

УДК 616.12-008.331.1+616.127-005.4+615.22

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну на ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї (результати дослідження EPHES)

Г.Д. Радченко¹, Л.О. Муштенко¹, О.О. Торбас¹, С.М. Кушнір¹, О.А. Яринкіна¹, С.В. Поташев², Ю.М. Сіренко¹

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, органи-мішені, фіксована комбінація

Дослідження EPHES (Evaluation of influence of fixed dose combination Perindopril/Amlodipine on target organ damage in patients with arterial Hypertension with or without iSchemic heart disease) – оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без неї.

У попередніх статтях [3, 4] ми представляли результати дослідження окремо в пацієнтів з АГ та ІХС і з АГ без ІХС. Нова робота – результат порівняння отриманих даних у різних популяціях хворих на АГ.

Мета дослідження – порівняти ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну щодо зниження рівня артеріального тиску та динаміки ступеня вираження ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї.

Матеріал і методи

У дослідження EPHES залучили 60 пацієнтів з АГ віком понад 30 років. Рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) артеріального

тиску (АТ) у хворих, що до цього не лікувалися, на момент залучення мав бути ≥ 160 та/або 100 мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст.; у разі застосування монотерапії або подвійної комбінованої терапії – $\geq 140/90$ мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження було схвалено локальною комісією з етики ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Залежно від наявності ознак ІХС усіх хворих розподілили на групи. У першу групу залучено 30 пацієнтів без ІХС, у другу – 30 пацієнтів, які мали ІХС та завершили однорічне спостереження згідно з протоколом (табл. 1).

У дослідження не залучали осіб з рівнем САТ ≥ 200 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 120 мм рт. ст., інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, природженими або набутими вадами серця, неконтрольованими порушеннями ритму, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA або фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) < 50 %, хронічною обструктивною хворобою легень, неконтрольованим цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, залучених у дослідження

Показник	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)
Середній вік, роки	46,2±5,4	56,2±4,8
Тривалість АГ, роки	6,8±3,2	7,8±3,2
САТ на скринінгу, мм рт. ст.	156,4±3,8	148,4±2,8
ДАТ на скринінгу, мм рт. ст.	96,3±2,2	91,1±2,2
ЧСС на скринінгу, за 1 хв	78,1±2,8	68,4±2,1**
ІМТ, кг/м ²	34,2±2,1	32,1±2,5
Чоловіки	14 (46,7 %)	23 (76,7 %)
Жінки	16 (53,3 %)	7 (23,3 %)**
Стенокардія I–II ФК	–	24 (80 %)
Позитивний навантажувальний тест	–	18 (60 %)
Коронарографія без стентування	–	5 (16,7 %)
Стентування в анамнезі	–	10 (30 %)
Цукровий діабет	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)*
Серцева недостатність I–II ФК в анамнезі	14 (46,7 %)	21 (70 %)
Фібриляція передсердь	1 (3,3 %)	6 (20 %)*
Альбуміурія	12 (40 %)	18 (60 %)
Приймали антигіпертензивні препарати до залучення в дослідження	18 (60 %)	30 (100 %)**
Інгібітори АПФ	10 (55,6 %)	15 (50 %)
Бета-адреноблокатори	12 (66,7 %)	29 (96,7 %)**
Антагоністи кальцію	8 (44,4 %)	2 (6,7 %)**
Діуретики	9 (50 %)	12 (40 %)
Монотерапія	10 (55,6 %)	3 (10 %)**
Комбінована терапія	8 (44,4 %)	27 (90 %)**
Приймали статини протягом дослідження	19 (63,3 %)	30 (100 %)**
Приймали АСК протягом дослідження	14 (46,7 %)	30 (100 %)**
Приймали нітрати за необхідності	–	24 (80 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. АСК – ацетилсаліцилова кислота.

IIIВ стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв), печінковою недостатністю або підвищенням рівнів печінкових ферментів більш як утричі порівняно з верхньою межею норми, симптоматичною АГ, білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, онкологічними та психічними захворюваннями, тих, що мали побічні явища на тлі прийому амлодипіну (або інших антагоністів

кальцію) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тих, що відмовилися підписати форму інформованої згоди або брали участь в іншому клінічному дослідженні. Критерієм вилучення також був вік менше 30 років, адже групи з ІХС та без ІХС мали бути зіставними за віком, а у віці до 30 років ІХС трапляється рідко.

ІХС діагностували за наявності типової стенокардії та/або за наявності типових змін на ЕКГ при навантажувальних тестах та/або даних коронарографії (прямої або зробленої за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності). У 10 (30 %) пацієнтів до залучення в дослідження було проведено стентування (переважно 1–2 стенти). Не залучали хворих, які перенесли інфаркт міокарда або потребували стентування в найближчі 12 міс (наявність стенозів > 70 % у вінцевих артеріях).

Пацієнта вилучали з дослідження у випадках: відкликання інформованої згоди, при недосягненні цільового АТ протягом 6 міс лікування, виникненні побічних явищ, які не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану пацієнта, яке не було пов'язано з терапією, проте зумовлювало необхідність проведення додаткових обстежень або призначення супутніх препаратів, не дозволених протоколом.

Методи лікування. Усім пацієнтам, і тим, що до цього не лікувалися, і тим, що приймали антигіпертензивну терапію, зразу в день рандомізації призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну (Бі-Престаріум, «Серв'є», Франція) у початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. У подальшому, при недостатній ефективності терапії (АТ > 140/90 мм рт. ст.) дози компонентів фіксованої комбінації збільшували поступово кожні 2 тиж до 10/10 мг. При недосягненні цільового рівня АТ протягом 6 тиж лікування додавали індапамід 1,5 мг (Арифон-ретард, «Серв'є», Франція) строком на 4 тиж. Для лікування стенокардії пацієнтам дозволялося призначати β-адреноблокатори та нітрати, а для поліпшення контролю АТ – α-адреноблокатори. Пацієнти не забезпечувалися препаратами і купляли їх в аптеках самостійно.

Якщо протягом 6 міс не вдавалося досягнути цільового рівня АТ, пацієнт вилучався із дослідження для додаткового більш розширеного обстеження і встановлення причин резистентності. На місце вилученого через побічні явища або недостатню ефективність терапії рандомізу-

вали іншого пацієнта, який відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення.

Обов'язково всім пацієнтам з ІХС та хворим без ІХС, але з високим ризиком, призначали такі супутні препарати, як статини (аторвастатин у середній дозі (22,0±1,6) мг або розувастатин у середній дозі (12,50±0,95) мг) [2] та ацетилсаліцилова кислота у профілактичних дозах (75–100 мг/добу). Можливим було також призначення препаратів поліненасичених жирних кислот. Нітрати дозволялося приймати пацієнтам з ІХС лише за необхідності. Якщо пацієнт мав потребу в постійному прийомі нітратів, то його вилучали з дослідження.

Методи дослідження. Усім пацієнтам проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісних рівнів САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типу, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (рівні калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубіну, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), електрокардіографію (ЕКГ), доплер-ехокардіографію, вимірювання гомілково-плечового індексу, визначення товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ). Протокол дослідження представлено у попередніх статтях [3, 4]. Тривалість спостереження становила 12 міс, адже в багатьох дослідженнях показано, що зворотний розвиток ураження органів-мішеней відбувається у строках, як правило, більше 6 міс лікування [14].

Офісні рівні САТ і ДАТ реєстрували на початку дослідження за допомогою автоматичного осцилометричного апарата OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразовували середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Антропометричні вимірювання проводили з використанням ростоміра та ваг SECA (SECA, Німеччина). Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$.

Реєстрацію ЕКГ у пацієнтів до та в кінці лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії ЛШ: індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($RaVl + SV3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), індекс тривалості Корнела

(вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм · мс, індекс Romhilt – Estes > 5 балів) та порушення ритму.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобові (доб), денні (д), нічні (н) САТ і ДАТ, ЧСС; варіабельність САТ (ВСАТ) і ДАТ (ВДАТ), що вираховувалася за допомогою офісного забезпечення приладу як стандартне відхилення від середнього значення; добовий індекс (ДІ) для САТ – ступінь зниження нічного САТ порівняно з денним, що відображався у відсотках. Залежно від ДІ для САТ пацієнти розподілялися на *dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним більше 10 %) та *non-dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним менше 10 %). Величину ранкового підйому САТ визначали як різницю між максимальним САТ у період з 6:00 до 12:00 та мінімальним САТ у нічний час. Нормальним значенням показника вважали його величину менше 55 мм рт. ст. [22]. Моніторування відбувалося у режимі кожні 15 хв у денний час та кожні 30 хв у нічний. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження [55].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину та тригліцеридів. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 р. [26]:

$$\begin{aligned} \text{ШКФ} = & 141 \times \text{мін. (креатинін / к, 1)}^\alpha \times \\ & \times \text{макс. (креатинін / к, 1)}^{1,209} \times 0,993^{\text{вік}} \times \\ & \times 1,018 \text{ (якщо жінка)} \times 1,159 \text{ (якщо належить} \\ & \text{до негроїдної раси)}, \end{aligned}$$

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переведення показник поділено на 88,4), $k = 0,7$ якщо жінка, $k = 0,8$ якщо чоловік, $\alpha = 0,329$ якщо жінка, $\alpha = 0,411$ якщо чоловік, мін. – мінімальне значення показника креатинін / k або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін / k або 1.

Альбумінурію визначали за допомогою методу імунотурбометрії на аналізаторі Siemens (Німеччина – США) у добовій порції сечі.

ШППХ, ЦСАТ та стандартизований до ЧСС 75 за 1 хв індекс аугментації (Alx75) визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним ком-

п'ютером. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій сонній, стегновій артеріях та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яка вимірювалася сантиметровою смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХе реєстрували на сегменті «сонна артерія – стегнова артерія», для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу (ШППХм) – на сегменті «сонна артерія – радіальна артерія». Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ), а також з урахуванням даних епідеміологічних досліджень, на підставі яких розроблено індивідуальні норми тиску в аорті, визначення яких також було закладено в алгоритмі програми.

ТКІМ вимірювали згідно з консенсусом Американського товариства з ехокардіографії 2008 р. [52] тричі з розрахунком середнього значення почергово у правій та лівій сонній артерії. Окрім того, визначали максимальну величину ТКІМ – ТКІМ_{макс}.

Гомілково-плечовий індекс визначали за допомогою автоматичного приладу OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразували середнє з трьох вимірювань.

Допплер-ехокардіографію виконували на апараті Sonos 5500 (Hewlett Packard, США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації фахівців із візуалізації серцево-судинної системи та із визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця й магістральних судин, ФВ ЛШ, діастолічної функції та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою Американського товариства з ехокардіографії [16], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [6]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплер-ехокардіографії спектра трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя (А),

інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е). Як основні критерії використовували відношення Е/А, час сповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізоволюмічного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди Е' та відношення Е/Е'.

Для верифікації ІХС навантажувальний тест проводили на тредмілі із використанням системи постійного моніторингу ЕКГ (Cardio PC, Innomed Medical, Угорщина). Коронарографію виконували при прямій катетеризації або за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності.

Усі інструментальні методи дослідження проводили лікарі, які є спеціалістами у своїй галузі і які не були зацікавлені в результатах дослідження. Дослідження виконували на одному й тому самому апараті, одним і тим же фахівцем.

Кінцеві точки дослідження. Первинними кінцевими точками дослідження були: ступінь зниження АТ (офісного, амбулаторного, центрального); статистично значуща динаміка показників, які характеризують ураження органів-мішеней; переносність призначеної терапії. Вторинними кінцевими точками вважали: частку пацієнтів, що досягли цільового офісного АТ; зміни показників ДМАТ (ранковий підйом, ДІ, варіабельність); нормалізацію ЦСАТ; зміни біохімічних показників; динаміку скарг хворого.

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та середньої абсолютної похибки (m). Статистичну значущість різниці показників на етапах лікування визначали за допомогою парного тесту для середніх. Для встановлення зв'язку динаміки параметрів, що вивчалися, проводили кореляційний аналіз за Spearman та мультирегресійний аналіз.

Результати

Клініко-демографічна характеристика груп обстежених пацієнтів представлена в табл. 1. Групи статистично значуще не відрізнялися за віком (хоча середній показник у групі хворих з ІХС був на 10 років більшим, ніж у паці-

Таблиця 2
Динаміка показників добового моніторингу АТ на тлі призначеної терапії

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
САТдоб, мм рт. ст.	140,2±1,9	117,8±1,4 ^{ooo}	139,8±2,0	118,9±1,3 ^{ooo}
ДАТдоб, мм рт. ст.	83,4±2,2	75,2±1,1 ^{ooo}	85,8±2,7	73,2±1,2 ^{ooo}
ЧССдоб, за 1 хв	74,2±2,9	72,3±1,8	69,3±2,7	66,1±2,8
Ді САТ, %	10,6±0,8	17,8±1,9 ^{oo}	9,2±0,7	10,9±0,9 ^{**}
САТд, мм рт. ст.	148,8±2,3	129,2±1,4 ^{ooo}	146,4±2,8	129,8±1,1 ^{ooo}
ДАТд, мм рт. ст.	90,7±1,8	82,3±1,1 ^{ooo}	89,7±1,8	75,6±1,3 ^{***ooo}
ЧССд за 1 хв	80,2±2,4	79,2±1,8	73,2±2,4 [*]	69,9±1,8 ^{***}
ВСАТд, мм рт. ст.	17,4±0,1	14,1±0,2 ^{ooo}	18,8±0,1 ^{***}	12,1±0,2 ^{***ooo}
ВДАТд, мм рт. ст.	14,8±0,2	13,7±0,3 ^{oo}	16,1±0,1 ^{***}	13,2±0,2 ^{oo}
САТн, мм рт. ст.	132,2±1,8	106,1±1,3 ^{ooo}	133,2±2,1	108,1±1,3 ^{ooo}
ДАТн, мм рт. ст.	76,1±2,6	68,3±1,0 ^{oo}	82,1±2,3	70,7±1,0 ^{oo}
ЧССн за 1 хв	68,3±3,5	65,4±1,9	65,4±3,5	62,4±1,9
ВСАТн, мм рт. ст.	15,2±0,2	12,7±0,3 ^{ooo}	16,7±0,3 ^{***}	12,2±0,3 ^{oo}
ВДАТн, мм рт. ст.	10,1±0,1	10,3±0,2	14,3±0,2 ^{***}	11,3±0,2 ^{***oo}
Величина ранкового підйому САТ, мм рт. ст.	68,9±5,6	49,9±4,4 ^{oo}	66,4±4,3	50,9±4,6 ^{oo}
Кількість пацієнтів з величиною ранкового підйому САТ > 55 мм рт. ст.	18 (60 %)	6 (20 %) ^{oo}	25 (83,3 %) [*]	14 (46,7 %) ^{ooo}
Кількість пацієнтів з профілем АТ non-dipper	15 (50 %)	7 (23,3 %) ^o	16 (53,3 %)	12 (40 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm t$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на початку дослідження: ^o – $P < 0,05$; ^{oo} – $P < 0,02$; ^{ooo} – $P < 0,001$.

ентів без ІХС), тривалістю АГ, початковими рівнями САТ і ДАТ, ІМТ, частотою виявлення в анамнезі серцевої недостатності та альбумінурії. Проте в групі пацієнтів з ІХС статистично значуще більше було чоловіків ($P < 0,02$), хворих із цукровим діабетом ($P < 0,05$) та персистентною фібриляцією передсердь ($P < 0,05$). Вони частіше отримували до залучення в дослідження антигіпертензивну терапію ($P < 0,001$), серед якої переважала комбінована ($P < 0,005$). Бета-адреноблокатори рідше, а антагоністи кальцію статистично значуще частіше застосовували в пацієнтів без ІХС, ніж у пацієнтів з ІХС. Саме тому, можливо, пацієнти з ІХС мали статистично значуще меншу ЧСС на початку дослідження ($P < 0,01$). Усі хворі другої групи, на відміну від першої, отримували статини та ацетилсаліцилову кислоту ($P < 0,001$).

Динаміка рівня АТ. На рис. 1 представлено динаміку офісних рівнів САТ, ДАТ та ЧСС на етапах лікування в групах обстежених хворих. Незважаючи на те, що на початку дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем АТ, на етапах 1–3 міс лікування пацієнти з ІХС мали статистично значуще менші рівні офісного САТ і ДАТ, ніж пацієнти без ІХС. Проте, ця

різниця не збереглася на етапах 6 та 12 міс лікування – наприкінці спостереження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем досягнутого офісного АТ. В обох групах усі пацієнти досягли цільового рівня офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.). При цьому індапамід додатково призначали статистично значуще ($P < 0,005$) більшій кількості пацієнтів без ІХС – 18 (60 %) проти 7 (23,3 %), а β -адреноблокатори, навпаки, як і слід було очікувати, пацієнтам з ІХС – 29 (96,7 %) проти 1 (3,3 %) ($P < 0,001$).

ЧСС на всіх етапах спостереження була статистично значуще меншою у групі хворих на АГ з ІХС, що пояснюється призначенням β -адреноблокаторів майже всім учасникам цієї групи.

Динаміка показників ДМАТ представлена в табл. 2. Групи пацієнтів на початку дослідження статистично значуще відрізнялися лише за величинами денної ЧСС та варіабельності денного й нічного САТ і ДАТ: відповідно ЧСС була меншою, а варіабельність – більшою у хворих з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще зниження рівнів САТ і ДАТ за добу, день та ніч (рис. 2). При цьому в першій групі ступінь зниження добового, денного та ніч-

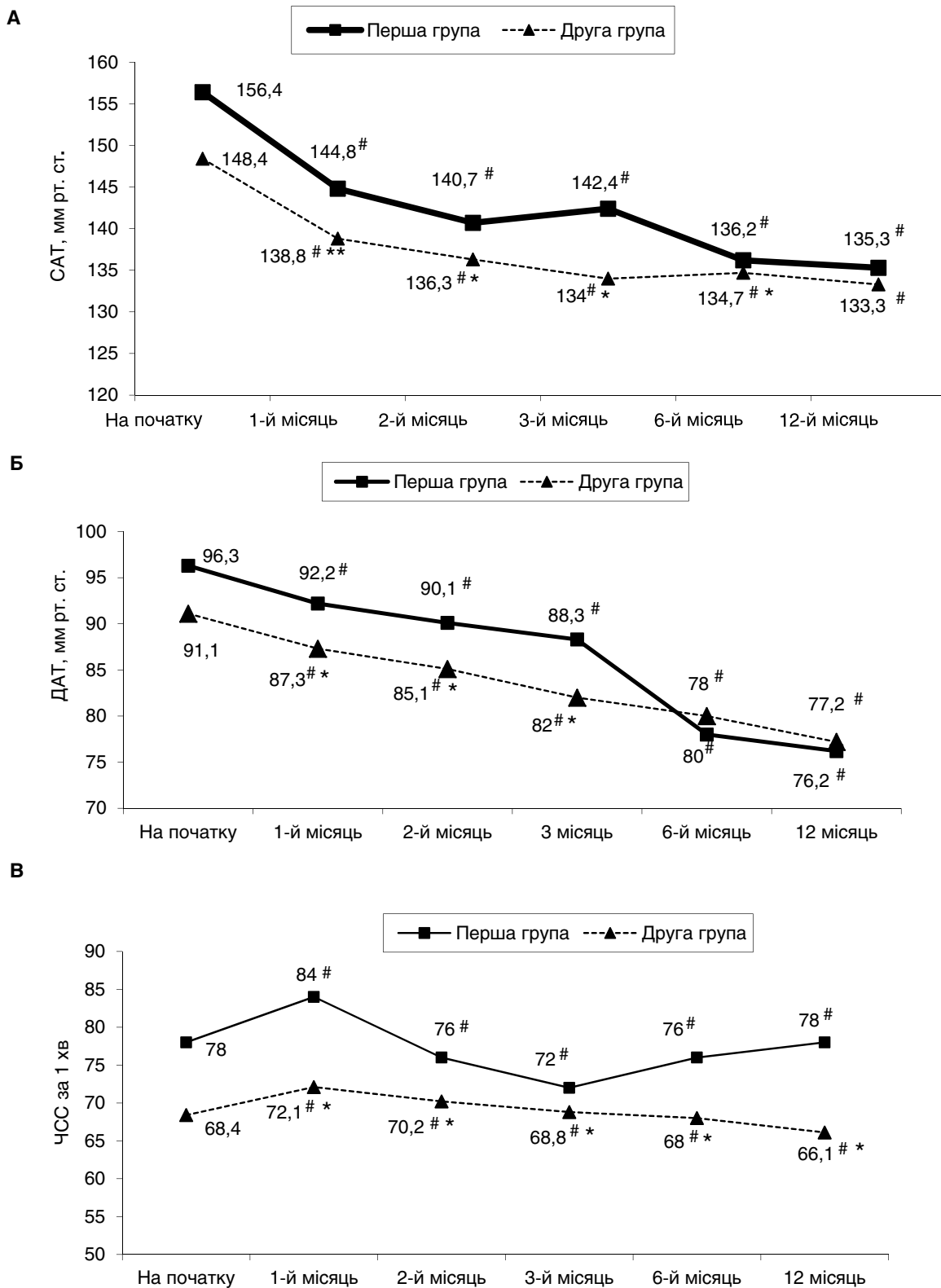


Рис. 1. Динаміка рівнів офісного систолічного (А) та діастолічного (Б) артеріального тиску і частоти скорочень серця (В) на тлі призначеної терапії. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: [#] – на початку дослідження ($P < 0,05$); * – у хворих першої групи ($P < 0,05$).

ного САТ був статистично значуще більшим, а ступінь зниження добового, денного та нічного ДАТ – статистично значуще меншим, ніж у другій групі ($P < 0,001$ для всіх порівнянь). Цільового середньодобового АТ досягнуто у 29 (98,7 %) пацієнтів першої групи та у 28 (93,3 %) – другої. Наприкінці дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем досягнутих добових, денних та нічних показників САТ і ДАТ.

Таким чином, терапія на основі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну була більш ефективною щодо зниження САТ у пацієнтів без ІХС та щодо зниження ДАТ у хворих з ІХС.

ЧСС статистично значуще не змінилася в жодній із груп. При цьому денна ЧСС і на початку, і в кінці дослідження була статистично значуще меншою в пацієнтів з ІХС.

Варіабельність денного САТ/ДАТ та нічного САТ статистично значуще зменшилася на тлі ліку-

вання в обох групах. Окрім того, в другій групі статистично значуще зменшилася варіабельність нічного ДАТ. Проте вона залишалася статистично значуще більшою, ніж у групі без ІХС.

На початку дослідження 50 та 53,3 % пацієнтів характеризувалися як non-dipper відповідно в першій та другій групі (різниця статистично не значуща). Під впливом призначеної терапії спостерігали статистично значуще зниження кількості таких пацієнтів до 23,3 % та підвищення середнього рівня ДІ для САТ з $(10,6 \pm 0,8)$ до $(17,8 \pm 1,9)$ % ($P < 0,005$) у першій, але не в другій групі.

На початку дослідження в групі з ІХС частка пацієнтів з величиною ранкового підйому більше 55 мм рт. ст. була статистично значуще ($P < 0,05$) більшою (83,3 %), ніж у пацієнтів без ІХС (60 %). Середня величина ранкового підйому САТ статистично значуще зменшилася під впливом

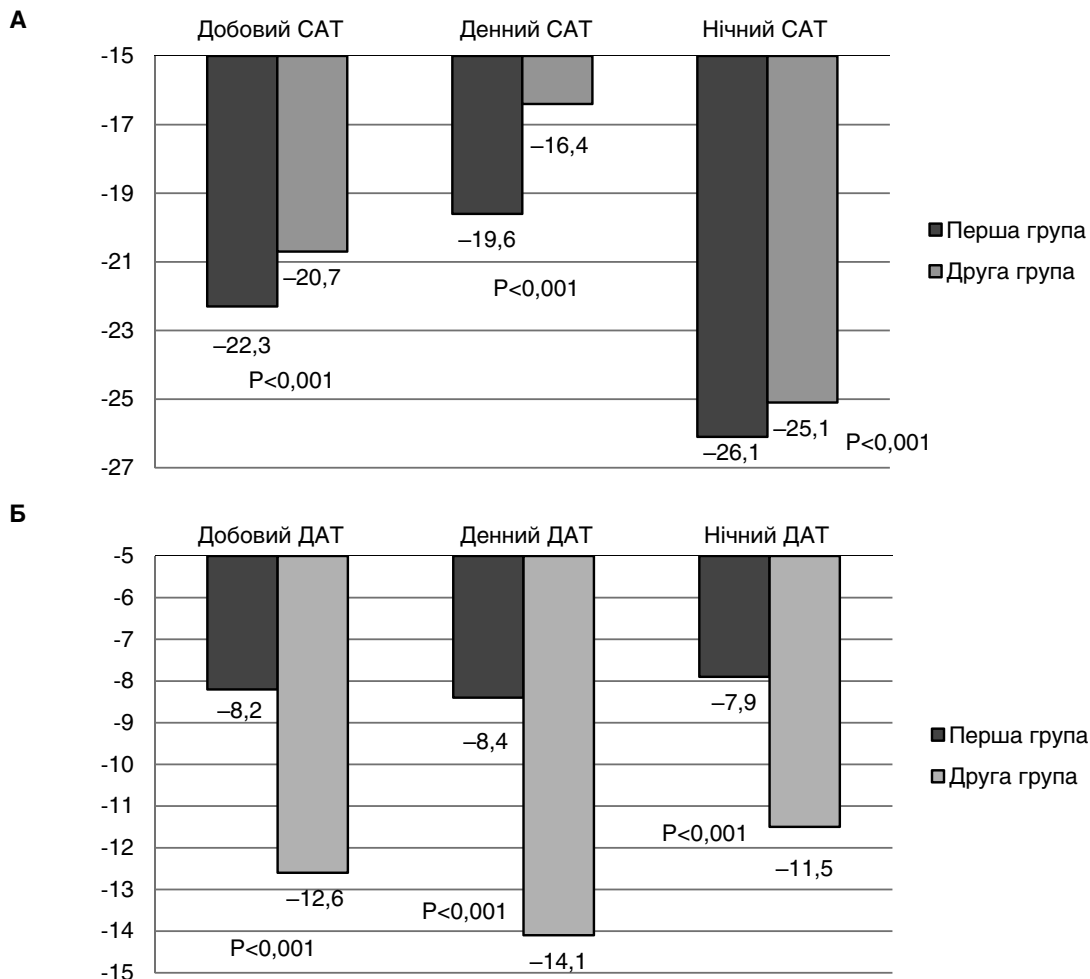


Рис. 2. Динаміка рівнів добового, денного та нічного САТ (А) і ДАТ (Б) на тлі призначеного лікування в обстежених групах.

терапії в обох групах, але в кінці дослідження частка пацієнтів з ІХС та з підвищеною величиною ранкового підйому залишалася статистично значуще більшою, ніж у першій групі.

На рис. 3 представлено динаміку рівня ЦСАТ та $Alx75$ в обох групах. На початку дослідження групи не відрізнялися за рівнем ЦСАТ. Під впливом лікування ЦСАТ знизився статистично значуще та однаковою мірою незалежно від наявності ІХС. За початковою величиною показника $Alx75$ групи статистично значуще не відрізнялися. На тлі призначеної терапії спостерігали статистично значуще зменшення $Alx75$ в обох групах, проте в другій групі це зменшення було статистично значуще меншим, ніж у першій.

Динаміка показників, що характеризують ураження органів-мішеней, представлена в табл. 3. На початку дослідження групи статис-

тично значуще відрізнялися за ступенем ураження деяких органів-мішеней. Так, у другій групі більш вираженими були ураження сонних артерій, гіпертрофія та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя (ЛП). Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчу ШКФ, ніж пацієнти без ІХС, – $(87,9 \pm 8,7)$ проти $(65,2 \pm 10,1)$ мл/(хв · 1,73 м²), але різниця не досягала статистичної значущості. Частково це могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. ТКІМ_{макс.} також зменшилася в обох групах, але статистично значущих змін досягли лише в пацієнтів з ІХС.

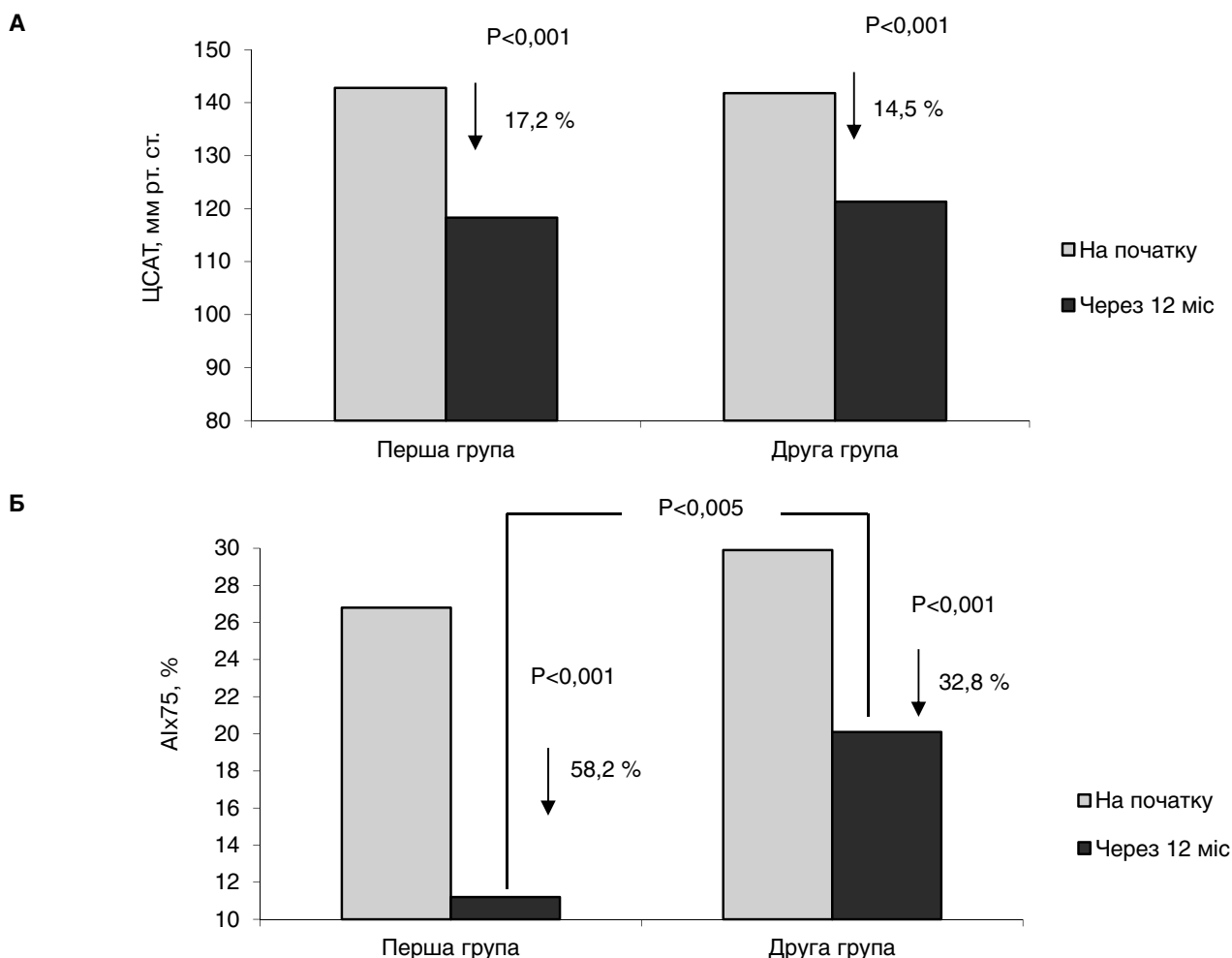


Рис. 3. Динаміка рівня центрального САТ (А) та величини індексу аугментації $Alx75$ (Б) в обстежених групах.

Таблиця 3
Динаміка показників ураження органів-мішеней, що вивчалися, на тлі лікування

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
ШППХе, м/с	11,9±0,7	9,4±0,8°	13,9±0,8	9,5±0,7°°
ШППХм, м/с	10,9±0,9	10,4±0,8	11,1±0,7	10,3±0,9
Гомілково-плечовий індекс	1,00±0,05	1,10±0,08	0,90±0,05	1,00±0,08
ТКІМмакс., мм	1,10±0,03	1,00±0,04	1,30±0,02***	1,20±0,03***°
Альбумінурія, мг/добу	53,3±5,6	15,8±3,2°°°	72,5±7,6	14,8±3,1
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	87,9±8,7	83,6±9,1	65,2±10,1	68,6±7,1
ІММЛШ, г/м ²	108,8±5,5	88,3±5,3°°	125,9±5,5*	108,3±6,3***°
Е/А	0,93±0,06	1,30±0,08°°°	0,73±0,05**	1,20±0,08°°°
Е/Е'	9,9±0,2	7,6±0,5°°°	15,9±0,2***	7,3±0,4°°°
Індекс тривалості Корнела, мм · мс	2440,1±67,9	1987,2±66,8°°°	2948,4±77,2***	2687,2±56,8***°°
Розмір ЛП, мм	41,1±0,2	38,1±0,3°°°	42,5±0,5**	41,1±0,4***°°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на початку дослідження: ° – $P < 0,05$; °° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$.

Середня ТКІМ статистично значуще не змінилася в жодній із груп.

Ступінь зниження ШППХе був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій: (2,5±0,2) проти (4,4±0,5) м/с. За ступенем зменшення ІММЛШ групи статистично значуще не відрізнялися, але поліпшення діастолічної функції ЛШ (збільшення відношення Е/А та зменшення відношення Е/Е') у групі хворих з ІХС було більш значимим – відповідно на 64,4 та 54,1 % проти 39,8 та 23,2 % ($P < 0,05$ для обох показників).

Функція нирок, яку оцінювали за ШКФ, статистично значуще не змінилася, але, як вказувалося вище, значно зменшилася протеїнурія. Кількість пацієнтів, які на початку дослідження мали рівень альбуміну в добовій сечі понад норму (для чоловіків – більше 20 мг/добу, для жінок – більше 30 мг/добу), статистично значуще ($P < 0,05$) зменшилася з 12 (40 %) до 5 (16,7 %) у першій групі та з 18 (60 %) до 10 (33,3 %) – у другій. Отже, як і на початку дослідження, в кінці спостереження пацієнти з ІХС мали статистично значуще більшу частку пацієнтів з альбумінурією.

Таким чином, лікування на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну було ефективним щодо зменшення ураження органів-мішеней незалежно від наявності в пацієнтів ІХС.

Порівняння динаміки біохімічних показників. На початку дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за більшістю біохімічних показників, які ми вивчали. Лише рівень загального холестерину був більшим у групі хво-

рих без ІХС ($P < 0,05$), що вірогідно пов'язано з тим, що більшість пацієнтів цієї групи з дисліпидемією до залучення в дослідження не приймали статинів, на відміну від другої групи, в якій більшість пацієнтів, навпаки, застосовували препарати цієї групи.

Ми не спостерігали на тлі терапії статистично значущої зміни жодного з показників, які контролювалися в наших пацієнтів (табл. 4), окрім статистично значущого зменшення рівня загального холестерину та тригліцеридів, що скоріше за все було обумовлено застосуванням статинів. При цьому частка хворих, які приймали статини, була статистично значуще меншою серед пацієнтів першої групи – 63,3 проти 100 % ($P < 0,001$).

Оцінка безпечності. Загалом у дослідженні було залучено 34 пацієнти в першу групу та 31 – у другу. Серед пацієнтів без ІХС у одного пацієнта виник кашель, що призвело до вилучення його з дослідження. Три пацієнти не прийшли на повторне обстеження через місяць і тому були вилучені з дослідження як такі, що відкликали свою інформовану згоду. Серед пацієнтів з ІХС у одного пацієнта виник кашель, що призвело до вилучення його з дослідження. На їхнє місце було взято інших пацієнтів, які відповідали критеріям залучення і не мали критеріїв вилучення. На тлі лікування в однієї пацієнтки першої групи та у двох пацієнтів другої групи виникли периферичні набряки, але це не призвело до припинення їх участі в дослідженні. Таким чином, серед хворих, які приймали фіксовану комбіна-

Таблиця 4

Динаміка біохімічних показників на тлі лікування

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
Калій, ммоль/л	4,9±0,4	5,0±0,3	4,4±0,4	4,9±0,4
Натрій, ммоль/л	110,9±8,9	108,4±5,8	111,9±6,7	110,4±7,8
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,5	5,5±0,8	6,1±0,4	5,6±0,5
Білірубін, мкмоль/л	18,1±1,2	17,7±1,4	19,8±1,7	17,7±1,9
АЛТ, од./л	23,3±1,6	24,8±1,2	27,3±1,8	30,8±1,5
АСТ, од./л	27,9±2,7	23,6±3,1	18,9±2,2	23,6±3,1
Сечова кислота, мкмоль/л	398,8±9,5	400,1±8,5	400,8±8,6	395,1±9,4
Загальний холестерин, ммоль/л	6,9±0,6	4,7±0,8°	5,4±0,4*	4,1±0,2°
Тригліцериди, ммоль/л	2,6±0,3	1,6±0,3°	2,9±0,3	1,7±0,3°

Примітка. Різниця показників статистично значуща: * – порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження ($P<0,05$); ° – порівняно з такими на початку дослідження ($P<0,05$).

цію периндоприлу й амлодипіну та закінчили участь у дослідженні згідно з протоколом, побічні явища зареєстровано у 2 (6,5 %) у першій групі та у 3 (10 %) – у другій групі (різниця між групами статистично незначуща).

Як вказувалося у попередніх статтях [3, 4], на тлі лікування спостерігали зменшення кількості пацієнтів з такими скаргами, як головний біль, запаморочення та біль у ділянці серця, в обох групах. При цьому групи статистично значуще не відрізнялися за динамікою скарг. Окрім того, серед пацієнтів з ІХС, які мали стенокардію на початку дослідження, значно зменшилася кількість нападів стенокардії за тиждень – з $2,5\pm0,4$ до $1,2\pm0,2$ ($P<0,01$).

Обговорення

На початку дослідження групи пацієнтів, залучених у дослідження, були зіставними за більшістю основних клініко-демографічних показників, зокрема за рівнем офісного, середньодобового та центрального АТ. Проте, пацієнти з ІХС мали статистично значуще більшу варіабельність денного та нічного САТ і більшу величину ранкового підйому САТ. За даними деяких досліджень, варіабельність АТ асоціюється з більшим ураженням органів-мішеней, незалежно від рівня АТ [39]. Її навіть називають додатковим маркером серцево-судинного ризику. С.У. Miao і D.E. Su в експерименті продемонстрували, що хронічно підвищена варіабельність АТ у синоаортально денервованих щурів призводить до виникнення більш вираженої гіпертрофії міокарда та стінок судин [30]. Це відбувається за рахунок збільшення вмісту колагену, зменшення

вмісту еластину, стимуляції росту гладеньком'язових клітин, виникнення некрозу кардіоміоцитів, мононуклеарної інфільтрації, звуження просвіту вільцевих судин. Посилення гіпертрофії кардіоміоцитів відбувається, частково, і за рахунок збільшення навантаження на тлі зменшення еластичності аорти [15, 31, 53]. Окрім того, варіабельність АТ асоціюється з більшим гломерулярним ураженням [31].

У табл. 5 представлено основні дослідження, які демонструють негативний зв'язок варіабельності АТ із ураженням органів-мішеней у пацієнтів з АГ. Так, у дослідженні G. Parati та співавторів уперше продемонстровано існування незалежного зв'язку між середньодобовим АТ та середньодобовою варіабельністю, з одного боку, і поширеністю та ступенем ураження органів-мішеней при АГ – з другого боку [40]. В іншому дослідженні прогностичне значення короткострокової варіабельності АТ визначалося у 73 пацієнтів з АГ з використанням внутрішньоартеріального вимірювання АТ. Після 7 років спостереження виявилось, що варіабельність асоціюється із серцево-судинними ускладненнями та, особливо, з гіпертрофією ЛШ [17]. У Європейському дослідженні ELSA TKIM була статистично значуще пов'язана із середньодобовою варіабельністю АТ [27]. R. Sega та співавтори в дослідженні PAMELA продемонстрували існування залежності між варіабельністю АТ та гіпертрофією ЛШ у пацієнтів з АГ, які не приймали препарати [49]. В іншому трирічному спостереженні виявлено, що варіабельність АТ – це сильний та незалежний від інших чинників ризику предиктор раннього атеросклерозу сонних артерій у загальній популяції [46]. Серед паціє-

Таблиця 5

Дослідження з вивчення впливу варіабельності АТ на ураження органів-мішеней та серцево-судинні події

Дослідження	Популяція пацієнтів	Варіабельність	Вплив
G. Parati та співавт. [40]	Госпіталізовані пацієнти з есенціальною АГ	24-годинна	Підвищення частоти та ступеня ураження органів мішеней
P. Palatini та співавт. [38]	Пацієнти з АГ	Денна ВСАТ	Вищий ступінь ураження сітківки
G. Mancía та співавт. [27]	Пацієнти з АГ	24-годинна	Збільшення ТКІМ
R. Sega та співавт. [49]	Загальна популяція	Загальна	Більший ІММЛШ
D. Sander та співавт. [46]	Загальна популяція	Денна	Прогресування збільшення ТКІМ
C.J. McMullan та співавт. [29]	Пацієнти з хронічним ураженням нирок	ВСАТ	Підвищення загальної та серцево-судинної смертності
T. Kawai та співавт. [23]	Пацієнти з АГ	Денна ВСАТ Нічна ВСАТ	Підвищення опору ниркових судин Збільшення ТКІМ
S. Iwata та співавт. [20]	Пацієнти з АГ	Нічна ВСАТ	Атеросклеротичні бляшки
G. Schillaci та співавт. [47]	Пацієнти з АГ	24-годинна	Підвищена жорсткість аорти
S. Cay та співавт. [11]	Пацієнти з нормальним АТ	Добова ВСАТ і ВДАТ	Високий ризик рестенозів після ПКВ
A. Schutte та співавт. [48]	Африканці з нормальним АТ	24-годинна	Більший ступінь гіпертрофії ЛШ
M. Ozawa та співавт. [37]	Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу	Нічна ВСАТ і ВДАТ	Підвищена частота серцево-судинних захворювань
K. Sakakura та співавт. [45]	Пацієнти похилого віку	Денна ВСАТ	Когнітивна дисфункція, зниження якості життя

Примітка. ПКВ – перкутанні коронарні втручання.

ентів з хронічним ураженням нирок у 2,82 та 4,9 разу вища загальна та серцево-судинна смертність при високій варіабельності САТ [29]. В інших спостереженнях висока варіабельність АТ асоціювалася зі зниженням пружно-еластичних властивостей артерій [18, 19], з наявністю атеросклеротичних бляшок та збільшенням ниркового судинного опору [23].

Дані щодо зв'язку варіабельності АТ із рестенозами після перкутанних коронарних втручань [11] та із ризиком коронарного ураження при цукровому діабеті [37] свідчать, що, можливо, саме підвищена варіабельність АТ є одним із патогенетичних чинників виникнення (або прогресування) ІХС. Окрім того, варіабельність може асоціюватися також із частотою виникнення інсульту та інфаркту міокарда [12, 44]. Тому важливим стає пошук оптимальної терапії, яка б знижувала варіабельність АТ.

На теперішній час існують вагомі докази того, що найбільш ефективні препарати, які знижують варіабельність АТ, – це діуретики й антагоністи кальцію, особливо амлодипін [42, 54, 58]. Окрім того, комбінація амлодипіну та периндоприлу в дослідженні ASCOT також продемонструвала властивість зниження варіабельності офісного АТ (рис. 4), що асоціювалося зі зменшенням імовірності виникнення несприятливих подій [43]. Наше дослідження підтвердило ефек-

тивність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну щодо зниження початково підвищених середньої денної та нічної варіабельності АТ до нормальних величин як у пацієнтів без ІХС, так і з ІХС.

За даними ДМАТ, на тлі призначеного лікування ступінь зниження середньодобового, денного та нічного САТ був більшим у хворих без ІХС, а відповідних показників ДАТ – у пацієнтів з ІХС, що пояснюється, можливо, тим, що саме початковий рівень САТ був дещо вищим у групі без ІХС, а початковий рівень ДАТ – у групі з ІХС. Адже відомо: що вищим є початковий АТ, то більшим може бути ступінь його зниження.

У нашому дослідженні хворі з ІХС та без ІХС не відрізнялися за початковими показниками ЦСАТ та Alx75, проте в подальшому хоча і на тлі призначеної терапії спостерігали статистично значуще зменшення ЦСАТ та Alx75 в обох групах, однак у другій групі ступінь зменшення Alx75 був статистично значуще меншим, ніж у першій групі. Можливим поясненням цього є те, що в групі пацієнтів з ІХС ЧСС була статистично значуще меншою, ніж у групі хворих без ІХС, адже вони майже всі приймали β-адреноблокатори. У дослідженні ASCOT виявлено, що рівень ЦСАТ на тлі лікування пов'язаний із ЧСС – що меншою була ЧСС, то більшим був ЦСАТ. І це стало одним із пояснень чому β-адреноблокатори менше

знижують ЦСАТ, адже вони більше зменшують ЧСС. Зменшення ЧСС, згідно з дослідженням ASCOT, на 10 за 1 хв забезпечує підвищення ЦСАТ на 3 мм рт. ст. та АІх на 2,5 % [56]. Це зумовлено трьома основними чинниками. По-перше, зменшення ЧСС призводить до подовження систоли, відбита пульсова хвиля повертається у систолу, додається до прямої хвилі і збільшує ЦСАТ. По-друге, β -адреноблокатори можуть викликати периферичний вазоспазм і тим самим зміщувати точку відбиття пульсової хвилі більш проксимально, сприяючи більш ранньому поверненню пульсової хвилі. Окрім того, підвищення резистивності судин збільшує амплітуду пульсової хвилі. По-третє, згідно із законом Пуазеля, $AT = \text{серцевий викид} \times \text{периферичний опір}$, де $\text{серцевий викид} = \text{ударний об'єм} \times \text{ЧСС}$.

Коли ЧСС знижується під впливом терапії, середній АТ підтримується за рахунок збільшення ударного об'єму. Цей феномен часто спостерігається у пацієнтів з повною атріовентрикулярною блокадою. У молодших пацієнтів з еластичними емкісними судинами підвищення ударного об'єму не спричиняє суттєвого збільшення АТ, адже емкісні судини здатні значно розтягуватися та, окрім того, периферичні судини дилатуються, зменшуючи опір та знижуючи АТ. В осіб старшого віку та тих, хто страждає на АГ або атеросклероз, зменшення ЧСС також призводить до збільшення ударного об'єму, але воно не компенсується розтягуванням емкісних судин (через вікові та

патологічні зміни у стінках), що призводить до збільшення ЦСАТ та ПАТ. Іншими словами, з цього випливає, що будь-який препарат, який зменшує ЧСС, може бути менш ефективним щодо зниження центрального АТ. Проте є дані що β -адреноблокатори з властивостями вазодилататора ефективніші щодо зниження ЦСАТ, ніж представники цієї ж групи, але без зазначених властивостей [9, 10]. Окрім того, в дослідженні Y. Matsui та співавторів під впливом лікування комбінацією олмесартану та азелнідипіну відзначено більш виражене зниження ЦСАТ при більшому зниженні ЧСС порівняно з комбінацією олмесартану й гідрохлоротіазиду [28]. Автори пояснювали це більш вираженим позитивним впливом першої комбінації на периферичний опір та ШППХ. Тобто, можливо, існують додаткові позитивні ефекти антигіпертензивних препаратів (вплив на еластичні властивості емкісних судин та функцію ендотелію, зменшення периферичного вазоспазму), які нівелюють ефект зменшення ЧСС.

Як показало наше дослідження, хворі з АГ та ІХС мали більш виражені ураження сонних артерій, гіпертрофію та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру ЛП. Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчий рівень ШКФ, ніж пацієнти без ІХС, що, частково, могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС. Виявлені відмінності підтверджуються результатами спостереження О.Е. Шевелева, в якому також пацієнти з ІХС та АГ, на відміну від хворих

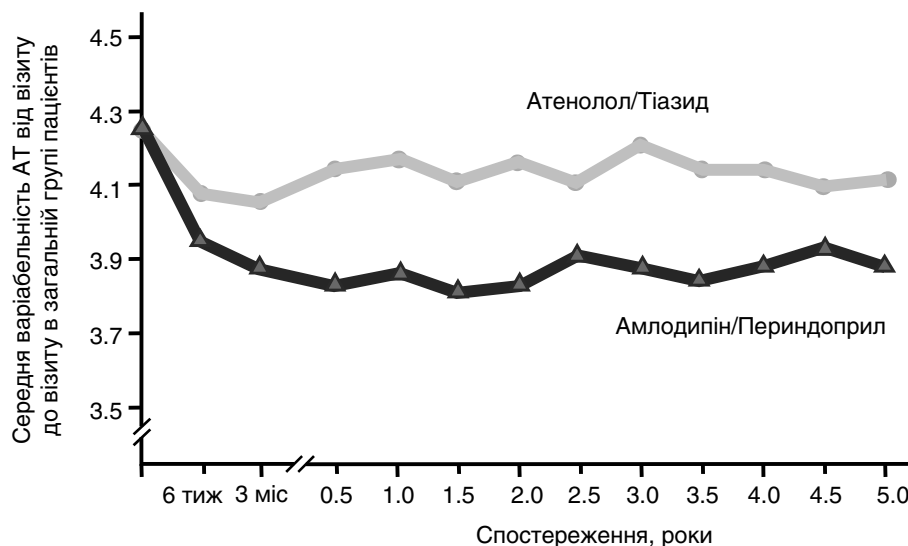


Рис. 4. Комбінація амлодипіну та периндоприлу краще за комбінацію атенололу та тіазиду знижувала варіабельність АТ у дослідженні ASCOT (за P.M. Rothwell та співавторами, 2009).

на АГ без ІХС, мали статистично значуще більшу гіпертрофію ЛШ та зміни ТКІМ [5]. Проте в дослідженні О.Е. Шевелева, на відміну від нашого, не проводили аналіз динаміки ураження органів-мішеней на тлі терапії.

На тлі лікування в обох групах ми виявили статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. ТКІМ також зменшилася в обох групах, але статистично значущих змін зазнала лише величина ТКІМ_{макс.} у пацієнтів з ІХС. ШППХе статистично значуще знизилася в обох групах, але ступінь її зниження був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій. Можливо, що на більш позитивні зміни ТКІМ_{макс.} та ШППХе вплинуло те, що всі пацієнти з ІХС приймали статини, на відміну від першої групи, де тільки 63,3 % хворих отримували ліпідознижувальну терапію. А статини як раз і є тими препаратами, які можуть викликати зворотний розвиток атеросклеротичного ураження і підсилювати позитивний вплив фіксованої комбінації на судини [21, 25, 35, 50]. Так, у дослідженні ASCOT спостерігали статистично значущу різницю щодо частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту між підгрупами пацієнтів, що отримували аторвастатин та амлодипін (+ периндоприл) або тільки амлодипін (+ периндоприл) [50]. Автори пояснювали це синергізмом дії амлодипіну (відновлення судинного тону, поліпшення функції ендотелію, зменшення міграції гладеньком'язових клітин), периндоприлу (зменшення оксидативного стресу на ендотелій, поліпшення функції ендотелію, зменшення агрегації тромбоцитів, вазодилатація, зниження рівня біомаркерів атеросклеротичних ускладнень (D-димера, фактора некрозу пухлини α), зменшення апоптозу) та аторвастатину [34, 41]. Вважається, що регрес ТКІМ при застосуванні статинів частіше відбувається за рахунок зменшення товщини інтими, а при застосуванні вазодилаторів – за рахунок зменшення товщини медії.

За даними літератури, існує не так багато праць, в яких застосування лише однієї антигіпертензивної терапії приводило до зменшення ТКІМ. У дослідженні CAMELOT більш жорсткий контроль АТ (менше 120/80 мм рт. ст.) забезпечував зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки [51]. У дослідженні В. Ariff та співавторів і атенолол, і кандесартан забезпечували знижен-

ня ТКІМ, але при застосуванні кандесартану воно було більшим [7]. Спостереження LIFE показало більший ступінь зниження ТКІМ при застосуванні лосартану, ніж атенололу [36]. Проте в інших подібних дослідженнях спостерігали лише сповільнення збільшення ТКІМ на тлі певної терапії. Так, у дослідженні ELSA ТКІМ збільшувалася в обох групах, але в групі прийому лацидипіну ТКІМ наприкінці дослідження була статистично значуще меншою, ніж у групі атенололу [57]. Причому цей позитивний ефект антагоністу кальцію не вплинув на прогноз – групи не відрізнялися за частотою виникнення несприятливих подій. У спостереженні О. Klause та співавторів олмесартан мав такий же вплив на ТКІМ, як і атенолол, проте об'єм атеросклеротичної бляшки знижувався більшою мірою саме при застосуванні блокатора ренін-ангіотензинової системи [24]. Водночас більшість досліджень із застосуванням статинів свідчать про їх можливість спричиняти регрес атеросклеротичного ураження. При цьому зміни краще виявляються за допомогою не ультразвукового дослідження, а магнітно-резонансної візуалізації [32].

За ступенем зменшення ІММЛШ групи статистично значуще не відрізнялися, але поліпшення діастолічної функції ЛШ (збільшення відношення Е/А та зменшення відношення Е/Е') у групі хворих на ІХС було більш значимим. Частково це могло бути пов'язано з більшим ступенем позитивних змін показників, що характеризують еластичність властивостей артерій саме у хворих на ІХС, адже відомо, що діастолічна функція ЛШ незалежно корелює із ШППХ і є однією із патогенетичних причин виявлення порушення діастолічної функції ЛШ, навіть ще до появи його гіпертрофії [13, 33]. Іншою причиною більш вираженої динаміки показників діастолічної функції ЛШ у групі пацієнтів з ІХС є те, що на початку дослідження саме ці показники були статистично значуще гіршими від таких у хворих без ІХС. А, як відомо, що більші початкові порушення, то значнішою може бути динаміка їх змін.

Результати нашого дослідження щодо змін показника Е/Е' відрізняються від результатів піддослідження дослідження ASCOT [8]. Показано, що на двох етапах спостереження на тлі терапії і амлодипіном та периндоприлом, і атенололом та тіазидом відбувалося майже однакове зменшення ІММЛШ. Показник Е/Е' статистично значуще не змінився в групі застосування антагоніста кальцію, та спостерігалось статистично зна-

чуще його збільшення у групі β -адреноблокатора. В нашому ж дослідженні показник E/E' статистично значуще зменшився на тлі комбінації периндоприлу й амлодипіну. Можливо, це було пов'язано з дизайном дослідження. Адже ми спостерігали хворих до та через рік лікування. У вказаному піддослідженні ASCOT обстеження проводили в середньому через 1,5 року прийому терапії (фаза 1) та через 2 роки після першого обстеження (фаза 2). Тому неможливо чітко прослідкувати, чи змінювався показник E/E' , можна тільки стверджувати, що через 3,5 року він залишився незмінним на тлі терапії амлодипіном та периндоприлом, а на тлі терапії атенололом та тіазидом діастолічна функція ЛШ погіршилася.

Таким чином, призначена терапія на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну ефективно та безпечно знижувала АТ незалежно від наявності ІХС, забезпечуючи всебічний його контроль (і офісного, і середньодобового, і центрального), що обумовлює доцільність введення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну до схем лікування пацієнтів як з ІХС, так і без ІХС. Ефективне зниження АТ приводило в обох групах до статистично значущого зменшення ураження органів-мішеней, але ступінь змін показників ураження органів-мішеней був дещо різним залежно від наявності ІХС.

Обмеження дослідження

Дослідження мало певні обмеження. По-перше, воно було одноцентровим та охоплювало невелику кількість пацієнтів. Проте статистичні методи обробки результатів були валідними для цієї кількості пацієнтів. По-друге, дослідження не було сліпим щодо прийому препарату. Але участь усіх фахівців, які проводили інструментальні дослідження, обмежувалася тільки виконанням конкретного дослідження, і вони не були прямо зацікавлені в позитивних результатах і не займалися призначенням антигіпертензивної терапії. По-третє, не було групи порівняльної терапії. Можливо, що призначення іншої терапії також би приводило до регресу ураження органів-мішеней та забезпечувало б якісний контроль АТ. Але дослідження EPNES мало за мету не лише оцінити ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, а порівняти, як відбувається регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІХС та без ІХС. Для цього пацієнти мали отримувати відносно схожу

антигіпертензивну терапію. Такою терапією стало застосування фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, яка показана хворим як з АГ, так і з ІХС [1]. По-четверте, протягом року пацієнти додатково лікувалися статинами, які, з одного боку, могли вплинути на показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, з другого боку, могли підсилювати дію антигіпертензивних препаратів, зокрема й щодо зниження АТ.

Висновки

1. Призначена терапія на основі оригінальної комбінації периндоприлу й амлодипіну незалежно від наявності або відсутності ішемічної хвороби серця ефективно (до цільових рівнів) та безпечно знижувала офісний, середньодобовий, денний, нічний та центральний артеріальний тиск. При цьому статистично значуще зменшувалися початково підвищені денна та нічна варіабельність артеріального тиску, величина ранкового підйому систолічного артеріального тиску та частка пацієнтів з добовим профілем артеріального тиску типу non-dipper, але ці показники залишалися статистично значуще більшими в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на всіх етапах лікування.

2. У нашому дослідженні хворі з ішемічною хворобою серця та без неї не відрізнялися за початковою величиною індексу аугментації, стандартизованого до частоти скорочень серця 75 за 1 хв, і на тлі призначеної терапії спостерігалося статистично значуще зменшення цього показника в обох групах, проте у хворих з ішемічною хворобою серця це зменшення індексу аугментації було статистично значуще меншим, ніж у групі без ішемічної хвороби серця, що, можливо, було пов'язано з більш частим (96 %) застосуванням β -адреноблокаторів у цій групі.

3. Ефективне щодо зниження артеріального тиску лікування на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну приводило в обох групах до статистично значущого зменшення ураження органів-мішеней: в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії лівого шлуночка та розміру лівого передсердя.

4. Ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу був

статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у хворих без ішемічної хвороби серця, ніж у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, – $(2,5 \pm 0,2)$ проти $(4,4 \pm 0,5)$ м/с. Окрім того, незважаючи на однаковий ступінь зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка, поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка (збільшення відношення E/A та зменшення E/E') було більш значимим у хворих з ішемічною хворобою серця – відповідно на 64,4 та 54,1 % проти 39,8 та 23,2 % ($P < 0,05$ для обох показників). Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

5. Терапія на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну не призводила до статистично значущих змін біохімічних показників та добре переносилася хворими: побічні явища зареєстровані у 2 (6,5 %) осіб без ішемічної хвороби серця та у 3 (10 %) пацієнтів з ішемічною хворобою серця (різниця між групами статистично не значуща). Групи статистично значуще не відрізнялися за динамікою скарг, і серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які мали стенокардію на початку дослідження, значно зменшилася кількість нападів стенокардії за тиждень – з $2,5 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,2$ ($P < 0,01$).

Спеціальна подяка та конфлікт інтересів

Проведення дослідження стало можливим завдяки освітньому гранту, наданому компанією «Серв'є» Україна (Франція). Автори статті не отримували грошової винагороди при проведенні цього дослідження. Г.Р. та Ю.С. отримували грошові винагороди від компанії «Серв'є» Україна (Франція) за проведення освітніх лекцій для лікарів.

Література

1. Комpendіум. Лікарські засоби / Під ред. В.М. Коваленка, А.П. Вікторова. – Моріон: К., 2010. – С. 219.
2. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. – К., 2011. – 49 с.
3. Радченко Г., Муштенко Л.О., Торбас О.О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (первинні результати дослідження EPHEs) // Артер. гіпертензія. – 2015. – № 4. – С. 27–41.
4. Радченко Г., Муштенко Л.О., Торбас О.О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (результати дослідження EPHEs) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2. – С. 77–92.
5. Шевелева О.Е. Поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС, проживающих в среднем Приобье. – Автореф. дис. ...к. мед. н. – 21 с.
6. 2013 ESH/ESC 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) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
7. Ariff B., Zambanini A., Vamadeva S. et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2381–2384.
8. Barron A., Hughes A., Sharp A. et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve e/e' despite regression of left ventricular mass an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.
9. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
10. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1314–1322.
11. Cay S., Cagirci G., Demir A. et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis at percutaneous coronary intervention in normotensive patients // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. – P. 951–957.
12. Cuffe R.L., Rothwell P.M. Medium-term variability in systolic blood pressure is an independent predictor of stroke // Cerebrovasc. Dis. – 2005. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 51.
13. Daemen J. Diastolic dysfunction and arterial stiffness: the chicken or the egg? // Neth Heart J. – 2013. – Vol. 21 (5). – P. 219–221.
14. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
15. Flues K., Moraes-Silva I.C., Mostarda C. et al. Cardiac and Pulmonary arterial remodeling after sinoaortic denervation in normotensive rats // Autonomic. Neuroscience. – 2012. – Vol. 166. – P. 47–53.
16. Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
17. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11. – P. 1133–1137.
18. Fukui M., Ushigome E., Tanaka E. et al. Home blood pressure Variability on one occasion is a novel factor associated with Arterial stiffness in patients with type 2 diabetes // Hypertension. Research. – 2013. – Vol. 36. – P. 219–225.
19. Garcia-Garcia A., Garcia-Ortiz L., Recio-Rodriguez L. et al. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients // Blood. Pressure Monitoring. – 2013. – Vol. 18. – P. 101–106.
20. Iwata S., Jin Z., Schwartz E. et al. Relationship between ambulatory blood pressure and aortic arch atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 221. – P. 427–431.
21. Kamberi L.S., Bakalli A.B., Budima N.M. et al. Pleiotropic and lipid-lowering effects of statins in hypertension // Mater. Sociomed. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 84–86.
22. Kario K., Pickering T., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (10). – P. 1401–1416.
23. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function // Hypertension Research. – 2013. – Vol. 36. – P. 232–239.
24. Klause O., Stumpe K., Agabiti-Rosei E. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan

- atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*– 2007.– Vol. 1, N 2.– P. 97–106.
25. La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352 (14).– P. 1425–1435.
26. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150 (9).– P. 604–612.
27. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 1981–1989.
28. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension.*– 2009.– Vol. 54.– P. 716–723.
29. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.*– 2013.– Vol. 8.– P. 731–738.
30. Miao C.Y., Su D.E. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1865–1872.
31. Miao C.Y., Xie H., Zhan L., Su D. Blood Pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rat // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24.– P. 1125–1135.
32. Migrino R., Bowers M., Harmann L. et al. Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness // *J. Cardiovasc. Magnetic Resonance.*– 2011.– Vol. 13.– P. 37.
33. Mottram P.M., Haluska B.A., Leano R. et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease // *Heart.*– 2005.– Vol. 91 (12).– P. 1551–1556.
34. Munro E., Patel M., Chan P. et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis // *Eur. J. Clin. Invest.*– 1994.– Vol. 24.– P. 766–772.
35. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291 (9).– P. 1071–1080.
36. Olsen M., Wachtell K., Neland K. et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy // *Blood. Press.*– 2005.– Vol. 14.– P. 177–183.
37. Ozawa M., Tamura K., Okano Y. et al. Identification of an increased short-term blood pressure variability on ambulatory blood pressure monitoring as a coronary risk factor in diabetic Hypertensives // *Clin. Experimental. Hypertension.*– 2009.– Vol. 31.– P. 259–270.
38. Palatini P., Penzo M., Racioppa et al. A. Clinical relevance of night time blood pressure and of daytime blood pressure variability // *Arch. Intern. Medicine.*– 1992.– Vol. 152.– P. 1855–1860.
39. Parati G., Lantelme P. Blood pressure variability, target organ damage and cardiovascular event // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1725–1729.
40. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension // *J. Hypertens.*– 1987.– Vol. 5.– P. 93–98.
41. Preston Mason R., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic action // *Am. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 96 (Suppl.).– P. 11F–23F.
42. Rothwell P. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 938–948.
43. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet. Neurol.*– 2010.– Vol. 9 (5).– P. 469–480.
44. Rothwell P., Howard S., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 895–905.
45. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M. et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly // *Amer. J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 20.– P. 720–727.
46. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 1536–1541.
47. Schillaci G., Bilò G., Pucci G. et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: in dings from 2 large databases // *Hypertension.*– 2012.– Vol. 60.– P. 369–377.
48. Schutte A., Schutte R., Huisman H. et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: the SABPA Study // *Hypertension Research.*– 2011.– Vol. 34.– P. 1127–1134.
49. Sega R., Corrao G., Bombelli M. et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMEL Study // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 39.– P. 710–714.
50. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2982–2988.
51. Sipahi I., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48 (4).– P. 833–838.
52. Stein J., Korcarz C., Hurst R. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // *J. Am. Society Echoc.*– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111.
53. Su D.F., Miao C.Y. Blood pressure variability and organ damage // *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*– 2001.– Vol. 28.– P. 709–715.
54. Webb A., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 906–915.
55. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics.– N. Jersey: Humana Press.– 2001.– P. 308.
56. Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 705–713.
57. Zanchetti A., Gene Bond M., Hennig M. et al. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 2422–2427.
58. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability The NatriXil SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 58.– P. 155–160.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца и без нее (результаты исследования EPHES)

А.Д. Радченко¹, Л.А. Муштенко¹, Е.А. Торбас¹, С.Н. Кушнир¹, Е.А. Яринкина¹, С.В. Поташев², Ю.Н. Сиренко¹

¹ ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Цель исследования – сравнить эффективность фиксированной комбинации (ФК) периндоприла и амлодипина для снижения уровня артериального давления (АД) и динамики степени выраженности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией (АГ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без нее.

Материал и методы. В исследование EPHES включили 60 больных АГ старше 30 лет: первая группа – 30 пациентов без ИБС, вторая – 30 пациентов с ИБС. Срок наблюдения – 12 мес. Всем больным в день рандомизации назначали ФК периндоприла и амлодипина в начальной дозе 5/5 мг один раз в сутки. При необходимости (АД > 140/90 мм рт. ст.) дозы компонентов ФК увеличивали постепенно каждые 2 нед до 10/10 мг, а после 6 нед лечения добавляли индапамид в дозе 1,5 мг.

Результаты. Терапия на основе ФК периндоприла и амлодипина независимо от наличия или отсутствия ИБС эффективно (до целевых уровней) и безопасно снижала офисное, среднесуточное, дневное, ночное и центральное АД. Статистически значимо уменьшались изначально повышенные дневная и ночная вариабельность АД, величина утреннего подъема систолического (САД) АД и доля пациентов с суточным профилем АД non-dipper, однако эти показатели оставались статистически значимо большими у пациентов с ИБС на всех этапах лечения. Больные с ИБС и без ИБС не отличались по начальной величине индекса аугментации, стандартизованного по частоте сокращений сердца 75 в 1 мин, и на фоне назначенной терапии наблюдали статистически значимое уменьшение данного показателя в обеих группах, однако у пациентов с ИБС – статистически значимо меньшее, чем у больных без ИБС, что, вероятно, было связано с более частым применением β-адреноблокаторов. Эффективное по снижению АД лечение приводило в обеих группах к статистически значимому уменьшению поражения органов-мишеней – улучшению упруго-эластических свойств аорты и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению уровня альбуминурии, гипертрофии ЛЖ и размера левого предсердия. Степень снижения скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа была статистически значимо ($P < 0,005$) меньше у пациентов без ИБС, чем у лиц с ИБС. Кроме того, несмотря на одинаковую степень уменьшения индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение E/A и уменьшения E/E') в группе больных с ИБС было более значимым – соответственно на 64,4 и 54,1 % по сравнению с 39,8 и 23,2 % ($P < 0,05$ для обоих показателей). Максимальная толщина комплекса интима – медиа статистически значимо уменьшилась только у пациентов с ИБС. Терапия не приводила к статистически значимым изменениям биохимических показателей и хорошо переносилась больными: побочные явления зарегистрированы у 2 (6,5 %) лиц без ИБС и у 3 (10 %) – с ИБС.

Выводы. Лечение АГ на основе ФК периндоприла и амлодипина было эффективным для снижения АД и регресса поражения органов-мишеней независимо от наличия ИБС. Изменения показателей, характеризующих поражение органов-мишеней, несколько отличались у пациентов с ИБС и без ИБС, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, органы-мишени, фиксированная комбинация.

Influence of fixed dose combination perindopril/amlodipin on target organ damage in patients with and without ischemic heart disease (results of the EPHES study)

G.D. Radchenko¹, L.O. Mushtenko¹, O.O. Torbas¹, S.M. Kushnir¹, O.A. Yarynkina¹, S.V. Potashev², Yu.M. Sirenko¹

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare efficacy of the fixed-dose combination (FDC) perindopril/amlodipine regarding decrease of blood pressure (BP) and dynamics of target organ damage patterns in patients with arterial hypertension (AH) with and without ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. The data received from 60 patients (aged > 30 years) with AH were analyzed: 1st group included 30 patients without IHD, 2nd group – 30 patients with IHD. At randomization day all patients were administered FDC perindopril/amlodipine in daily baseline dose 5/5 mg with up-titration to 10/10 mg every two weeks. If target BP was not achieved (> 140/90 mm Hg) after 6 weeks, indapamide 1.5 mg was added. The study protocol included body mass index measurements, office and ambulatory BP measurements, pulse wave velocity (PWV) and central SBP evaluation, augmentation index adjusted to heart rate 75 (Aix75) evaluation, biochemical analysis, ECG, EchoCG with Doppler, ankle-brachial index, intima-media thickness. The follow-up period was 12 months.

Results. Therapy based on FDC perindopril/amlodipine was effective in BP lowering (office, ambulatory, aorta) in both groups. Day- and night-time BP variability, morning surge of SBP and non-dipper rate have been decreased in both groups. In patients with IHD these parameters remained significantly higher than in patients without IHD at all stages of observation. During treatment we noted significant decrease of Aix75 in both groups, but Aix75 lowering was less in 2nd group compared to the 1st group, that was explained by more frequent using of beta-blockers in patients with IHD. Being effective in BP decrease, FDC provided significant diminishing of target organ damage – improving of PWVe and diastolic left ventricular function, decreasing of albuminuria, left ventricular hypertrophy and left atrium size. Adverse events were registered in 2 (6.5 %) patients of the 1st group and in 3 (10 %) of the 2nd group. There were no differences in patient complaints, but in group of IHD we noted significant decrease of angina episodes rate – from 2.5 ± 0.4 till 1.2 ± 0.2 ($P < 0.01$) per week.

Conclusions. Treatment based on FDC perindopril/amlodipine was effective in BP decrease and in regression of target organ damage in both groups with and without IHD. Dynamics of target organ damage had some differences in groups, which should be taken into consideration during management of patients with and without IHD.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, target organs, fixed combination.