

DOI 10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-235-238

УДК: 616.12-008.331.1-085:616-056.52

<sup>1</sup>Старченко Т. Г., <sup>1</sup>Пенькова М. Ю., <sup>1</sup>Мисниченко О. В., <sup>1</sup>Юшко К. О.,<sup>1</sup>Шкапо В. Л., <sup>2</sup>Літвінова О. М.**ЗАСТОСУВАННЯ ТРЬОХКОМПОНЕНТНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ  
ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків)<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет (м. Харків)

shkapovl@gmail.com

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи відділу артеріальної гіпертонії ДУ «Національний інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» «Розробити способи диференційованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію дуже високого ризику з ожирінням і порушеннями вуглеводного та пуринового обміну» (№ державної реєстрації 0111U001126, 2014-2016 рр.).

**Вступ.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із основних незалежних факторів ризику розвитку кардіо-васкулярної патології. Так, більш, ніж 50% хворих на гострі порушення мозкового кровообігу страждали на ГХ. При інфаркті міокарда ГХ виявляється в 85%, а при поєднанні інфаркту міокарда та інсульту майже у кожного хворого – в 91%. Описана дуже значна асоціація ГХ з метаболічними порушеннями, особливо з ожирінням, поширеність якого в світі безперервно зростає [1,13]. До найбільш небезпечного варіанту ожиріння відноситься абдомінальне ожиріння (АО). Чисельні дослідження свідчать про значне підвищення ризику кардіоваскулярної патології при поєднанні ГХ з АО [3]. В той же час показано, що однією з головних умов зниження розвитку серцево-судинних ускладнень є досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) у таких хворих [5]. Однак у більшості хворих на ГХ з АО досягнення цільових рівнів АТ не спостерігається [4]. В значній мірі це пов'язане з застосування недостатньої антигіпертензивної терапії, як за кількістю препаратів, так і за дозою [6]. В зв'язку з цим комбінована антигіпертензивна терапія відноситься до одного із пріоритетних напрямків в лікуванні даної поєднаної патології. Клінічні дослідження свідчать, що для досягнення цільових рівнів АТ слід використовувати декілька антигіпертензивних препаратів [12]. В дослідженні NOT було показано, що в 70% випадків цільовий рівень АТ може бути досягнутий та підтримуватися лише в разі застосування комбінації антигіпертензивних препаратів. Призначення комбінованої терапії дозволяє впливати на різні ланцюги патогенезу захворювання, а гемодинамічні, нейрогуморальні та метаболічні ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів дозволяють досягти синергізму реакцій [2,8]. До раціональних схем комбінованої антигіпертензивної терапії може бути віднесена комбінація трьох препаратів з різним механізмом дії: інгібітору АПФ (ІАПФ) периндоприлу, тіазидоподібного діуретика (ТПД) індапаміду та антагоніста кальцію (АК) амлодипину [7]. В зв'язку з цим **метою** даної **роботи** було ви-

вчення ефективності нефіксованої комбінації ІАПФ, ТПД та АК у хворих на ГХ з АО.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 23 хворих на ГХ II стадії та 2-3 ступеня з АО I-II ступенів у віці від 47 до 65 років (середній вік – 54,5 (48,5;66,8) років) (15 чоловіків і 8 жінок). До включення в дослідження всі хворі отримували двох- і трьохкомпонентну антигіпертензивну терапію, яка не дала змоги досягнути у них цільових рівнів АТ. В групі хворих, які були включені в дослідження виявлена гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) – у 17 (75%) хворих. Були виявлені наступні метаболічні порушення: у 18 (80%) хворих – дисліпопротеїнемія (ДЛП); у 8 хворих (33 %) – гіперглікемія натще (ГГН) та у 7 (31%) хворих – гіперурикемія (ГУЕ). В дослідження не включалися хворі на симптоматичну АГ, цукровий діабет, захворювання ендокринних органів і крові, гострі серцево-судинні захворювання, ішемічну хворобу серця та серцеву недостатність, хворі з захворюваннями нирок, печінки та бронхо-легеневими захворюваннями.

Обстеження хворих включало клінічні, лабораторні і інструментальні методи. Діагностику АГ, оцінку її стадії та ступеня, діагностику АО, ДЛП, порушень вуглеводного обміну, ГЛШ проводили згідно Настанови та клінічного протоколу надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». ГУЕ діагностували при виявленні рівня сечової кислоти в сироватці крові більший за 360 мкмоль/л, згідно рекомендацій Європейської ліги по боротьбі з ревматизмом EULAR (2006). Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою апарату «ABPM-02/0» «Meditech» (Угорщина). Стан ліпідного обміну оцінювали за параметрами розгорнутого ліпідного спектра. Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Рівні ліпідів крові, глюкози, креатиніну, сечової кислоти крові визначали ферментативним методом. Критерієм наявності АО був показник ОТ  $\geq 102$  см для чоловіків і  $\geq 88$  см для жінок.

Згідно з метою в дослідження були включені хворі на АГ з АО, у яких на попередньому етапі не були досягнуті цільові рівні АТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.). Після первинного обстеження всім хворим була призначена нефіксована комбінація антигіпертензивних препаратів: ІАПФ – периндоприл (фірми КРКА, Словенія), ТПД індапамід (фірми Гемофарм, Сербія), та АК амлодипін (фірми КРКА, Словенія). Початкова

**Динаміка показників офісного АТ та ЧСС у обстежених**

Показник	Хворі на АГ з АО, які отримували нефіксовану комбінацію (n=23)	
	До лікування	Через 12 тижнів
Рівень офісного систолічного АТ (мм рт. ст.)	170±11,2	142±10,9 p<0,05
Рівень офісного діастолічного АТ (мм рт. ст.)	97,3±8,8	86,5±9,2 p<0,05
ЧСС (уд./хв)	73,6±1,8	74,2±1,3 p>0,05

**Примітки:** p – достовірність різниці між показниками до початку лікування і після 12 тижнів лікування.

доза препаратів складала 4 мг периндоприлу, 1,5 мг індапаміду та 5 мг амлодипіну. Повторне обстеження хворих проводили через 12 тижнів лікування. Препарати призначали після добровільної згоди пацієнта. В разі недостатнього клінічного ефекту препаратів в призначених дозах на протязі перших 2-х – 3-х тижнів поступово підвищували дози до оптимальних або максимальних (8 мг периндоприлу, 2,5 мг індапаміду та 10 мг амлодипіну). За цільові рівні АТ приймали рівні САТ/ДАТ < 140/90 мм рт. ст. В якості гіполіпідемічного препарату призначали аторвастатин в добовій дозі 20 мг. Вказана медикаментозна терапія проводилась на тлі рекомендацій щодо гіпокалорійної дієти та обмеження вживання вуглеводів, які легко засвоюються, насичених жирів та пуринів.

Аналіз отриманих даних був проведений за допомогою статистичної обробки з використанням комп'ютерної програми SPSS 21 для Windows XP.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В динаміці лікування у всіх обстежених хворих відбувалося суттєве покращення самопочуття. Вивчення ЕКГ-динаміки не виявило її негативних змін через 3 міс. Розглянувши побічні ефекти, було виявлено, що кількість побічних ефектів була низькою: незначні набряки стоп та гомілок спостерігалися у 2 хворих.

При призначенні даної комбінації препаратів досягнення цільових рівнів наприкінці лікування становило 65%, зменшення АТ більш ніж на 10% у порівнянні з вихідними значеннями спостерігалося у 12%, а у решти АТ суттєво не змінився. ЧСС через 3 міс. лікування суттєво не змінилася (**табл. 1**). Прихильність до лікування складала 70%.

В динаміці лікування за даними ДМАТ встановлено достовірне зниження середньодобових, середньоденних та середньонічних рівнів САТ і ДАТ, показників навантаження тиском (ІЧСАТ і ІЧДАТ) та нормалізація добового профілю АТ (**табл. 2**).

В результаті аналізу динаміки метаболічних порушень виявлено достовірне зниження частоти ДЛП при відсутності достовірних змін частоти початкових порушень вуглеводного і пуринового обмінів (**табл. 3**).

Аналізуючи групу пацієнтів, в яких була неефективною антигіпертензивна терапія

**Таблиця 1.** (35%), було виявлено, що 4 пацієнти (17%) не дотримувалися рекомендацій, 2 хворих (9%) приймали тільки периндоприл 8 мг або амлодипін 5 мг, ще 2 хворих (9%) не приймали препарати або приймали нерегулярно.

Відомо, що ІАПФ та АК знижують рівень АТ за рахунок ефекту вазодилатації та володіють натрійуретичною дією [10]. Однак шляхи, якими досягаються такі дії значно відрізняються. Клінічна ефективність ІАПФ пояснюється їх здатністю пригнічувати активність РААС та симпатико-адреналової системи, в той час як АК викликають активацію цих гормональних систем [9,11].

Слід відзначити доведену в дослідженнях кардіопротективу ефективність периндоприлу та сприятливу його дію на центральний АТ. Обґрунтуванням для призначення периндоприлу та амлодипіна є дослідження ASCOT, в якому брали участь пацієнти на АГ високого ризику. Важливою перевагою групи ІАПФ є те, що вони не мають значних протипоказань, не впливають негативно на ліпідний та вуглеводний обмін, зменшують симптоматику хронічної серцевої недостатності, підвищують тривалість та покращують якість життя. Призначення даної комбінації призводить до зменшення загальної і серцево-судинної смертності. Поряд з ІАПФ та АК високою антигіпертензивною ефективністю володіють ТПД і зокрема, індапамід [7]. Цей діуретик більш ефективний у пацієнтів старечого та похилого віку, у яких переважає підвищення САТ і які складають основну частину хворих на АГ, має максимальну кількість плейотропних ефектів, включаючи антиоксидантний та ендотеліальний регулюючий. Навіть у невисокій

**Таблиця 2.**

**Динаміка показників ДМАТ у хворих на АГ з АО через 12 тижнів лікування нефіксованою комбінацією антигіпертензивних препаратів: периндоприл/індапамід/амлодипін (n=23)**

Показники	До лікування	Після лікування
САТ(24), (мм рт. ст.)	163,2±2,5	138,5±2,1, p<0,05
ДАТ(24), (мм рт. ст.)	97,3±2,3	83,4±1,2, p<0,05
САТ(Д), (мм рт. ст.)	166,5±1,7	135,2±2,3, p<0,05
ДАТ(Д), (мм рт. ст.)	101,7±2,2	86,3±2,5, p<0,05
САТ(Н), (мм рт. ст.)	153,4±2,1	127,4±2,0, p<0,05
ДАТ(Н), (мм рт. ст.)	94,2±1,4	73,5±1,5, p<0,05
ІЧСАТ(24), %	72,2±10,2	30,1±8,2, p<0,05
ІЧДАТ(24), %	59,5±8,3	29,5±5,3, p<0,05
СНЗСАТ, %	11,3±0,8	16,4±1,5, p<0,05
СНЗДАТ, %	7,4±0,9	14,3±1,7, p<0,05
ВСАТ(24), (мм рт. ст.)	17,5±1,2	13,5±2,1, p>0,05
ВДАТ(24), (мм рт. ст.)	14,5±1,6	11,2±1,6, p>0,05

**Примітки:** САТ(24)-середньодобовий систолічний АТ; ДАТ(24)-середньодобовий діастолічний АТ; САТ(Д)-середньоденний систолічний АТ; ДАТ(Д)-середньоденний діастолічний АТ; САТ(Н)-середньонічний систолічний АТ; ДАТ(Н)-середньонічний діастолічний АТ; ІЧСАТ(24)-індекс часу САТ за 24 години; ІЧДАТ(24)-індекс часу ДАТ за 24 години; СНЗСАТ-ступінь нічного зниження САТ; СНЗДАТ- ступінь нічного зниження ДАТ; ВСАТ(24)-середньодобова варіабельність САТ; ВДАТ(24)-середньодобова варіабельність ДАТ.

p – достовірність різниці між показниками до початку лікування і після 12 тижнів лікування.

**Таблиця 3.**

**Динаміка частоти метаболічних порушень у хворих на АГ з АО через 12 тижнів лікування**

Показники	Хворі на АГ з АО, які отримували нефіксовану комбінацію (n=23)	
	До початку лікування	Через 12 тижнів лікування
Частота ДЛП	19 (85%)	11 (50%) p<0,05
Частота ГГН	7 (30%)	6 (28%) p>0,05
Частота ГУЕ	8 (32%)	7 (29%) P>0,05

**Примітки:** p – достовірність різниці між показниками до початку лікування і після 12 тижнів лікування.

дозі індапамід володіє високою антигіпертензивною активністю і не поступається ефективності АК, ІАПФ та бета-блокаторів. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про синергізм дії ІАПФ та ТПД, тому ефективність такої комбінації вище, ніж якщо б ці препарати призначалися б в монотерапії та поступово. Поєднане використання периндоприла та індапаміду дозволяє мінімізувати побічні ефекти обох препаратів. Діуретики сприяють підвищенню екскреції калію, в той час як ІАПФ затримують його, що дозволяє попереджувати виведення калію, попереджуючи ускладнення, які властиві діуретикам. Слід відзначити, що при комбінованому призначенні ІАПФ та ТПД значно прискорюється досягнення антигіпертензивного ефекту.

Таким чином, поєднане використання різних груп антигіпертензивних препаратів є достатньо ефективним в плані контролю АТ. Комбінація периндоприла, індапаміда та амлодипіна не викликає порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Потенціювання гіпотензивного ефекту дозволяє підвищити ефективність терапії в цілому та зменшити ризик розвитку несприятливих побічних ефектів.

**Висновки**

1. У хворих на АГ в поєднанні з АО через 12 тижнів застосування нефіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів (периндоприл, індапамід, амлодипін) привело до досягнення цільових рівнів АТ у більшості обстежених.

2. Така нефіксована трьохкомпонентна терапія на тлі середньодозової гіполіпідемічної терапії у хворих на АГ з АО супроводжується поліпшення ліпідного обміну та не викликає негативних змін з боку вуглеводного і пуринового обмінів.

**Перспективним напрямком даної роботи є розробка механізмів підвищення схильності до призначеного лікування, як шляхом більш ретельного роз'яснення можливості виникнення серце-судинних ускладнень, так і призначенням фіксованих комбінацій.**

## Література

- Kovalenko V.M. Hvorobi sistemi krovoobigu yak mediko-sotsialna i suspilno politichna problema: posibnik / V.M. Kovalenko, V.M. Kornatskiy. – K., 2014. – 280 s.
- Prohorovich E.A. Gipotenzivnaya terapiya: novaya kombinatsiya i novaya terapiya / E.A. Prohorovich // Consilium medicum. – 2013. – № 10. – S. 121-125.
- Samorodskaya I.V. «Paradoks ozhireniya» i serdechno-sosudistaya smertnost / I.V. Samorodskaya, E.V. Bolotova, S.A. Boytsov // Kardiologiya. – 2015. – № 9. – S. 31-36.
- Shupenina E.Yu. Vliyanie kombinirovannoy antigipertenzivnoy terapii na sutochnyye parametryi zhestkosti aortyi i tsentralnoe davlenie u bolnykh arterialnoy gipertoniei i ozhireniem / E.Yu. Shupenina, Yu.A. Vasyuk, E.A. Nesterova, S.V. Ivanova // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. – 2015. – № 12. – S. 50-55.
- 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) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 1281-1357.
- Mozaffarian D. Heart disease and stroke statistics 2016 update: a report from the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.] // Circulation. – 2016. – Jan 26. – Vol. 133. – P. 38-360.
- Paulis L. Key advances in antihypertensive treatment / L. Paulis, U.M. Steckelings, T. Unger // Nat. Rev. Cardiol. – 2012. – Vol. 9, № 5. – P. 276-285.
- Riva N. Which is the optimal antihypertensive combination in different diseases, a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor with a diuretic or with a calcium channel blocker? / N. Riva, G.Y. Lip // Curr Pharm Des. – 2013. – Vol. 19 (21). – P. 3753-3765.
- Taddei S. Combination therapy in hypertension: what are the best options according to clinical pharmacology principles and controlled clinical trial evidence? / S. Taddei // Am J Cardiovasc Drugs. – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 185-194.
- Thoenes M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective / M. Thoenes, H.R. Neuberger, M. Volpe [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2010. – Vol. 24. – P. 336-344.
- Toth K. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients) / K. Toth, PIANIST Investigators // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2014. – Apr. – Vol. 14 (2). – P. 137-145.
- Wright J.T.Jr. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J.T.Jr Wright, J.D. Williamson, P.K. Whelton [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Nov. 26. Vol. 373 (22). – P. 2103-2116.
- Zanchetti A. Obesity and other aspects of hypertension / A. Zanchetti // Journal of Hypertension. – 2015. March 6. – Vol. 33 – Iss. 3. – P. 423-424.

### ЗАСТОСУВАННЯ ТРЬОХКОМПОНЕНТНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Старченко Т. Г., Пенькова М. Ю., Мисниченко О. В., Юшко К. О., Шкапо В. Л., Літвінова О. М.

**Резюме.** У статті представлено результати вивчення клінічної ефективності нефіксованої комбінації антигіпертензивних засобів (периндоприлу, індапаміду, амлодипіну) у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Обстежено 23 хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням в динаміці 12-ти тижневої терапії нефіксованою трьохкомпонентною комбінацією – периндоприл/індапамід/амлодипін на тлі застосування аторвастатину і дієтичних рекомендацій. Показано, що використання даної комбінації антигіпертензивних засобів у обстежених хворих супроводжується досягненням цільових рівнів АТ в 65%, достовірним покращенням параметрів ДМАТ на тлі позитивних змін рівнів ліпідів крові.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, нефіксована комбінація антигіпертензивних препаратів.

### ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Старченко Т. Г., Пенькова М. Ю., Мисниченко О. В., Юшко К. А., Шкапо В. Л., Литвинова О. Н.

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения клинической эффективности нефиксированной комбинации антигипертензивных средств (периндоприла, индапамида, амлодипина) у больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением. Обследовано 23 больных артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением в динамике 12-ти недельной терапии нефиксированной трехкомпонентной комбинацией – периндоприл/индапамид/амлодипин на фоне применения аторвастатина и диетических рекомендаций. Показано, что использование данной комбинации антигипертензивных средств у обследованных больных сопровождается достижением целевых уровней АД в 65%, достоверным улучшением параметров СМАД на фоне позитивных изменений уровней липидов крови.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нефиксированная комбинация антигипертензивных препаратов.

### APPLICATION OF THREE-COMPONENT ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN ESSENTIAL HYPERTENSION WITH OBESITY

Starchenko T., Penkova M., Mysnychenko O., Yushko K., Shkapo V., Lytvynova O.

**Abstract.** Essential hypertension (EH) is one of the main independent risk factors for cardiovascular disease. A very significant association of EH with metabolic disorders, especially obesity, whose prevalence in the world is continuously increasing, is described. It is shown that one of the main conditions for reducing the development of cardiovascular complications is the achievement of target blood pressure (BP) levels in such patients. However, for the majority of patients with EH with abdominal obesity (AO), the achievement of target BP levels is not observed, which is associated with the use of inadequate antihypertensive therapy, both in the number of drugs and per dose. In this connection, the purpose of this work was to study the efficacy of non-fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine in patients with EH with AO. 23 patients with EH II stage and 2-3 grades with AO I-II degrees were examined. The examination of patients included clinical, laboratory and instrumental methods. The indicators of lipid and carbohydrate metabolism, uric acid levels and 24-hour BP monitoring indices were studied. Non-fixed combination of antihypertensive drugs was prescribed to all patients: perindopril, indapamide and amlodipine. The starting doses of the drugs were 4 mg for perindopril, 1.5 mg for indapamide and 5 mg for amlodipine. Patients were re-examined after 12 weeks of the treatment. In the cases of insufficient clinical effects of the drugs in the prescribed doses, during the first 2 to 3 weeks, their doses were gradually increased to optimal or maximum (8 mg for perindopril, 2.5 mg for indapamide and 10 mg for amlodipine). The target BP levels were the levels of systolic BP/diastolic BP <140/90 mm Hg. Atorvastatin was administered at a daily dose of 20 mg as hypolipidemic drug. A significant improvement in state of health in all examined patients in the dynamics of treatment was observed. The number of side effects was low. After appointment of this drugs combination the target BP levels at the end of treatment were in 65% of patients, reduction of BP by more than 10% compared with baseline values was observed in 12%, and in the rest of the patients BP did not change significantly. The compliance with the treatment was in 70% of patients. According to the 24-hour BP monitoring, a significant decreases of the average 24-hours, the average daily and the average night BP levels, pressure loading indices and the normalization of the daily profile of BP were observed in the dynamics of the treatment. As a result of the analysis of the dynamics of metabolic changes, a significant decrease in the frequency of dislipoproteinemia was found with no change of the frequency of initial disturbances of carbohydrate and purine metabolism. Analyzing of the group of patients with ineffective antihypertensive therapy (35%) discovered that 4 patients (17%) did not follow the recommendations, 2 patients (9%) only received perindopril 8 mg or amlodipine 5 mg, 2 patients (9%) did not take or took irregularly the medications. Thus, the using of the combination of different groups of antihypertensive drugs is sufficiently effective in the control of BP. The combination of perindopril, indapamide and amlodipine does not cause an impairing in carbohydrate and lipid metabolism. Potentiation of the hypotensive effects can increase the effectiveness of therapy in general and reduce the risk of adverse side effects.

**Keywords:** essential hypertension, abdominal obesity, nonfixed-dose triple combination of antihypertensive drugs.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 02.11.2017 року*