



УДК 616.12-008.331.1:616-085]-053.9

Л. В. Ануфрієва, М. І. Яблунський

## ДОВГОТРИВАЛІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ НА АМБУЛАТОРНОМУ ЕТАПІ АМЛОДИПІНОМ І ЙОГО КОМБІНАЦІЯМИ З ГІДРОХЛОРТІАЗИДОМ, ПЕРИНДОПРИЛОМ І КАРВЕДИЛОЛОМ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Сучасною і серйозною проблемою терапії та кардіології залишається артеріальна гіпертензія (АГ) [1; 5; 7]. Для довготривалої терапії АГ у пацієнтів похилого віку рекомендуються дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії: амлодипін, лацидипін, фелодипін та ін. [2; 4; 6]. Найбільш вивченим і використовуваним у клінічній практиці є амлодипін (Амл). Переваги препарату — це висока антигіпертензивна й антиангінальна активність, безпечне використання у пацієнтів похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією, відсутність негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін [1; 4–6], добра переносимість, зручний прийом, можливість використання у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (дослідження PRAISE I, II) та ін.

**Метою** роботи стало підвищення ефективності терапії пацієнтів похилого віку з АГ на амбулаторному етапі на підставі вивчення змін артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) і параметрів варіабельності серцевого рит-

му (BCP) на фоні довготривалої терапії амлодипіном і його комбінацій з тiazидним діуретиком — гідрохлортiazидом (ГХТ), інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) — периндоприлом (П) та  $\beta$ -адреноблокатором — карведилолом (К).

### Матеріали та методи дослідження

В амбулаторних умовах спостерігали 108 пацієнтів (36 чоловіків і 72 жінки) з АГ віком від 55 до 80 років, у середньому (64,3±4,3) року. Середня тривалість захворювання становила (10,2±7,4) року. У 24 пацієнтів діагностовано м'яку АГ, у 38 — помірну, у 46 — тяжку. У 63 пацієнтів встановлено II стадію АГ, у 45 — III стадію АГ. У 40 пацієнтів виявлено поєднання АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС), у 19 пацієнтів — з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. В усіх пацієнтів діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III функціонального класу (NYHA).

У дослідження не включалися пацієнти, що перенесли інфаркт міокарда чи гостре пору-

шення мозкового кровообігу, з ХСН IV функціонального класу (ФК), з ожирінням III–IV ступенів, пацієнти з вторинною АГ.

До початку обстеження пацієнти протягом 24 год не приймали кави, алкоголю та лікарських препаратів. Про клінічну ефективність терапії судили за змінами загального індексу якості життя (ЗІЯЖ), динамікою систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ, ЧСС і показників спектрального аналізу (СА) варіабельності серцевого ритму (BCP).

Оцінювали ЗІЯЖ за шкалою Ferrans&Power, що включає індекси якості здоров'я, соціального та психологічного статусу; ЗІЯЖ визначали до початку, через 4 тиж., 3 і 6 міс. терапії.

Вимірювали САТ і ДАТ за методом Короткова.

Реєстрацію ЧСС, СА BCP проводили за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab+" у базальних умовах у пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом і кількістю екстрасистол не більше 3 за 7 хв. Обробці піддавали середні 5 хв 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ у II стан-



дартному відведенні. З показників ВСР вивчалися ТР — загальна потужність спектра (мс<sup>2</sup>) і LF/HF — співвідношення потужностей низько- та високочастотної областей спектра, що відображає симпато/парасимпатичний баланс. Для ідентифікації ділянок ритмограми, придатних для коректного СА ВСР та оцінки стаціонарності ВСР, використовували М-індекси (М — стійкість, М<sub>0</sub> — нелінійність і М<sub>1</sub> — фазовий рух), що базуються на обчисленні локальних показників Ляпунова [3]. М-індекси демонструють міру відхилення даної ритмограми від стану стаціонарності, вказують на напрямки цього відхилення, оцінюються знаком кожного з індексів і співвідносяться з якісними змінами в стані системи регуляції.

Показники САТ, ДАТ, ЧСС і ВСР оцінювали до початку терапії, у гострій фармакологічній пробі (ГФП) з Амл (до та через 90 хв після прийому 5 мг препарату) та через 2 і 4 тиж., 2, 3, 4 і 6 міс. терапії.

На 1-му етапі (група 1) всі пацієнти одержували Амл початковою дозою 2,5–5 мг/добу з щоденним контролем АТ у домашніх умовах і 1 раз на тиждень на прийомі у лікаря у фіксований час зі збільшенням її через 2 тиж. при недостатньому гіпотензивному ефекті до 5–10 мг/доб. На 2-му етапі (група 2) в разі не ефективності препарату протягом 4 тиж. до терапії додавали ГХТ дозою 12,5 мг/добу з оцінкою комбінованого антигіпертензивного ефекту через 4 тиж. Пацієнтам із недостатнім гіпотензивним ефектом на 3-му етапі (група 3) додавали іАПФ — П 4 мг/добу). Ефект оцінювали через 4 тиж. терапії, у разі недостатнього терапевтичного ефекту на 4-му етапі (група 4) додавали β-адреноблокатор (БАБ) — К 50 мг/добу.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії (математичне очікування — М і стандартне відхилення — sd).

Вірогідність розбіжностей між групами пацієнтів визначали за допомогою критерію Манна — Уїтні, розрахунок показників проводили за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

### Результати дослідження та їх обговорення

Залежно від ефективності проведеної терапії всі пацієнти поділені на 4 групи. Група 1 — монотерапія Амл, група 2 — Амл + ГХТ, група 3 — Амл + ГХТ + П і група 4 — Амл + ГХТ + П + К. Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів груп наведена в табл. 1. Групи порівняні лише за віком пацієнтів. Істотні розходження відзначені між групою 1 та групами 2, 3, 4. Так, рівні САТ і ДАТ зростали від групи 1 до 4, кількість пацієнтів із помірною, тяжкою АГ, АГ III стадії, з ІХС і ЦД

2-го типу збільшувалася від групи 1 до 4. Кількість пацієнтів із більш тяжким ФК ХСН також збільшувалася від групи 1 до групи 4. Рівень ЗІЯЖ знижувався від групи 1 до 4.

Початковий рівень ЗІЯЖ був вищим у групі 1 і нижчим у групах 2, 3 і 4 (див. табл. 1). На фоні терапії було відзначено вірогідне зростання ЗІЯЖ у всіх пацієнтів (P<0,05). При цьому ступінь підвищення ЗІЯЖ залежав не від вибору антигіпертензивної терапії, а від початкових клініко-анамнестичних даних. Ступінь підвищення ЗІЯЖ виявився однаковим у групах 1, 2 і 3 і дорівнював через 4 тиж. терапії 5 %, через 3 міс. — 7 %, через 6 міс. — 10 %. У групі 4 був відзначений менший ступінь зростання ЗІЯЖ, що дорівнював через 4 тиж. терапії 3 %, через 3 міс. — 4 %, через 6 міс. —

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика груп пацієнтів з артеріальною гіпертензією до початку терапії, М, sd, n (%)

Показники	Група пацієнтів			
	1-ша (Амл)	2-га (Амл+ГХТ)	3-тя (Амл+ГХТ+П)	4-та (Амл+ГХТ+П+К)
Кількість пацієнтів	50 (47)	23 (21)	20 (18)	15 (14)
Вік, роки	65,1±4,8	66,1±5,3	65,7±5,6	67,3±5,8
Стать				
Ч	11 (22)#	9 (39)	8 (40)	8 (53)#
Ж	39 (78)#	14 (61)	12 (60)	7 (47)#
Давність АГ, роки	11,3±9,5#	15,1±11,5	16,2±13,2	19,8±13,8#
Рівень САТ, мм рт. ст.	158,8±8,8#	188,8±22,7#	192,8±28,3#	205,2±25,1#
Рівень ДАТ, мм рт. ст.	93,8±7,1#	102,0±12,6#	103,0±14,3#	103,0±14,0#
Ступінь АГ				
1-й	23 (46)#	1 (4)#	—	—
2-й	27 (54)#	8 (35)	3 (15)#	—
3-й	—	14 (61)#	17 (85)	15 (100)#
Стадія АГ				
II	42 (84)#	14 (61)	3 (15)#	4 (27)#
III	8 (16)#	9 (39)	17 (85)#	11 (73)#
ІХС	5 (10)#	11 (48)#	11 (55)#	13 (87)#
ЦД 2-го типу	2 (4)#	3 (13)#	5 (25)#	9 (60)#
ХСН				
II ФК	29 (58)#	16 (69)#	11 (55)#	1 (7)#
III ФК	21 (42)#	7 (31)#	9 (45)#	14 (93)#
ЗІЯЖ, бали	103,0±5,4#	99,8±5,0	98,2±4,9	90,2±4,8#

Примітка. # — P<0,05 розбіжності між групами.



**Артеріальний тиск (мм рт. ст.)  
у групах пацієнтів до та на етапах терапії,  
M, sd, n (%)**

Етапи спостереження	1-ша група (50)		2-га група (23)		3-тя група (20)		4-та група (15)	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
До терапії								
Початковий	158,8 8,8	93,8 7,1	—	—	—	—	—	—
ГФП	146,2 9,4	90,1 11,0	—	—	—	—	—	—
Етапи терапії								
2 тиж.	135,1 11,6	84,4 9,1	—	—	—	—	—	—
4 тиж.	132,6 16,2	81,3 8,7	154,3 12,4	92,3 8,2	—	—	—	—
8 тиж.	131,2 11,3 <sup>#</sup>	77,8 6,0	146,2 9,4	84,0 10,3	159,4 16,9 <sup>#</sup>	86,4 5,3	—	—
12 тиж.	130,0 14,3 <sup>#</sup>	77,5 5,8	138,3 13,0	82,3 8,8	149,6 12,9	84,6 6,7	166,1 14,7 <sup>#</sup>	85,1 7,8
16 тиж.	129,6 10,0	77,3 6,2	135,1 11,6 <sup>*</sup>	83,1 6,9	138,4 11,2	84,7 6,9	146,4 15,6	84,5 7,6
6 міс.	125,6 12,8 <sup>*</sup>	77,0 5,5 <sup>*</sup>	133,2 11,3 <sup>*</sup>	82,8 8,7	130,2 9,7 <sup>*</sup>	81,4 5,8	138,8 14,5 <sup>*</sup>	82,4 6,9

Примітка. У табл. 2 і 3: \* — P<0,05 порівняно з даними до початку терапії; # — P<0,05 розбіжності між групами.

Таблиця 3

**TP і LF/HF у групах пацієнтів  
до та на етапах терапії, M, sd**

Етапи спостереження	Група пацієнтів							
	TP, мс <sup>2</sup>				LF/HF			
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	1-ша	2-га	3-тя	4-та
До терапії								
Початковий	684,8 453,4	—	—	—	2,8 2,7	—	—	—
ГФП	695,3 327,2	—	—	—	2,6 2,2	—	—	—
Етапи терапії								
2 тиж.	714,6 368,4	—	—	—	2,4 2,2	—	—	—
4 тиж.	743,4 408,3	686,2 430,5	—	—	2,4 2,3	2,6 2,1	—	—
8 тиж.	765,8 356,1	684,5 328,4	678,0 390,5	—	2,2 1,6	2,4 1,9	2,6 1,7	—
12 тиж.	772,4 248,2	692,4 302,5	704,1 446,9	776,4 305,6	2,0 1,5	1,8 1,4	1,7 1,2	2,1 1,6
16 тиж.	776,4 346,8 <sup>*</sup>	696,0 314,5	710,4 301,2	812,7 243,5	1,8 1,2	1,8 1,3	1,7 1,1	1,5 1,2
6 міс.	792,3 317,7 <sup>#</sup>	696,1 314,0	716,9 391,1	996,7 315,6 <sup>#</sup>	1,7 1,3 <sup>*</sup>	1,8 1,2	1,7 1,3	1,4 1,1 <sup>*</sup>

8 %. За підсумками терапії ЗІЯЖ становив (112,1±4,1) бала у групі 1; (109,8±3,5) бала у групі 2; (107,4±3,8) бала у групі 3; (97,2±3,9) бала — у групі 4. Початкові розбіжності в ЗІЯЖ по групах пацієнтів збереглися.

Використаний підхід у терапії АГ дозволив досягти стійкого контролю АТ у всіх групах пацієнтів.

У групі 1 у ГФП з Амл відзначене зниження САТ/ДАТ на 7,9 %/3,9 %, через 2 тиж. на 9,5 %/10,0 %, через 4 — на 16,5 %/13,3 %, через 8 — на 17,4 %/17,0 %, через 12 — на 18,1 %/17,4 %, через 16 — на 18,4 %/17,6 %, через 6 міс. — на 20,9 %/17,9 %, (табл. 2). Цільовий рівень САТ і ДАТ був досягнутий через 1 тиж. терапії.

У групі 2 антигіпертензивний ефект Амл і ГХТ дорівнював через 8 тиж. спостереження 5,9 %/9,0 %, через 12 — 10,4 %/10,8 %, через 16 — 12,4 %/10,0 %, через 6 міс. — 13,7 %/10,3 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж., а ДАТ — через 4 тиж. 2-компонентної терапії.

У групі 3 антигіпертензивний ефект Амл, ГХТ і П дорівнював через 12 тиж. спостереження 6,1 %/2,0 %, через 16 — 13,2 %/2,0 %, через 6 міс. — 18,3 %/5,8 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж. 3-компонентної терапії.

У групі 4 антигіпертензивний ефект Амл, ГХТ, П і К дорівнював через 16 тиж. спостереження — 11,9 %/1,0 %, через 6 міс. — 16,4 %/3,1 % (див. табл. 2). Цільовий рівень САТ був досягнутий через 8 тиж. 4-компонентної терапії.

На всіх етапах терапії в групах виявлене підвищення TP і зниження LF/HF (табл. 3). У групі 1 у ГФП підвищення TP дорівнювало 1,5 %, через 2 тиж. терапії — 4,3 %, через 4 — 8,5 %, через 8 — 11,8 %, через 12 — 12,8 %, через 16 — 13,4 %, через 6 міс. — 15,7 %. Зниження LF/HF у ГФП дорівнювало 7,1 %, через 1 тиж. терапії —



10,7 %, через 2 — 14,3 %, через 4 — 14,3 %, через 8 — 21,4 %, через 12 — 28,4 %, через 16 — 35,7 %, через 6 міс. — 39,3 %.

У групі 2 через 8 тиж. терапії значення ТР істотно не змінилося, через 12 тиж. відзначене підвищення ТР на 1,0 %, через 16 — на 1,4 % і потім суттєво не змінювалося. Зниження LF/HF дорівнювало через 8 тиж. терапії 7,7 %, через 12 — 30,8 % і потім суттєво не змінювалося (див. табл. 3).

У групі 3 через 12 тиж. терапії відзначене підвищення ТР на 3,8 %, через 16 — на 4,8 %, через 6 міс. — на 5,7 %. Зниження LF/HF через 12 тиж. терапії дорівнювало 34,6 % і потім суттєво не змінювалося (див. табл. 3).

У групі 4 через 16 тиж. терапії відзначене підвищення ТР на 4,7 %, через 6 міс. — на 28,4 %. Зниження LF/HF дорівнювало через 16 тиж. терапії 28,6 %, через 6 міс. — 33,3 % (див. табл. 3).

Поводження М-індексів на етапах терапії в порівнюваних групах пацієнтів подано на рис. 1–3. Можна відзначити односпрямований і стабільний характер поведінки М-індексів у всіх групах пацієнтів, що свідчить про високу стійкість регуляторних впливів Амл і його комбінацій із ГХТ, П та К на ВСР на фоні терапії АГ у пацієнтів похилого віку. Однак групу 4 відрізняли найменші значення М-індексів, що свідчить про більш високий і стійкий вплив на системи регуляції терапії з приєднанням БАБ.

Знайдене нами вірогідне підвищення ЗІЯЖ пацієнтів, що не залежало від проведеної терапії, вкладається в загальну схему позитивного впливу антигіпертензивної терапії АГ на якість життя пацієнтів, описану для інших лікарських препаратів [6; 9].

Отримані результати відповідають рекомендаціям щодо ведення хворих з АГ [1; 2; 4; 8]. Так, вибраний поетапний підхід антигіпертензивної терапії дозволив досягти цільових рівнів

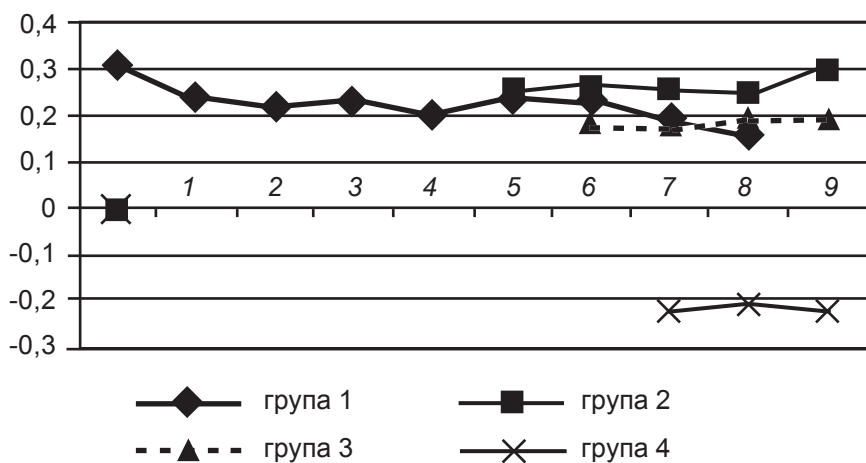


Рис. 1. Зміни М-індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.

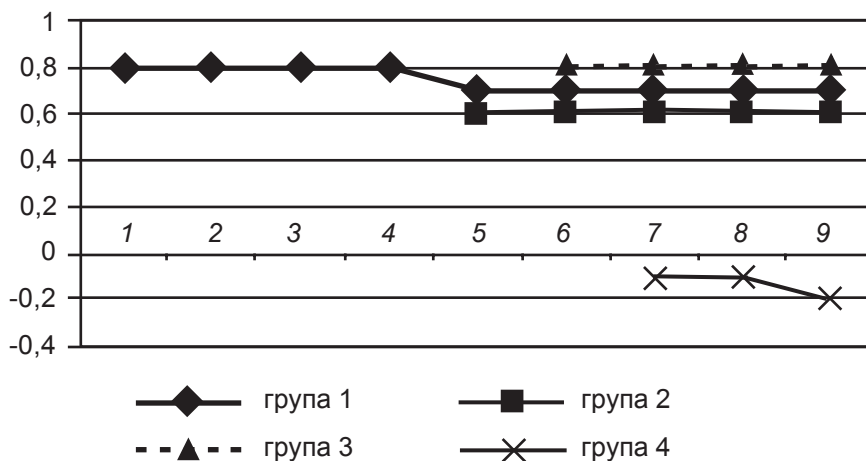


Рис. 2. Зміни  $M_0$ -індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.

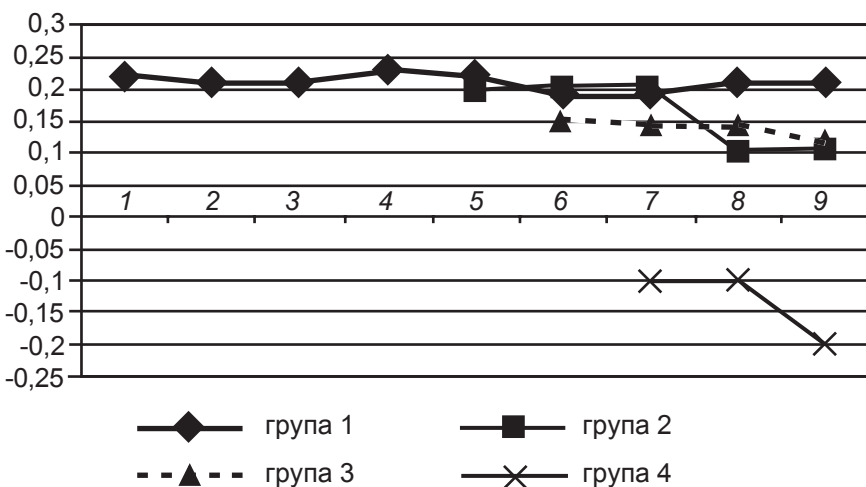


Рис. 3. Зміни  $M_1$ -індексу на етапах терапії: 1 — до терапії; 2 — ГФП; 3 — 1 тиж.; 4 — 2 тиж.; 5 — 4 тиж.; 6 — 8 тиж.; 7 — 12 тиж.; 8 — 16 тиж.; 9 — 8 міс.



АТ у всіх групах пацієнтів. При цьому монотерапія виявилася достатньою у 47 % хворих на АГ. Більшість пацієнтів цієї групи становили хворі з 1-м і 2-м ступенем АГ, з більш високим початковим ЗІЯЖ, переважно з II стадією АГ та ХСН II ФК. А от 21 % пацієнтів потребував 2-компонентної антигіпертензивної терапії. Більшу частину цих хворих становили особи з 2-м і 3-м ступенем АГ, з високим початковим ЗІЯЖ, переважно з II стадією АГ та ХСН II ФК. Хворі з 2-м і 3-м ступенем АГ (18 %), низьким початковим ЗІЯЖ, переважно з 3-м ступенем АГ, супровідними ІХС та ЦД потребували 3-компонентної терапії АГ. Комбінація з 4 антигіпертензивних препаратів була необхідна 14 % хворих із 3-м ступенем АГ, ще більш низьким початковим ЗІЯЖ, супровідними ІХС та ЦД, АГ III стадії та ХСН III ФК.

З низькою ТР і зростанням LF/HF у хворих на АГ пов'язують ризик судинних катастроф, частіші та серйозніші ускладнення [10]. Підвищення ТР і зниження LF/HF у порівняних групах спостереження може розцінюватися як позитивний вплив антигіпертензивної терапії на системи регуляції хворих на АГ.

Результати показують, що найбільшою мірою ТР підвищувалася при додаванні до терапії БАБ. Тенденція до підвищення ТР у всіх групах була відзначена вже через 4 тиж., але вірогідні зміни були відмічені тільки через 16 тиж. спостереження. При цьому вірогідних розходжень між групами пацієнтів за змінами ТР не виявлено.

З досягненням цільових рівнів САТ і ДАТ відзначається зниження LF/HF. При монотерапії Амл даний показник знижувався на 42,8 %, Амл + ГХТ — на 34,6 %, у групі Амл + ГХТ + П — на 38,4 % і при додаванні до терапії К — на 47,6 %. Найбільшою мірою його зниження відзначалося в групі БАБ і було статистично вірогідно ( $P < 0,05$ ).

Аналіз поведінки М-індексів свідчить про високу стійкість ре-

гуляторних впливів на ВСР у всіх групах пацієнтів на фоні проведеної антигіпертензивної терапії. У процесі досягнення цільових рівнів САТ і ДАТ відзначалися незначні коливання в значеннях М-індексів, однак тільки в групі БАБ було знайдене вірогідне ( $P < 0,05$ ) зменшення цих значень, що відображає високу стійкість позитивних впливів препарату на вегетативну регуляцію хворих на АГ.

## Висновки

1. Довготривала монотерапія амлодипіном та його комбінації з гідрохлортіазидом, периндоприлом і карведилолом у пацієнтів похилого віку з АГ усіх ступенів приводить до вірогідного зростання ЗІЯЖ.

2. Довготривала монотерапія амлодипіном виявилася достатньо ефективною у 47 % пацієнтів на АГ, у 21 % осіб знадобилася комбінація 2 препаратів, у 18 % — 3 препаратів, у 14 % — 4 антигіпертензивних препаратів.

3. Необхідність у комбінації антигіпертензивних препаратів визначається початковими давністю та ступенем АГ, ЗІЯЖ, супровідними ІХС та ЦД, ФК ХСН, реакцією ТР і АТ у ГФП на амлодипін.

4. Підвищення ТР, зниження LF/HF і стабільна поведінка М-індексів можуть розцінюватися як висока стійкість регуляторних впливів антигіпертензивної терапії на ВСР у пацієнтів на АГ.

5. Аналіз поведінки М-індексів підтверджує позитивний односторонній і стабільний вплив амлодипіну та його комбінацій із гідрохлортіазидом, периндоприлом і карведилолом у терапії АГ у пацієнтів похилого віку, він значніший у групі з приєднанням БАБ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дзяк Г. В. Досвід використання антагоніста кальцію пролонгованої дії амлодипіну в лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця / Г. В. Дзяк, А. А. Ха-

нюков // Український кардіологічний журнал. — 2004. — № 6. — С. 30-33.

2. Досвід застосування амлодипіну в кардіологічній практиці / Т. А. Перцева, О. Г. Черкасова, І. В. Тищенко, Н. М. Циганкова // Там же. — 2002. — № 5. — С. 63-66.

3. Досліджуємо регуляторні процеси / М. І. Яблучанський, О. В. Мартиненко, Г. С. Ісаєва [та ін.]. — Донецьк, 2005. — 156 с.

4. Жарінов О. Й. Фармакологічні властивості та клінічне застосування амлодипіну з позицій доказової медицини / О. Й. Жарінов // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 1 (додаток). — С. 45-54.

5. Дзяк Г. В. Опыт использования комбинированного антигипертензивного препарата экватор в лечении больных с артериальной гипертензией / Г. В. Дзяк, А. А. Ханюков, Т. А. Кошка // Український медичний часопис. — 2008. — № 1 (63), I/II. — С. 33-37.

6. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко. — 2002. — С. 48-49.

7. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань — проблема сучасності / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, В. М. Корнацький [та ін.] // Український кардіологічний журнал. — 2003. — № 6. — С. 9-12.

8. American Society of Hypertension annual meeting. — San Francisco, California, 14-18 May 2005.

9. Gel'tser B. I. Assessment of the quality of life of cardiologists patients: current approach / B. I. Gel'tser, M. V. Frisman // Klin. Med. — 2002. — Vol. 80 (9). — P. 4-9.

10. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Eur. Heart J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354-381.

