

УДК: 616.1: 616.45-001.1/3-08

И.В. Кухлічкіна
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Комбінована терапія саме інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту та блокатору рецепторів ангіотензину з діуретичними засобами добре сприймається хворими та призводить до нормалізації артеріального тиску протягом доби, покращує нейрогуморальну регуляцію серцево-судинної діяльності та сприяє нормалізації більшості біохімічних чинників, що мають безпосередній вплив на процеси ремоделювання міокарда і визначають загальний кардіо-васкулярний ризик. Підтвердженням цьому є покращення структурно-функціональних параметрів серця під впливом проведеного лікування.

Ключевые слова: гіпертонічна хвороба, добовий моніторинг артеріального тиску, структурно-функціональні показники міокарда, ліпідний спектр крові, фактор Віллербанда, мікроальбумінурія, ендотелін-1, еналаприл, лозартан, гідрохлортиазид.

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ре моделювання серця та вегетативного гомеостазу» (№ держреєстрації 0108U001233).

Враховуючи результати багатоцентрових, рандомізованих досліджень, можна вважати, що жоден з основних класів антигіпертензивних препаратів (АГП) не має суттєвих переваг в плані зниження артеріального тиску (АТ). Для сповільнення темпів прогресування ураження органів-мішеней і можливості регресу їх патологічних змін добре себе зарекомендували препарати, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи (РААС), а саме інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Вони доказали свою ефективність в плані зменшення виразності гіпертрофії лівого шлуночку (ГЛШ) та дії на її фіброзний компонент, а також суттєвого зменшення ступеню мікроальбумінурії (МАУ), протеїнурії і попередження зниження функції нирок. Крім того, важливим є те, що ці препарати не викликають подальшої нейрогуморальної активації [5]. Дані метааналізу клінічних досліджень ефективності та безпечності різних класів антигіпертензивних засобів, свідчать про наявність у ліків, що діють на ренін-ангіотензинову систему, позитивного метаболічного ефекту, що визначає їх як найбільш перспективну групу для комбінації з тiazидовими та тiazидоподібними діуретиками [10].

Умови, при яких комбінація препаратів різних класів розглядається як раціональна є, по-перше, обов'язкове потенціювання дії один одного, а, по-друге, компенсація контррегуляторних механізмів, які запускаються на початковому етапі призначення гіпотензивних засобів. Високоефективними вважаються комбінації ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками, при яких забезпечується вплив на два патофізіологічних механізми розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) – активацію РААС та натрій-об'ємзалежний компонент. При цьому частота досягнення цільового АТ може підвищуватись до 80 %, а побічні ефекти, що можуть розвинути при прийомі діуретичних засобів нівелюються одночасним прийомом ІАПФ або БРА. Вони ж забезпечують і органопротективний ефект комбінації [7].

Проте досліджень, в яких би порівнювалась ефективність комбінованої терапії ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками небагато, а в тих що проведені, визначались лише окремі показники. Тому, на нашу думку, проведення випробування з метою порівняння клінічної ефективності вищезазначеної комбінованої терапії та її впливу на показники добового моніторингу АТ (ДМАТ), ехокардіографії і біохімічні маркери СС ризику у хворих на ГХ є доцільним і актуальним.

Метою роботи було проведення порівняльної оцінки клінічної ефективності комбінованої терапії у складі ІАПФ з гідрохлортиазидом та БРА з гідрохлортиазидом у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження включені 59 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), 35 чоловіків та 24 жінки, віком від 35 до 70 років. В залежності від призначеної комбінованої антигіпертензивної терапії хворі були розподілені на 2 підгрупи. Першу склали 37 пацієнтів, які приймали препарат з групи ІАПФ: еналаприлу малеат (Ренітек®, MSD, США) в добовій дозі 20-40 мг, що розподілялась на 2 прийоми (ранком та ввечері) та діуретичний засіб гідрохлортиазид в добовій дозі 12,5 мг ранком. Після індивідуального підбору дози ліків, з метою поліпшення прихильності до лікування, ранкова доза препаратів приймалась у вигляді фіксованої комбінації: еналаприлу малеат/гідрохлортиазид 20/12,5 мг (Ко-Ренітек®, MSD, США). В другу підгрупу увійшли 22 пацієнтів, які отримували БРА – лозартан калію (Козаар®, MSD, США) в добовій дозі 50-100 мг та гідрохлортиазид в дозі 12,5 мг або фіксовану комбінацію лозартану калію/гідрохлортиазиду 50/12,5 мг (Гізаар®, MSD, США). Клінічна характеристика підгруп хворих представлена в таблиці 1.

Клінічна характеристика підгруп хворих, які отримували комбіновану терапію ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками

Характеристика груп		ІАПФ+Діуретики (n=37)	БРА+Діуретики (n=22)
Вік, роки		54 (50; 60)	58 (51; 60)
Чоловіки		22 (59,5 %)	13 (59,1 %)
Жінки		15 (40,5 %)	9 (40,9 %)
Тривалість АГ, роки		8,0 (5,0; 16,0)	12,0 (8,0; 16,0)
Стадія ГХ	II ст.	25 (67,6 %)	11 (50,0 %)
	III ст.	12 (32,4 %)	11 (50,0 %)
Ступінь АГ	1 ступінь	1 (2,7 %)	1 (4,5 %)
	2 ступінь	27 (73,0 %)	15 (68,2 %)
	3 ступінь	9 (24,3 %)	6 (27,3 %)
Асоційовані стани	ІХС	30 (81,1 %)	12 (54,5 %)
	ІМ в анамнезі	7 (18,9 %)	4 (18,2 %)
	МІ в анамнезі	6 (16,2 %)	4 (18,2 %)
	ФП	5 (13,5 %)	4 (18,2 %)
	ШЕ	8 (21,6 %)	5 (22,7 %)
ХСН	I стадії	24 (64,9 %)	8 (36,4 %)
	II-А стадії	11 (29,7 %)	11 (50,0 %)

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

Діагноз ГХ та ІХС встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ в умовах стаціонару з застосуванням додаткових методів обстеження, що дозволяли виключити вторинний характер гіпертензії згідно рекомендаціям Української асоціації кардіологів (2008) і клінічним рекомендаціям Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (2007 р.) [9, 11]. У дослідження не включали хворих на ГХ, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) або гостре порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому, у яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, цукровий діабет, вади серця, ХСН II-Б – III стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, дихальна недостатність, а також хворих з наявністю в анамнезі виникнення будь-яких побічних явищ, що могли бути пов'язані з прийомом ІАПФ або БРА.

Початку терапії передували скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Хворим проводили обстеження і призначали лікування через 48 годин після відміни попередньої антигіпертензивної терапії. Оцінку ефективності лікування проводили на підставі динаміки АТ («дуже добре» – через 12 тижнів лікування рівень офісного АТ не перевищував 140/90 мм рт.ст.; «добре» – через 3 місяці спостереження систолічний АТ (САТ) знижувався на 10 мм рт.ст. і більше, а діастолічний АТ (ДАТ) – на 5 мм рт.ст. і більше; «незадовільно» – зниження САТ менше, ніж на 10 мм рт.ст. та/або зменшення ДАТ менш, чим на 5 мм рт.ст., а також на підставі суб'єктивних скарг хворого. Сприйняття призначеного лікування оцінювали таким чином: «відмінно» – побічні явища на протязі періоду спостереження не виникали, «добре» – побічні явища, що з'являлись не викликали потреби в відміні препарату, «незадовільно» – побічні явища вимагали відміни призначеного лікування. Перед призначенням комбінованої терапії і по закінченню дослідження всім пацієнтам, а також особам контрольної групи проводився добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ) в реальних життєвих умовах за допомогою амбулаторної системи реєстрації АТ – АВРМ-04 (“Meditech”, Угорщина). Вимірювання АТ проводили кожні 15 хвилин у денний період доби (з 6 до 24 години) і через 30 хвилин – в нічний (з 24 до 6 години). Визначались середні значення систолічного і діастолічного АТ за добу (САТ і ДАТ, відповідно), в активний і пасивний періоди, показник “навантаження тиском” (індекс часу (ІЧ) гіпертензії), варіабельність АТ, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ і величина його ранкового підйому (ВРП) [4]. Ехокардіографічне дослідження виконували на апараті “SIM 7000 CFM Challenge” у В- і М- режимах за загальноприйнятою методикою. Аналізували кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми (КСО і КДО) лівого шлуночку (ЛШ), кінцевий діастолічний розмір (КДР) ЛШ, кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШПд) і задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), поперечний розмір лівого передсердя (ЛП). Розраховували індекс відносної товщини стінки ЛШ: $BVC = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$ ЛШ, фракцію викиду (ФВ) і масу міокарду (ММ) ЛШ відповідно до рекомендацій ASE (Американського товариства ехокардіографії), а також індекс маси міокарда лівого шлуночку (ІММЛШ). Рівні ендотеліну-1 (ЕТ-1), С-реактивного білку (С-РБ) у сироватці крові хворих та мікроальбумінурії в сечі досліджували імуноферментними методами. Активність фактору Віллебранда визначали в плазмі за методикою із застосуванням ристоміцину [2]. Перед початком та по закінченню терміну спостереження всім пацієнтам крім загально клінічних досліджень, визначали рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози, калію, сечовини та креатиніну в сироватці крові, активність аланін-і аспартатамінотрансфераз.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Результати представлені у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху Med (kvart_1; kvart_3), де Med – медіана, а kvart_1 – kvart_3 – це 1 і 3 квартилі та персантілі, відповідно. Порівняння результатів проведено за непараметричним – медіанним методом. Оцінка нормальності розподілення проведена

за методом Шапіро-Уїлка і Ліллієфорса. Порівняння дискретних величин (%) між групами проводили за допомогою критерію χ^2 . Порівняння величин незалежних виборок проводили непараметричним методом з використанням критерію Манна-Уїтні. Порівняння величин зв'язаних виборок (виборки до і після лікування) проводили непараметричним методом з використанням критерію Вілкоксона [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Під впливом комбінованої терапії ІАПФ з діуретиком та БРА з діуретиком спостерігалась нормалізація не тільки «офісних» величин АТ, а і параметрів ДМАТ (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників ДМ АТ в залежності від варіанту комбінованої терапії ІАПФ та БРА з діуретиками

Показники ДМ АТ		ІАПФ + Діуретик (n=37)			БРА + Діуретик (n=22)			P ₁₋₂
		Величини	Δ,%	p ₁	Величини	Δ,%	p ₂	
САТ доб, мм рт.ст.	до після	148,0 (139,0; 159,0) 122,5 (118,0; 125,0)	-17,2	<0,0001	161,5 (144,0; 168,0) 120,0 (120,0; 127,0)	-25,7	<0,0001	нд
САТ ден, мм рт.ст.	до після	152,0 (143,0; 166,0) 126,0 (122,0; 132,0)	-17,1	<0,0001	165,0 (150,0; 179,0) 126,0 (115,0; 131,0)	-23,6	<0,0001	нд
САТ ніч, мм рт.ст.	до після	142,5 (132,0; 148,0) 110,5 (107,0; 116,0)	-22,5	<0,0001	149,0 (134,0; 150,0) 111,0 (108,0; 123,0)	-25,5	<0,0001	нд
ДАТ доб, мм рт.ст.	до після	90,0 (83,0; 93,0) 73,5 (65,0; 76,0)	-18,3	<0,0001	95,0 (87,0; 96,0) 69,0 (62,0; 74,0)	-27,4	<0,0001	нд
ДАТ ден, мм рт.ст.	до після	94,0 (85,0; 99,0) 77,5 (72,0; 83,0)	-17,6	<0,0001	99,0 (92,0; 106,0) 73,0 (70,0; 78,0)	-26,3	<0,0001	нд
ДАТ ніч, мм рт.ст.	до після	81,0 (73,0; 84,0) 59,0 (57,0; 67,0)	-27,2	<0,0001	81,0 (77,0; 89,0) 66,0 (52,0; 71,0)	-18,5	<0,003	нд
ПАТ доб, мм рт.ст.	до після	63,5 (58,5; 68,5) 48,0 (45,0; 53,0)	-24,4	<0,0001	69,0 (64,0; 71,0) 51,0 (46,5; 53,0)	-26,0	<0,0006	нд
ПАТ ден, мм рт.ст.	до після	61,0 (56,0; 65,0) 48,0 (45,0; 52,0)	-21,3	<0,0001	68,0 (64,0; 73,0) 51,5 (46,5; 53,0)	-24,3	<0,0004	нд
ПАТ ніч, мм рт.ст.	до після	64,0 (57,0; 71,0) 49,0 (44,0; 53,0)	-23,4	<0,0001	67,0 (62,0; 68,0) 50,5 (46,0; 53,5)	-24,6	<0,003	нд
ВСАТ доб, мм рт.ст.	до після	16,0 (14,0; 19,0) 14,0 (12,0; 16,0)	-12,5	<0,037	19,0 (16,0; 25,0) 13,0 (12,5; 16,0)	-31,6	<0,0001	0,040
ВСАТ д, мм рт.ст.	до після	15,0 (13,0; 20,0) 12,0 (11,0; 14,0)	-20,0	<0,008	16,5 (15,0; 24,0) 13,0 (11,5; 13,5)	-18,8	<0,003	нд
ВСАТ н, мм рт.ст.	до після	15,0 (13,0; 18,0) 11,0 (9,0; 14,0)	-26,7	<0,004	13,5 (12,0; 16,0) 12,0 (10,5; 16,0)	-11,1	нд	нд
ВДАТ доб, мм рт.ст.	до після	14,0 (12,0; 16,0) 13,0 (11,0; 14,0)	-7,1	нд	13,5 (10,0; 18,0) 12,5 (11,5; 13,0)	-7,4	нд	нд
ВДАТ д, мм рт.ст.	до після	13,0 (10,0; 15,0) 11,0 (10,0; 13,0)	-15,4	нд	12,5 (10,0; 15,0) 10,5 (9,0; 11,5)	-16,0	<0,043	нд
ВДАТ н, мм рт.ст.	до після	10,0 (8,0; 14,0) 8,0 (7,0; 11,0)	-20,0	<0,045	10,0 (9,0; 11,0) 9,0 (8,0; 11,0)	-11,1	нд	нд
ДСАТ, %	до після	8,0 (3,0; 10,0) 14,0 (10,0; 17,0)	+75,0	<0,0001	9,0 (0,0; 19,0) 15,0 (8,0; 23,0)	+66,7	<0,001	нд
ДДАТ, %	до після	15,0 (12,0; 20,0) 21,0 (17,0; 25,0)	+40,0	<0,0003	16,0 (5,0; 20,0) 21,0 (16,0; 25,0)	+31,2	<0,05	нд

Примітки: тут і в подальшому * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при (p<0,05); p₁, p₂ – вірогідність відмінностей показників до та після лікування в одній підгрупі; p₁₋₂ – вірогідність відмінностей динаміки показників під впливом лікування між різними групами, що досліджені; нд – немає достовірної різниці (p>0,05); Δ – ступінь (динаміка) змін показників в процесі лікування в %.

Зареєстровано достовірне зниження САТ і ДАТ в денний і нічний періоди, зниження ПАТ протягом доби в обох підгрупах, що повинно зменшити СС ризик. Комбінована терапія ІАПФ та БРА з діуретичними засобами сприяла зниженню варіабельності як САТ, так і ДАТ. Проте, слід зазначити, що у хворих, які приймали ІАПФ визначалось дещо більше зменшення ВСАТ і ВДАТ в нічний період доби, як по відношенню до показників ВСАТ і ВДАТ в активний період доби в своїй підгрупі, так і до величин варіабельності нічних САТ і ДАТ у пацієнтів, що отримували БРА, хоча і без достовірної різниці (p>0,05). Також слід відмітити, що більший вплив комбінована терапія ІАПФ та БРА з діуретиками оказувала на добову варіабельність САТ, ніж на добову ВДАТ. Зареєстровано суттєве зростання (p<0,05) добових індексів САТ і ДАТ в обох підгрупах. Запропонована комбінована терапія сприяла нормалізації добового профілю АТ в обох підгрупах хворих (рис. 1). Так, добовий профіль *dirreg* як по САТ, так і по ДАТ визначається у переважної більшості (27 (73,0 %) хворих, що отримували ІАПФ та діуретики. Нормальний добовий ритм АТ зареєстрований у 15 (68,2 %) осіб по САТ і у 17 (77,3 %) – по ДАТ в підгрупі, пацієнти якої приймали БРА та гідрохлортиазид. Комбінована терапія препаратами, що впливають на активність РАС та діуретиками сприяла покращенню структурно-

функціональних характеристик міокарда та регресу ГЛШ. Через 12 місяців від початку лікування зареєстровано зменшення кінцево-систолических та кінцево-діастолічних об'ємів ЛШ та товщини стінок ЛШ (табл. 3).

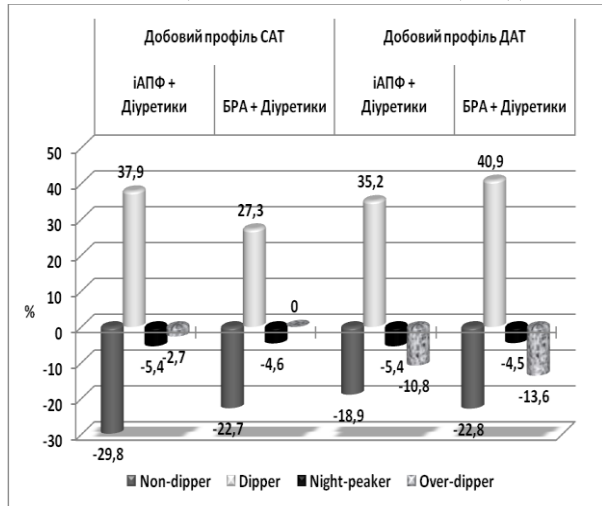


Рис. 1. Динаміка добового профілю АТ під впливом комбінованої терапії ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками.

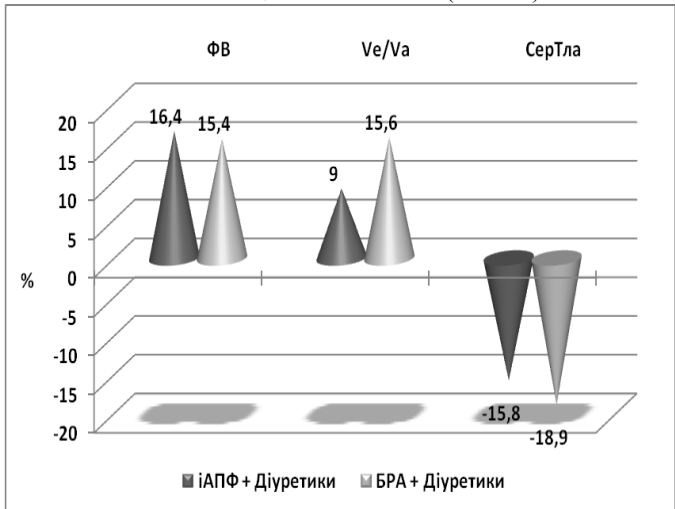


Рис. 2. Динаміка функціональних показників міокарда за даними ЕхоКГ під впливом комбінованої терапії ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками.

Таблиця 3

Динаміка ЕхоКГ-показників в залежності від варіанту комбінованої терапії ІАПФ та БРА з діуретиками

Показники ЕхоКГ		іАПФ + Діуретик (n=37)			БРА + Діуретик (n=22)			P1-2
		Величини	Δ, %	p1	Величини	Δ, %	p2	
КСО, мл	До	80,2 (66,7; 90,0)	-38,4	<0,0002	77,9 (67,8; 106,3)	-26,3	<0,012	нд
	Після	49,4 (45,0; 57,4)			57,4 (51,0; 90,0)			
КДО, мл	До	167,7 (160,2; 195,4)	-24,0	<0,0001	167,6 (163,3; 203,7)	-17,1	<0,002	нд
	Після	127,5 (112,5; 138,2)			139,0 (122,4; 147,4)			
ФВ, %	До	53,2 (49,1; 58,9)	+16,4	<0,004	51,4 (47,5; 54,1)	+15,4	<0,003	нд
	Після	61,9 (53,4; 68,0)			59,3 (53,7; 63,7)			
ТЗСЛШ _д , мм	До	12,0 (11,0; 13,0)	-8,3	<0,024	13,4 (12,0; 14,4)	-11,2	<0,0001	нд
	Після	11,0 (11,0; 12,0)			11,9 (11,0; 14,0)			
ТМШП _д , мм	До	11,9 (11,0; 13,0)	-3,4	<0,05	13,7 (12,0; 14,4)	-13,9	<0,002	нд
	Після	11,5 (11,0; 12,9)			11,8 (11,0; 13,0)			
ВТС, ум. од.	До	0,48 (0,43; 0,51)	-6,7	нд	0,48 (0,41; 0,54)	-6,7	нд	нд
	Після	0,45 (0,42; 0,49)			0,45 (0,41; 0,50)			
ІММЛШ г/м ²	До	119,3 (97,6; 139,9)	-26,7	<0,0001	135,7 (109,0; 157,6)	-25,4	<0,0001	нд
	Після	87,4 (80,6; 94,0)			101,2 (96,5; 121,0)			
Ve/Va	До	1,45 (1,02; 1,63)	+9,0	<0,013	1,41 (0,88; 1,79)	+15,6	<0,004	нд
	Після	1,58 (1,21; 1,90)			1,63 (1,12; 1,94)			
DT, мс	До	180,0 (160,0; 220,0)	-	нд	175,0 (150,0; 210,0)	-2,9	нд	нд
	Після	180,0 (160,0; 200,0)			170,0 (160,0; 200,0)			
СерТла, мм рт.ст	До	24,1 (17,7; 29,4)	-15,8	<0,003	26,4 (20,5; 32,0)	-18,9	<0,001	нд
	Після	20,3 (15,5; 26,9)			21,4 (16,3; 28,2)			

Слід зазначити, що в підгрупі, що отримувала сартани з діуретиками визначений дещо більший ступінь зменшення товщини ЗСЛШ та ТМШП, а в підгрупі, яка лікувалась ІАПФ з діуретиками – більший ступінь зниження об'ємів ЛШ (КСО і КДО), хоча і без достовірної між групової різниці (p>0,05). Вищезазначені зміни сприяли зменшенню ВТС та ІММЛШ. Так, ІММЛШ знизився на 26,7 % в першій підгрупі та на 25,4 % в другій підгрупі через 1 рік лікування (p<0,05). Зареєстровано зменшення діастолічної дисфункції в обох підгрупах, причому дещо кращі показники спостерігались у хворих, які приймали комбінацію БРА з діуретиками (рис. 2). Скоротлива здатність міокарда зростала на 16,4 % та на 15,4 % у хворих, які приймали ІАПФ та БРА, відповідно.

Запропонована комбінована терапія також сприяла зниженню тиску в системі легеневої артерії, без особливої різниці між підгрупами. Оцінка показників ліпідного спектру не виявила негативного впливу комбінованої терапії ІАПФ з діуретиками та БРА з діуретиками на ліпідний профіль сироватки крові. Враховуючи те, що крім антигіпертензивної терапії, хворі отримували гіполіпемічну терапію, то визначення безпосереднього впливу запропонованого лікування на ліпіди крові неможливо. Проте, проведена комплексна терапія сприяла зниженню рівнів проатерогенних класів ліпопротеїдів, ЗХС та зменшенню індексу атерогенності (табл. 4).

Динаміка біохімічних показників в залежності від варіанту комбінованої терапії ІАПФ та БРА з діуретиками

Біохімічні показники		ІАПФ + Діуретик (n=37)			БРА + Діуретик (n=22)			P ₁₋₂
		Величини	Δ,%	p ₁	Величини	Δ,%	p ₂	
ЗХЛ, ммоль/л	до після	6,42 (5,78; 7,06) 5,12 (4,50; 5,96)	-20,2	<0,0005	6,31 (5,73; 7,07) 4,73 (4,47; 5,38)	-25,0	<0,005	нд
ХЛЛПВЩ, ммоль/л	до після	1,43 (1,22; 1,64) 1,56 (1,38; 1,62)	+9,1	нд	1,36 (1,21; 1,68) 1,28 (1,19; 1,54)	-5,9	<0,05	0,031
ТГ, ммоль/л	до після	1,00 (0,77; 1,33) 0,95 (0,78; 1,25)	-5,0	нд	1,12 (0,83; 1,42) 1,08 (0,69; 1,40)	-3,6	нд	нд
ХЛ ЛПДНЩ, ммоль/л	до після	0,50 (0,34; 0,61) 0,47 (0,35; 0,56)	-6,0	нд	0,55 (0,38; 0,68) 0,48 (0,31; 0,63)	-12,7	<0,048	нд
ХСЛПНЩ, ммоль/л	до після	4,67 (3,87; 5,15) 3,36 (2,71; 3,87)	-28,1	<0,0001	4,26 (3,88; 4,89) 3,04 (2,86; 3,32)	-28,6	<0,006	нд
ІА, од.	до після	3,83 (2,67; 4,53) 2,43 (2,20; 3,02)	-36,6	<0,0001	3,51 (3,08; 4,43) 2,76 (2,42; 2,91)	-21,4	<0,009	нд
МДА, мкмоль/л	до після	5,56 (4,45; 6,72) 4,49 (4,12; 5,25)	-19,2	<0,001	5,82 (5,02; 6,25) 3,95 (3,66; 4,23)	-32,1	<0,0006	нд
АОА, %	до після	52,50 (48,50; 63,70) 62,60 (49,50; 69,70)	-19,2	<0,0009	48,40 (40,80; 59,30) 56,00 (52,65; 58,40)	+29,3	<0,0007	нд
RS-NO, ммоль/л	до після	0,41 (0,29; 0,49) 0,29 (0,25; 0,37)	-29,3	<0,0002	0,37 (0,33; 0,49) 0,39 (0,31; 0,47)	+5,4	нд	0,0002
NOS заг., пмоль /хв.*мг білка	до після	1,94 (1,81; 2,13) 1,68 (1,51; 1,81)	-13,4	<0,012	2,11 (1,97; 2,16) 1,76 (1,55; 1,98)	-16,6	<0,014	нд
e-NOS, пмоль /хв.*мг білка	до після	0,85 (0,78; 1,10) 0,68 (0,63; 0,72)	-20,0	<0,004	0,91 (0,75; 1,04) 0,86 (0,67; 1,03)	-5,5	нд	нд
i-NOS, пмоль /хв.*мг білка	до після	1,12 (0,97; 1,21) 1,00 (0,65; 1,09)	-10,7	<0,041	1,09 (0,92; 1,26) 0,95 (0,78; 1,04)	-12,8	<0,019	нд
ЕТ-1, пг/мл	до після	13,25 (9,48; 18,60) 9,62 (6,08; 15,20)	-27,4	<0,0004	11,05 (7,78; 19,23) 4,17 (3,45; 17,29)	-62,3	<0,001	0,005
СРБ, мг/л	до після	2,74 (1,94; 3,44) 1,72 (1,41; 2,00)	-37,2	<0,0001	1,81 (1,58; 2,84) 1,53 (1,29; 2,12)	-15,5	<0,026	0,046
МАУ, мкг/мл	до після	10,00 (5,60; 14,11) 3,84 (2,52; 8,45)	-61,6	<0,0001	8,96 (6,34; 16,13) 6,73 (5,02; 10,23)	-33,1	<0,05	нд
ФВ, %	до після	131,4 (97,2; 144,5) 116,0 (100,0; 138,7)	-11,7	<0,037	124,5 (94,4; 143,5) 106,8 (93,2; 113,4)	-14,2	<0,036	нд
Лп (а), мг/дл	до після	37,8 (29,3; 53,9) 32,0 (30,7; 50,5)	-15,3	<0,023	35,3 (25,1; 43,7) 34,6 (24,8; 42,1)	-2,0	нд	нд
апо-А1, мг/дл	до після	97,6 (94,5; 105,2) 98,5 (90,3; 106,1)	+0,9	нд	114,5 (99,1; 124,3) 112,3 (94,2; 118,7)	-1,9	нд	нд
апо-В100, мг/дл	до після	139,1 (135,1; 144,4) 130,0 (111,7; 143,0)	-7,0	нд	140,4 (134,2; 146,3) 138,2 (135,7; 141,1)	-1,6	нд	нд
TNF-α, пг/мл	до після	2,0 (1,0; 20,3) 1,0 (1,0; 15,3)	-50,0	<0,0001	2,0 (1,0; 20,5) 1,0 (1,0; 2,0)	-50,0	<0,001	нд

Не відмічено суттєвої зміни рівнів аполіпопротеїнів в процесі лікування, але в підгрупі хворих, які отримували ІАПФ з діуретиками, визначено достовірне ($p < 0,05$) зниження рівню Лп(а) – на 15,3 %. На нашу думку, висновки про позитивний вплив ІАПФ, зокрема еналаприлу, на рівень Лп(а) робити передчасно, а вплив антигіпертензивних препаратів на Лп(а) потребує подальшого окремого дослідження. Комбінована терапія ІАПФ та БРА з діуретичними засобами сприяла суттєвому зниженню активності процесів ліпопероксидації та відновленню загальної антиоксидантної спроможності плазми крові. Причому, більший ступінь зниження рівня МДА (на 32,1 %, при $p < 0,05$) та підвищення АОС (на 29,3 %, при $p < 0,05$) спостерігався в підгрупі пацієнтів, які лікувались комбінацією БРА з діуретиками. Зареєстровано значне зниження рівнів TNFα та СРБ в обох підгрупах хворих, що свідчить про зниження активності запального процесу. Визначення активності NO-продукуючої системи під впливом терапії ІАПФ та БРА виявило зниження рівнів загальної NO-синтази в обох підгрупах хворих. Терапія з БРА призводила до зниження активності загальної NO-синтази переважно за рахунок індукційної NO-синтази, а застосування ІАПФ сприяло зниженню активності як і-NOS, так і e-NOS. В підгрупі хворих, які лікувались ІАПФ з діуретиками визначено зменшення рівня S-нітрозотіолів. Можливо, деякі ІАПФ сприяють вивільненню NO з фізіологічно активних депо. Слід відзначити, що в підгрупі хворих, які отримували БРА з діуретиками спостерігалось більш суттєве зниження рівню ЕТ-1 порівняно зі ступенем

зниження ET-1 у пацієнтів, які приймали ІАПФ (62,3 % проти 27,6 %, відповідно, при $p=0,005$ між підгрупами). Отримані дані підтверджують гіпотезу, що ангіотензин-II має безпосередній вплив на продукцію інших вазоконстрикторів, в тому числі і ET-1 [1, 3, 6]. Це також пояснює більш суттєвий вплив терапії БРА на зменшення товщини гіпертрофованої стінки міокарда порівняно з ІАПФ, так як крім вазоконстрикторної дії ET-1 володіє значною мітогенною активністю по відношенню до клітин ендотелію та не смугастих клітин судинної стінки і здатен викликати їх гіпертрофію. Вважається, що підвищений рівень ET-1 є незалежним фактором розвитку судинної гіпертрофії і може впливати на процеси ремоделювання міокарда [6]. Рівень фактору Віллебранда достовірно знижувався в обох підгрупах без вірогідної між групової різниці, що суттєво зменшує ризик тромбоутворення та опосередковано вказує на нормалізацію функції судинного ендотелію. За покращення ендотеліальної функції також свідчило значне зниження рівня МАУ під впливом обох схем лікування. Проте слід відмітити, що у хворих, які отримували ІАПФ, ступінь зменшення МАУ був достовірно ($p<0,05$) вищий, ніж у пацієнтів, які приймали БРА. Можливо, це пов'язане з більш значним покращенням гломерулярної гемодинаміки під впливом ІАПФ за рахунок інших механізмів дії препаратів, зокрема вивільненню брадикініну. Таким чином, при проведенні дослідження виявлена позитивна динаміка більшості біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції та загального СС ризику під впливом комбінованої терапії ІАПФ та БРА з діуретичними засобами. Аналогічна спрямованість змін може бути пояснена подібним механізмом дії цих препаратів, проте виявлені деякі відмінності дозволять диференційовано підійти до призначення терапії та покращити прогноз захворювання. Крім того, відмічені особливості можуть сприяти покращенню розуміння тих процесів, що відбуваються на рівні гуморальної регуляції серцево-судинного ремоделювання та ендотеліальної функції.

Висновок

Підсумовуючи наведене, можна зробити висновки, що комбінована терапія ІАПФ та БРА з діуретичними засобами добре сприймається хворими та призводить до нормалізації АТ протягом доби, покращує нейрогуморальну регуляцію СС діяльності та сприяє нормалізації більшості біохімічних чинників, що мають безпосередній вплив на процеси ремоделювання міокарда і визначають загальний кардіо-васкулярний ризик. Підтвердженням цьому є покращення структурно-функціональних параметрів серця під впливом проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку. Подальше проведення досліджень по вивченню порівняльної ефективності комбінованої терапії до складу якої входять препарати, що впливають на активність ренін-ангіотензинової системи дозволить виявити певні особливості та переваги при призначенні тієї чи іншої комбінації ліків. Визначені властивості дозволять диференційовано підійти до призначення лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Література

1. Бабак О.Я. Роль ренін-ангіотензинової системи в ремоделюванні серця і судин / О.Я.Бабак, Н.А.Кравченко // Укр. терапевт. журнал. – 2005. – № 2. – С. 89-97.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – Москва : Изд-во «Ньюдиамед», 2001. – 296 с.
3. Біловол О.М. Ендотелін-1, регуляція його секреції та фармакодинамічної активності в організмі людини / О.М. Біловол // Український радіологічний журнал. – 1999. – № 2. – С. 182-184.
4. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорельский. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
5. Маколкин В.И. Включение тиазидного диуретика в комбинированную антигипертензивную терапию целесообразно / В.И. Маколкин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 8. – С. 80-84.
6. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т. Малая, А.Н. Корж, Л.Б. Балковая // Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
7. Ратова Л.Г. Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом при 24-недельной терапии у больных гипертонической болезнью / Л.Г. Ратова, С.Н. Толпыгина, И.Е. Чазова // Кардиология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 36-41.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 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. – Київ: ППВМБ, 2008. – 80 с.
10. Elliott W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliott, P.M. Meyer // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 201-207.
11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 26, № 6. – P.1105-1187.

Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кузьмина Н.В.

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в составе ингибитора АПФ еналаприла с гидрохлортиазидом (ГХТ) и блокатора рецепторов АТ II лозартана с гидрохлортиазидом у 59 больных эссенциальной гипертонической болезнью (ГБ) II-III стадии, 35 мужчин и 24 женщин, в возрасте от 35 до 70 лет, из которых 37 пациентов получали комбинацию еналаприла с ГХТ, 22 – комбинацию лозартана с ГХТ в индивидуально подобранных дозах в течении 1 года. Установлено, что комбинированная терапия ИАПФ та БРА с диуретиками хорошо переносится больными и приводит к нормализации АД в течении суток, улучшает нейрогуморальную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности и способствует нормализации большинства биохимических показателей, однако выявленные некоторые особенности позволяют более дифференцированно подойти к назначению лечения и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, липидный спектр крови, еналаприл, лозартан, гидрохлортиазид.
Стаття надійшла 15.06.2010 р.

COMPARATIVE EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Kuzminova N.V.

A comparative evaluation of clinical efficacy of combination antihypertensive therapy consisting of ACE inhibitor enalapril with hydrochlorothiazide (HCT) and AT II receptor blocker losartan with hydrochlorothiazide in 59 patients with essential hypertension (EH) II-III stage was carried (35 men and 24 women). The patients' age was from 35 to 70 years. 37 patients received a combination enalapril with HCT, 22 - a combination of losartan with HCT in individually selected doses for 1 year. It was found that combination therapy with ACEI and ARB with a diuretic was well tolerated and resulted in normalization of blood pressure during the day, improves neurohumoral regulation of cardiovascular functioning and promotes the normalization of most biochemical parameters, however, some identified features will allow a more differentiated approach to the appointment of treatment and improve prognosis.

Key words: hypertensive disease, spectrum of blood lipids, enalapril, losartan, hydrochlorothiazid.

УДК: 616 – 053.4:615.37(477.53)

К.В. Шкляр, В.Т. Дзюбенко, М.М. Губченко, К.Ю. Пирожинський, В.А. Подгорячийлов, Н.М. Сосновська
В ДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

ПРОБЛЕМИ АКТИВНОЇ ІМУНІЗАЦІЇ У ДІТЕЙ ПОЛТАВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

У Полтавській області з 2007 року виникла стійка тенденція до зниження кількості щеплених від інфекцій дітей усіх вікових груп, головним чином зумовлена відмовами батьків від профілактичних щеплень, викликаних цілим комплексом причин. За період 2006 – перша половина 2009 року суттєво збільшилася кількість поствакцинальних реакцій, причому переважно тих, що віднесені до групи «загальних сильних». Найбільше ускладнень виникло після щеплення АКДП-вакциною.

Ключові слова: вакцинопрофілактика, діти, поствакцинальні реакції.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Моніторинг стану здоров'я, фізичного, нервово-психічного розвитку передчасно народжених дітей з низькою масою, які народились у Полтавській області за останні 10 років (2007 рік),» номер державної реєстрації 0107U001583.

Інфекційні хвороби завжди були небезпечні, про що свідчить їх масовість, швидке поширення та висока летальність. На сучасному етапі дитяча інфекційна патологія має значну частку в світі. Наприклад, кір та вітряна віспа є однією з найпоширеніших повітряно-крапельних інфекцій. Щороку в світі на цю інфекцію хворіють близько 60 млн. людей, є високий процент смертності. Захворюваність на ці нозології спостерігається у віці від 2 до 7 років. Ці захворювання спричиняють важкі наслідки, відкривають шлях до організму іншим інфекціям. На сьогодні додають хвилювань лікарям тяжкі ускладнення від сезонного грипу та зовсім нового мутанту - каліфорнійського грипу. Гострі інфекції мають багато спільних епідеміологічних особливостей. Найголовнішими з них є висока контагіозність та поширення у дитячих колективах, тому в профілактиці цих захворювань щеплення відіграють надзвичайно важливу роль [1,5]. Все згадане вище є актуальним у лікувально-профілактичній роботі лікаря, особливо лікаря-педіатра. У зв'язку з цим автори пропонують згадати наказ №48 МОЗ «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості обігу медичних імунобіологічних препаратів» [7]. До Календаря профілактичних щеплень в Україні (далі — Календар) включено чотири розділи: щеплення за віком, щеплення за станом здоров'я, щеплення, які проводяться на ендемічних та ензоотичних територіях та за епідемічними показами, рекомендовані щеплення.