -21,4	<0,05
ВДАТден, мм рт.ст.	до після Δ, %	12,0 (11,0; 14,0) 11,0 (10,0; 13,0)^ -8,3	13,0 (11,0; 16,0)* 10,5 (9,0; 11,0)^ -19,2	нд
ВДАТніч, мм рт.ст.	до після Δ, %	9,0 (8,0; 12,0) 8,0 (6,0; 11,0) -11,1	12,0 (9,0; 14,0)* 8,0 (8,0; 10,0)^ -33,3	<0,05
ДІСАТ, %	до після Δ, %	10,0 (6,0; 14,0)* 15,0 (14,0; 19,0)^ +50,0	7,5 (0; 13,0)* 14,0 (10,0; 16,0)^ +86,7	нд
ДІДАТ, %	до після Δ, %	16,0 (13,0; 20,6)* 20,0 (16,2; 25,0)^ +25,0	11,5 (7,5; 16,5) 15,0 (10,0; 20,0)^ +30,4	нд

Примітки (табл. 2, 3): \* – вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи (при  $p < 0,05$ ); ^ – вірогідність відмінностей показників до та після лікування (при  $p < 0,05$ ); нд – немає достовірної різниці ( $p > 0,05$ ); Δ, % – ступінь (динаміка) змін показників у процесі лікування в %; P<sub>1-2</sub> – вірогідність відмінностей динаміки показників (Δ, %) під впливом лікування між обома досліджуваними групами (при  $p < 0,05$ ).

Відомо, що порушення добового профілю АТ збільшує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. При недостатньому зниженні АТ в нічний час значно підвищується ризик розвитку інсульту (24% порівняно з 3% у пацієнтів з нормальним нічним зниженням АТ), ІМ, а також смерті від ІМ [6]. Проведене лікування сприяло нормалізації добового профілю АТ – суттєвому ( $p < 0,05$ ) збільшенню кількості хворих типу «dipper» як за показниками САТ, так і за ДАТ, при обох схемах терапії ІАПФ та БАБ, хоча в підгрупі хворих, які отримували еналаприл у комбінації з небіволлолом, відмічено дещо більший відсоток пацієнтів, у яких відбулося відновлення нормального добового ритму АТ (рис. 1).

ЧСС достовірно знизилася з  $78,3 \pm 4,5$  до  $62,3 \pm 2,1$  за хвилину ( $p < 0,05$ ) в підгрупі хворих, які приймали еналаприл з бісопроло-





**Рис. 1.** Динаміка добового профілю артеріального тиску під впливом комбінованої терапії ІАПФ та блокаторами β-адренорецепторів

**Таблиця 3.** Аналіз ЕхоКГ-показників залежно від варіанту терапії ІАПФ та блокаторами β-адренорецепторів

Показник ЕхоКГ		Еналаприл + бісопролол (n=39)	Еналаприл + небіволол (n=34)	P <sub>1-2</sub>
КСО, мл	до після	75,6 (62,4; 90,0)*	95,1 (79,8; 105,7)*	нд
	Δ, %	51,0 (45,0; 62,7)^ -32,5	55,8 (46,3; 76,0)^ -41,3	
КДО, мл	до після	167,0 (128,5; 188,1)*	188,5 (160,2; 210,5)*	нд
	Δ, %	122,8 (107,3; 133,8)^ -26,5	128,2 (107,3; 163,7)^ -32,0	
УО, мл	до після	82,5 (70,2; 98,3)*	93,7 (82,5; 104,8)*	нд
	Δ, %	69,4 (60,1; 75,9)^ -15,9	72,0 (59,1; 86,8)^ -23,2	
ФВ, %	до після	53,7 (46,5; 57,6)*	51,1 (48,5; 55,6)*	нд
	Δ, %	62,7 (57,0; 67,4)^ +16,8	59,9 (53,9; 65,8)^ +17,2	
ВТС, ум. од.	до після	0,47 (0,43; 0,52)	0,47 (0,41; 0,52)*	нд
	Δ, %	0,46 (0,42; 0,49)	0,46 (0,43; 0,49) -2,1	
ІМ МЛШ, г/м <sup>2</sup>	до після	119,3 (96,3; 134,8)*	148,2 (105,4; 162,6)*	0,046
	Δ, %	88,0 (77,2; 96,2)^ -26,2	88,6 (80,4; 110,3)^ -40,2	
Ve/Va	до після	1,34 (0,98; 1,90)*	1,49 (0,99; 2,07)*	0,048
	Δ, %	1,39 (1,02; 2,11)^ +3,7	1,71 (1,08; 2,13)^ +14,8	
IVRT, мс	до після	64,0 (48,2; 97,0)*	56,2 (39,2; 78,2)*	0,001
	Δ, %	62,0 (46,4; 96,2)^ -3,1	59,2 (41,0; 82,4)^ +5,3	
СерТла, мм рт.ст.	до після	24,6 (19,8; 29,9)*	24,9 (18,9; 32,5)*	нд
	Δ, %	22,1 (17,7; 25,6)^ -10,2	20,9 (17,2; 29,7)^ -16,1	

лом, та з 78,5±4,2 до 61,4±2,3 за хвилину – в підгрупі пацієнтів, які отримували еналаприл з небівололом (p<0,05).

Комбінована терапія ІАПФ та БАБ позитивно впливала на процеси ремоделювання міокарда. Існує думка, що навіть незначне зменшення маси міокарда може бути суттєвим фактором зниження серцево-судинного ризику [10]. Через 12 місяців від початку лікування визначено істотне (p<0,001) зниження індексу маси міокарда ЛШ (ІМ МЛШ) в обох підгрупах хворих. Слід зазначити, що значно більший ступінь зниження ІМ МЛШ (на 40,2% проти 26,2%,

p<0,05) зареєстровано у пацієнтів, які приймали комбінацію ІАПФ та БАБ з периферичними властивостями (небіволол) (табл. 3). Зменшення ІМ МЛШ відбувалося завдяки стонненню стінок міокарда, зниженню КСО і КДО ЛШ. Отже, зменшення ІМ МЛШ серця свідчить про регрес ГЛШ під впливом комбінованої терапії ІАПФ та БАБ, причому більш суттєве її зменшення спостерігається при застосуванні комбінації еналаприлу з небівололом порівняно з комбінацією еналаприлу з бісопрололом.

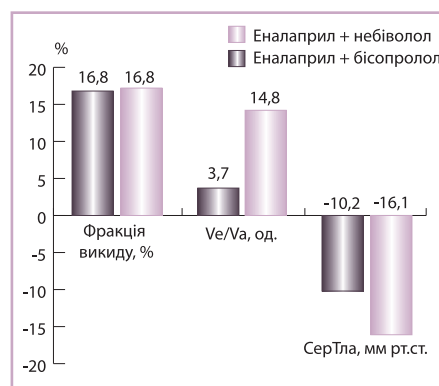
Аналіз функціональної здатності серця показав, що фракція викиду (ФВ) достовірно (p<0,01) збільшилася у хворих обох підгруп, що приймали комбінацію ІАПФ та БАБ (табл. 3). Через 1 рік від початку вищезазначеної комбінованої терапії виявлено покращення діастолічної функції серця у пацієнтів обох підгруп, проте найкращі показники спостерігалися в підгрупі хворих, які приймали комбінацію еналаприлу та небівололу (рис. 2).

Суттєве підвищення показника діастолічного кровонаповнення (Е/А) відбувалося завдяки підвищенню кровотоку в фазу швидкого наповнення (Е) та зменшення кровотоку в період пізнього наповнення за рахунок систоли передсердь. До того ж, зареєстровано істотне (p<0,05) зниження середнього тиску в легеневій артерії. При зіставленні отриманих результатів виявлено, що найкращою комбінацією препаратів щодо поліпшення діастолічної функції серця була комбінація еналаприлу та БАБ з периферичними властивостями – небівололу.

Аналізуючи вплив лікування на біохімічні параметри, слід зазначити, що комбінована терапія ІАПФ та БАБ не викликала будь-яких змін рівнів глюкози, калію, сечовини та креатиніну в сироватці крові, активності АЛАТ і АСАТ. Враховуючи те, що крім антигіпертензивних препаратів хворі отримували гіполіпемічну терапію симвастатином або аторвастатином, оцінка безпосереднього впливу комбінованої терапії ІАПФ та БАБ на ліпідний склад крові є не зовсім валідною. Останнім часом велика увага багатьох дослідників приділяється таким складовим атеросклеротичного процесу, як аполіпропротеїди та ліпопротеїди-альфа, а рівень Лп-α розглядається як маркер виникнення і прогресування ІХС [1]. Саме тому автори оцінили вплив запропонованої терапії на ці показники. Після проведеного лікування не визначено будь-якої достовірної зміни рівнів апо-А та апо-В у жодній підгрупі пацієнтів. Проте рівень Лп-α достовірно знизився (на 13,6%, p<0,05)

лише у хворих, які приймали комбінацію еналаприлу та небівололу.

Таким чином, довготривала комбінована терапія ІАПФ (еналаприлом) та БАБ (бісопрололом



**Рис. 2.** Динаміка функціональних показників міокарда за даними ЕхоКГ під впливом комбінованої терапії ІАПФ та блокаторами β-адренорецепторів

або небівололом) добре переносяться хворими і зумовлює зниження АТ до цільових значень у понад 75% пацієнтів, сприяє нормалізації більшості показників ДМАТ та відновленню добового ритму АТ. Одночасне застосування ІАПФ та БАБ зумовлює зменшення ГЛШ, що, в свою чергу, знижує кардіоваскулярний ризик. Більший ступінь зниження ІМ МЛШ спостерігався при комбінації ІАПФ та БАБ з периферичними вазодилатуючими властивостями (еналаприл та небіволол). Покращення діастолічної функції серця відбувалося при застосуванні обох вищезгаданих комбінацій препаратів, проте найкраща динаміка спостерігалася також при лікуванні ІАПФ та БАБ з периферичними ефектами (еналаприл та небіволол). Тривале застосування комбінації еналаприлу з бісопрололом або небівололом не викликало суттєвих біохімічних змін у гемограмі, а прийом еналаприлу з небівололом сприяв достовірному зменшенню рівня Лп-α, що має поліпшувати прогноз у цієї тяжкої категорії хворих.

## Висновки

1. Застосування подвійної комбінованої антигіпертензивної терапії у складі ІАПФ та БАБ у хворих на ГХ високого кардіального ризику добре переносилося хворими, зумовлювало нормалізацію АТ, сприяло відновленню добового ритму АТ у більшості пацієнтів та позитивно впливало на процеси ремоделювання міокарда і функціональні параметри серця. Виявлено односпрямованість змін досліджуваних показників під впливом застосованого лікування еналаприлом з небівололом або бісопрололом.
2. Комбінована терапія із застосуванням еналаприлу та небівололу більш суттєво знижує підвищену варіабельність АТ та рівень пульсового тиску, що є незалежними предикторами кардіального ризику, порівняно з лікуванням еналаприлом у комбінації з бісопрололом. Виявлені розбіжності можуть свідчити про більш позитивний вплив тривалої комбінованої терапії БАБ з периферичним вазодилатуючим ефектом (небіволол) на більшість показників ДМАТ порівняно з лікуванням бісопрололом.
3. Тривала комбінована терапія із застосуванням еналаприлу та небівололу зумовлює більш суттєве ( $p < 0,05$ ) зменшення гіпертрофії лівого шлуночка та покращення діастолічної функції серця у хворих на ГХ високого кардіального ризику порівняно з лікуванням комбінацією еналаприлу з бісопрололом, що, в свою чергу, поліпшує прогноз для цієї тяжкої категорії хворих.
4. Визначені достовірні відмінності досліджуваних показників під впливом лікування різними комбінаціями ІАПФ та БАБ залежно від властивостей окремих БАБ свідчать про принципові відмінності між небівололом та бісопрололом по відношенню до впливу на механізми, що зумовлюють ремоделювання серцево-судинної системи. Для тривалого лікування хворих на ГХ високого кардіального ризику перевагу слід надавати комбінації ІАПФ з БАБ з периферичними вазодилатуючими властивостями (небіволол).

## Перспективи подальших досліджень

Подальше проведення тривалих досліджень з вивчення порівняльної ефективності комбінованої терапії, до складу якої входять

препарати, що впливають на різні механізми патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих високого кардіального ризику, дозволить виявити певні особливості та переваги при призначенні тієї чи іншої комбінації лікарських засобів. Визначені властивості дозволять диференційовано підійти до призначення лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією з різним ступенем кардіального ризику, що повинно поліпшити прогноз і знизити загальний серцево-судинний ризик.

## Література

1. Арабидзе Г.Г. Роль липопротеида (а) как фактора риска в развитии коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца: Обзор / Г.Г. Арабидзе, Е.О. Скрыбина // Клини. лаб. диагностика. – 2006. – №7. – С. 3–6.
2. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – №2. – С. 6–16.
3. Біканова І.І. Використання еналаприлу: сучасні проблеми / І.І. Біканова, О.П. Вікторів // Новості медицини і фармації. – 2007. – №5 (209). – С. 28.
4. Давыдова И.В. Бета-адреноблокаторы: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И.В. Давыдова // Мистецтво лікування. – 2009. – №4 (60). – С. 70–78.
5. Дзизинский А.А. Пульсовое давление и поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертонией старшего возраста / А.А. Дзизинский, К.В. Протасов // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, №2. – С. 270–275.
6. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
7. Леонова М.В. Бета-блокатор III поколения небиволол – клиническая фармакология и клиническая эффективность / М.В. Леонова // Атмосфера. Кардиология. – 2008. – №1. – С. 14–18.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
9. 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. – К.: ППВМБ, 2008. – 80 с.
10. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертония: какова наша главная цель? // Therapia. – 2006. – №3. – С. 12–16.
11. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. – М.: Видар, 1999. – 511 с.
12. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in elderly / L.M.N. Wing, C.M. Reid, P. Ryan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 583–592.
13. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography // J. Am. Soc. Echo. – 1989. – Vol. 2. – P. 358–367.
14. Berra K. Inhibiting the rennin-angiotensin system: Why and in which patients / K. Berra // J. of the Am. Academy of Nurse Practitioners. – 2009. – Vol. 21. – P. 66–75.
15. Comparative effects of candesartan and enalapril on LVH in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi, M.L. Muiesan, L. Valagussa [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2293–2300.
16. Devereux R. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease LVH in systemic hypertension (the PRESERVE trial) / R. Devereux, B. Dahlöf, D. Levi // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 78. – P. 61–65.
17. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III / R. Wilenheimer, D.J. Van Veldhuisen, B. Silke [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2426–2435.
18. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101–1187.
19. Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / M. Kindermann // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (21). – P. 2686.
20. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study / L. Hansson, L.H. Lindholm, T. Ekblom [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1756.
21. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study / R.H. Jr. Grimm, G.A. Grandits, J.A. Culter [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 638–648.