

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

# Відмінності впливу різних класів антигіпертензивних препаратів у складі комбінованої терапії на показники артеріальної гемодинаміки, жорсткості судинної стінки та структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1—2 ступеня з урахуванням віку



**К. М. Амосова, К. П. Лазарева, Ю. В. Руденко,  
Г. В. Мостбауер, П. О. Лазарєв,  
Н. В. Шишкіна, О. В. Василенко**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

**Мета роботи** — оцінити ефект 6-місячного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1—2 ступеня інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА) у поєднанні з тіазидоподібним діуретиком (індапамідом) порівняно порівняно з таким дигідропіридиноними блокаторами кальцієвих каналів (БКК) з діуретиком (індапамідом) або без нього на показники брахіального і центрального артеріального тиску (АТ), пружно-еластичні властивості артерій та структурно-функціональний стан серця залежно від віку.

**Матеріали і методи.** До дослідження було залучено 320 пацієнтів (156 чоловіків і 164 жінки віком від 35 до 80 років (у середньому —  $62,80 \pm 0,61$ ) року) з неускладненою АГ I—II стадії, 1—2 ступеня (відповідно 62,0 і 38,1 %). Залежно від віку пацієнтів розподілили на дві групи: < 65 років ( $n = 157$ ) та  $\geq 65$  років ( $n = 163$ ), співвідношення чоловіків і жінок — приблизно 1:1. Кожну групу методом сліпих конвертів рандомізували на дві підгрупи: «А» — якій призначали терапію на основі ІАПФ (периндоприл у дозі 5—10 мг) або БРА (олмесартан у дозі 20—40 мг), і «Б» — якій призначали терапію на основі БКК (лерканідіпін у дозі 5—10 мг). Пацієнтам віком  $\geq 65$  років, рандомізованих у підгрупу Б, лікування починали із фіксованої комбінації фіксованої комбінації індапаміду 1,5 мг та амлодипіну 5 мг («Арифам», Servier, Франція). У разі недосягнення цільового офісного брахіального АТ (< 140/90 мм рт. ст.) дозу кожного із досліджуваних антигіпертензивних препаратів збільшували до повної терапевтичної. За потреби пацієнтам в обох підгрупах А і пацієнтам віком < 65 років підгрупи Б додавали індапамід у дозі 2,5 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, яким призначили «Арифам», за потреби збільшували дозу до 1,5/10 мг. Хворим було проведено загальноклінічне обстеження, вимірювання брахіального АТ, аналіз пульсової хвилі та вимірювання каротидно-феморальної і каротидно-радіальної швидкості поширення пульсової хвилі за допомогою апіланційної тонометрії, доплерехокардіографію. Розраховували показники жорсткості стінки артерії ( $E_a$ ), жорсткості стінки міокарда ( $E_{es}$ ) лівого шлуночка (ЛШ), коефіцієнт шлуночково-артеріальної взаємодії ( $E_a/E_{es}$ ).

**Результати та обговорення.** Закінчили дослідження 284 пацієнти (145 чоловіків і 139 жінок), зокрема віком < 65 років у підгрупі А (41 чоловік та 30 жінок) і підгрупі Б (37 чоловіків і 29 жінок), віком  $\geq 65$  років у підгрупі А (30 чоловіків та

---

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,  
д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, проф. кафедри  
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

© К. М. Амосова, К. П. Лазарева, Ю. В. Руденко, Г. В. Мостбауер, П. О. Лазарєв, Н. В. Шишкіна, О. В. Василенко, 2018

30 жінок) і підгрупі Б (37 чоловік та 50 жінок). Після 6-місячного лікування у пацієнтів віком < 65 років обох підгруп статистично значущо зменшилися брахіальний систолічний, брахіальний діастолічний, середній брахіальний АТ, що супроводжувалось зниженням центрального систолічного, центрального діастолічного, центрального пульсового, середнього центрального АТ, загального периферичного судинного опору ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). У результаті лікування офісний брахіальний АТ < 140/90 мм рт.ст. був досягнутий серед пацієнтів віком < 65 років у 69,0% осіб у групі А та у 67,0% ( $p > 0,05$ ) у групі Б. В обох групах пацієнтів віком < 65 років відзначено зниження тиску та індексу аугментації, зокрема нормалізованого за частотою серцевих скорочень (ЧСС) 75 за 1 хв (АР, АІх, АІх<sub>75</sub>), каротидно-феморальної і каротидно-радіальної швидкості поширення пульсової хвилі (усі  $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ ). Не зафіксовано суттєвих змін систолічної та діастолічної функції ЛШ, за винятком зменшення індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ у групі лікування комбінацією БКК з індапамідом на 7,1% ( $p < 0,05$ ) та  $e'$  септальної на 7,6% ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів віком  $\geq 65$  років абсолютне зниження центрального систолічного АТ у двох групах становило відповідно  $(23,20 \pm 1,34)$  і  $(16,30 \pm 1,94)$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). За величиною брахіального і центрального пульсового АТ групи суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). У групі лікування препаратом «Арифам» вихідне значення ЧСС корелювало з АР ( $r = -0,357$ ,  $p < 0,01$ ), АІх ( $r = -0,274$ ,  $p < 0,05$ ), але не з АІх<sub>75</sub>, центральним систолічним і середнім центральним АТ ( $p > 0,05$ ). У пацієнтів віком  $\geq 65$  років антигіпертензивний ефект терапії комбінацією ІАПФ/БРА з індапамідом не супроводжувався змінами ІММ ЛШ і показників систолічної та діастолічної функції ЛШ (усі  $p > 0,05$ ). У групі лікування препаратом «Арифам» відзначено зменшення кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного об'ємів (на 9,7% ( $p < 0,05$ ) та 10,8% ( $p < 0,01$ )) із підвищенням величини фракції викиду ЛШ на 3,6% ( $p < 0,05$ ) і зменшенням ІММ ЛШ на 12,5% ( $p < 0,001$ ), індексу об'єму лівого передсердя на 11,0% і  $E/e'$  на 8,83% ( $p < 0,05$ ). В обох підгрупах пацієнтів віком < 65 років однаково значуще знижувались  $E_a$  і  $E_{es}$  ( $p < 0,001$ ). На тлі антигіпертензивної терапії у пацієнтів віком  $\geq 65$  років відзначено зниження величини  $E_a$ , що супроводжувалося зменшенням значення  $E_{es}$  у групі лікування комбінацією ІАПФ/БРА з індапамідом ( $p < 0,05$ ), але величина співвідношення  $E_a/E_{es}$  не зазнала суттєвих змін ( $p > 0,05$ ) в обох вікових групах.

**Висновки.** При порівнянному позитивному ефекті 6-місячної терапії комбінаціями ІАПФ/БРА з індапамідом і БКК з індапамідом на показники брахіального і центрального АТ у пацієнтів з АГ 1–2 ступеня в осіб старшого віку фіксована комбінація БКК амлодіпіну з індапамідом («Арифам») мала перевагу перед такою на основі ІАПФ/БРА щодо зниження брахіального, центрального, середнього брахіального та середнього центрального, аугментації, швидкості пульсової хвилі, ІММ ЛШ, індексу об'єму лівого передсердя та  $E/e'$  ЛШ, що асоціювалось із підвищенням ЧСС (у середньому на 4,6 за 1 хв).

**Ключові слова:** артеріальний тиск, артеріальна гіпертензія, жорсткість стінки судин, структурно-функціональний стан серця.

Значущість «жорсткого» контролю артеріально-го тиску (АТ) з мінімальним обмеженням за віком для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії (АГ) знайшла відображення в останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів [12]. Відомо, що зі збільшенням віку пацієнтів досягнення контролю АТ ускладнюється, що зумовлене значною мірою віковими змінами в артеріях еластичного типу та їх ущільненням [14, 20, 28] і потребує зазвичай застосування комбінованої терапії [2, 3, 10, 23, 25]. Дещо змінюються з віком також інші патофізіологічні механізми АГ, зокрема, зменшується значущість нейрогормональної активації (зменшення активності реніну, рівня альдостерону в плазмі крові тощо) і підвищується частота чутливості до солі [8, 14], що може бути передумовами для обрання певного класу або комбінації двох класів препаратів для початкової антигіпертензивної терапії (АГТ).

Є достатньо даних, які демонструють сильніший зв'язок з прогнозом пацієнтів з АГ показників центрального АТ (цАТ), насамперед систолічного (САТ) і пульсового (ПАТ), ніж брахіального АТ (БАТ) [5, 10, 16]. При цьому вплив не лише різних класів АГТ, а й окремих молекул на центральний САТ (цСАТ) при порівнянному ефекті на брахіальний (бСАТ) є різним [2–5, 9, 10, 21, 23]. З урахуванням вікових змін жорсткості стінки великих артерій ці відмінності залежать також від віку. Проте останній аспект ефекту антигіпертензивних препаратів є маловивченим [24, 26].

Прогностичну значущість при АГ мають характер і вираженість уражень органів-мішеней, зокрема

міокарда лівого шлуночка (ЛШ) і великих артерій [18]. Досліджень щодо дії на них певних комбінацій антигіпертензивних препаратів, які не містять  $\beta$ -адреноблокатори, з урахуванням віку бракує. З таких комбінацій мало вивчено поєднання блокатора кальцієвих каналів (БКК) і тіазидоподібних дигідропіридинових діуретиків. З урахуванням вікової патофізіології і АГ цю комбінацію вважають перспективною для пацієнтів старшого віку [2, 4, 22, 23], у яких теоретично вона може мати переваги перед поширеною комбінацією діуретика з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА). Інформація про порівняльні дослідження впливу цієї комбінації на АТ, показники пульсової хвилі та ураження ЛШ, як органа-мішені, з урахуванням віку в доступній літературі відсутня.

**Мета роботи** — оцінити ефект 6-місячного лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2 ступеня інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту або блокатором рецепторів ангіотензину II у поєднанні з тіазидоподібним діуретиком (індапамідом) порівняно з таким дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів з діуретиком (індапамідом) або без нього на показники брахіального і центрального артеріального тиску, пружно-еластичні властивості артерій та структурно-функціональний стан серця залежно від віку.

## Матеріали і методи

У відкрите проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження з осліпленою оцінкою кін-

цевих точок було залучено 320 пацієнтів (156 чоловіків і 164 жінки віком від 35 до 80 років (середній вік —  $(62,80 \pm 0,61)$  року) з неускладненою АГ I—II стадії, 1 та 2 ступеня (відповідно 62,0 і 38,1 %). Середній бСАТ (*per protocol*) становив  $(153,70 \pm 0,66)$  мм рт. ст.

Набір клінічного матеріалу проведено на базі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва — бази кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

**Критерії залучення до дослідження:** чоловіки та жінки віком від 35 до 80 років з есенціальною АГ I—II стадії, 1—2 ступеня, за даними офісного АТ, який вимірювали вранці; відсутність АГТ або її нерегулярний (з інтервалом понад 1 добу) прийом, або відміна за 7 днів до рандомізації; відсутність критеріїв вилучення; підписання інформованої згоди.

**Критерії вилучення:** наявність вторинної АГ; перенесені інфаркт міокарда та інсульт; серцева недостатність II функціонального класу (ФК) і вище за NYHA; ознаки стабільної стенокардії напруження III—IV ФК; фракція викиду ЛШ  $< 50\%$ ; цукровий діабет 2 типу; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за EPI  $< 60$  мл/(хв ·  $1,73$  м<sup>2</sup>); наявність вад серця; захворювань периферичних судин; переміжна кульгавість; порушення ритму серця (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизм шлуночкової або надшлуночкової тахікардії в анамнезі, стійка синусова тахікардія; порушення АВ-провідності або синусова брадикардія, або синдром слабкості синусового вузла; будь-яка клінічно значуща супутня патологія; неможливість відмінити попередню АГТ; ожиріння (індекс маси тіла  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>); прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних препаратів; контрацептивів; вагітність, яка планується; гіперкаліємія ( $> 5,5$  ммоль/л) і гіпокаліємія ( $< 3,5$  ммоль/л).

На час рандомізації пацієнти не приймали антигіпертензивних препаратів чи приймали нерегулярно. Пацієнтів вилучали з дослідження у разі відкликання інформованої згоди, втрати зв'язку з клінікою (неявкою на візит); виникнення побічних явищ, які не давали змоги продовжити участь у дослідженні, погіршення стану пацієнта, не пов'язане з терапією, яке потребувало проведення додаткових обстежень або призначення препаратів, недозволених протоколом.

Залежно від віку пацієнтів розділили на дві групи:  $< 65$  років ( $n = 157$ , співвідношення чоловіків і жінок приблизно 1:1) і  $\geq 65$  років ( $n = 163$ , співвідношення чоловіків і жінок приблизно 1:1).

Усі пацієнти проходили початкове обстеження і в обох групах були рандомізовані методом сліпих конвертів на 2 підгрупи: терапія на основі ІАПФ або БРА (підгрупи А), або дигідропіридинового БКК (підгрупи Б).

Пацієнтам підгруп А призначали периндоприл («Престаріум», Servier, Франція) або олімесартан

(«Кардосал», Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) в початкових дозах відповідно 5 або 10 мг на вибір дослідника, з урахуванням офісного АТ, та 20 або 40 мг. Пацієнтам підгруп Б призначали лерканідипін («Леркамен», Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Німеччина) в дозі 5 або 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам віком  $\geq 65$  років підгрупи Б лікування починали із фіксованої комбінації фіксованої комбінації індапаміду 1,5 мг та амлодипіну 5 мг («Арифам», Servier, Франція).

Перший прийом призначеного на початку дослідження антигіпертензивного препарату відбувся безпосередньо в кабінеті лікаря. Протягом перших 2 міс візити для оцінки антигіпертензивної ефективності та переносності АГТ проводили 1 раз на 2 тиж, потім кожні 2 міс до 6 міс. Метою лікування було досягнення цільового офісного бАТ ( $< 140/90$  мм рт. ст.). За потреби дозу кожного із досліджуваних антигіпертензивних препаратів збільшували до повної терапевтичної. Як наступний крок за потреби пацієнтам підгруп А і пацієнтам віком  $< 65$  років підгрупи Б додавали до схеми лікування індапамід («Іпамід», Київський вітамінний завод, Україна чи «Індопрес» Борщагівський ХФЗ, Україна) в дозі 2,5 мг 1 раз на добу. Пацієнтам віком  $\geq 65$  років підгрупи Б за потреби змінювали комбінацію «Арифам» 1,5 мг/5 мг на комбінацію з більшою дозою амлодипіну — «Арифам» 1,5 мг/10 мг.

Пацієнтам, яким до залучення в дослідження, були призначені  $\beta$ -адреноблокатори для лікування можливої стабільної стенокардії I—II ФК, тахікардії та екстрасистолії, цю терапію залишали без змін. Таких було 58 (20,4 % *per protocol*) осіб. Якщо до залучення в дослідження пацієнти отримували статини і ацетилсаліцилову кислоту, то їх прийом продовжували, якщо ні, то ці препарати призначали на початку лікування за наявності показань і відсутності протипоказань [12].

З кожним пацієнтом під час візиту проводили бесіду щодо здорового способу життя, харчування і шкідливих звичок.

Пацієнтам виконували загальноклінічні дослідження, рутинні лабораторні клінічні і біохімічні дослідження, вимірювання бАТ за допомогою механічного тонометра Microlife BP AG1-30, дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Logiq 400 Pro series з визначенням товщини комплексу інтима—медіа, апланційну тонометрію за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor Medical, Австралія), ехокардіограму системою ультразвукової діагностики (Hitachi Aloka Medical).

Аналіз пульсової хвилі проводили за методикою апланційної тонометрії [27]. До її виконання визначали офісний бАТ згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (2013) [19]. Пульсовий АТ (ПАТ) визначали як різницю між

САТ і діастолічним АТ (ДАТ). Середній АТ розраховували за формулою:

$$\text{Середній АТ} = \text{ПАТ} : 3 + \text{ДАТ}.$$

Визначення величини АТ проводили з дотриманням стандартних умов: за кімнатної температури в освітленій кімнаті після 15 хв відпочинку в положенні сидячи, без впливу нікотину та кофеїну за 2–3 год до дослідження. За даним аналізу пульсової хвилі визначали показники центральної гемодинаміки: центральний САТ (цСАТ), ДАТ (цДАТ), ПАТ (цПАТ), середній цАТ, тиск аугментації (АР), індекс аугментації (АІх), індекс аугментації, нормалізований для частоти пульсу 75 за 1 хв (АІх<sub>75</sub>) та вимірювали каротидно-радіальну (ШППХ<sub>КР</sub>) і каротидно-феморальну (ШППХ<sub>КФ</sub>) швидкість поширення пульсової хвилі. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) і середній АТ визначали за даними аналізу пульсової хвилі. Результат дослідження вважали прийнятним за величини операторського індексу понад 90%.

Доплер-ехокардіографію виконували за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [16]. Оцінювали показники морфофункціонального стану серця, зокрема кінцеводіастолічний розмір (КДР) і об'єм (КДО), кінцевосистолічний об'єм (КСО) за Simpson, ударний об'єм (УО), ФВ ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), об'єм лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму (ІО) ЛП.

Індекс відносної товщини стінок ЛШ (ВТС) обчислювали за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗС}) : \text{КДР}.$$

Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) визначали за формулою Penn Convention [11], індекс ММ ЛШ (ІММ ЛШ) — як співвідношення ММ ЛШ і площі поверхні тіла за формулою D. Dubois. Гіпертрофію ЛШ діагностували при значеннях ІММ ЛШ  $\geq 115$  г/м<sup>2</sup> для чоловіків і  $\geq 95$  г/м<sup>2</sup> для жінок [19].

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у всіх хворих вивчали показники трансмітрального кровотоку методом імпульсної доплер-ехокардіографії за стандартною методикою [19]: Е — максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ, А — максимальну швидкість потоку періоду пізнього наповнення, Е/А — відношення між амплітудами хвиль Е та А, DT — час уповільнення кровотоку в ранню фазу діастолі, IVRT — час ізвольомічного розслаблення ЛШ. Визначали швидкість транстрикуспідальної регургітації, а також, методом тканинної доплерографії, вимірювали максимальну діастолічну швидкість руху септальної (e'<sub>септ</sub>) та латеральної (e'<sub>лат</sub>) частин фіброзного кільця мітрального клапана. Розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця (Е/е'). За рекомендаціями Європейської

асоціації з візуалізації серцево-судинної системи (2016), Американського товариства ехокардіографії з визначення діастолічної дисфункції ЛШ (ІО ЛП  $\geq 34$  мл/м<sup>2</sup>, e'<sub>септ</sub>  $\leq 8$  см/с, e'<sub>лат</sub>  $\leq 10$  см/с), розподіляли пацієнтів за ступенем діастолічної дисфункції відповідно до показників Е/А < 0,8, DT > 200 мс, Е/е' < 9 (1-й ступінь); Е/А — 0,8–1,5, DT — 160–200 мс, Е/е' — 9–12 (2-й); Е/А > 2, DT < 160 мс, Е/е' > 12 (3-й) [11]. Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) розраховували за формулою:

$$\text{ЗПСО} = \text{САД} : \text{серцевий викид}.$$

Визначали артеріальний еластанс (Е<sub>а</sub>) — інтегральний показник жорсткості стінки артерій, кінцевосистолічний еластанс (Е<sub>ес</sub>) — показник жорсткості стінки міокарда ЛШ у період систоли.

Е<sub>а</sub> розраховували за формулою [6, 7, 15]:

$$E_a = \text{КСТ} : \text{УО},$$

де КСТ — кінцевосистолічний тиск у ЛШ, обрахований за формулою  $\text{КСТ} = 0,9 \cdot \text{САТ}$ .

Тому для підрахунку Е<sub>а</sub> ми використали формулу:

$$E_a = 0,9 \cdot \text{САТ} : \text{УО}.$$

Е<sub>ес</sub> розраховували за формулою:

$$E_{es} = 0,9 \cdot \text{САТ} : (\text{КСО} - V_0),$$

де КСО — кінцевосистолічний об'єм ЛШ; V<sub>0</sub> — умовна точка перетину похилої Е<sub>ес</sub> з віссю Х (приймали, що V<sub>0</sub>  $\approx 0$ ) [2, 6, 15].

Для оцінки серцево-судинного сполучення (ССС) використовували формулу [6, 7, 15]:

$$\text{ССС} = E_a : E_{es}.$$

Концентрацію тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) у сироватці крові досліджували на автоаналізаторі «Cogona» (LKB, Швеція) з використанням ферментативних наборів фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина) та подальшим визначенням концентрації ХС ЛПНГ за формулою W. T. Friedewald.

Швидкість клубочкової фільтрації визначали розрахунковим методом за формулою СКД-EPI, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 [33].

Усі клінічні та функціонально-діагностичні обстеження проводили на початку дослідження та в кінці періоду лікування.

Кінцевими точками дослідження, які визначали через 6 міс, були контроль офісного АТ ( $\leq 140/90$  мм рт. ст.), офісний бСАТ, цСАТ, цПАТ, АР, АІх<sub>75</sub>,  $\Delta$  ШППХ<sub>КФ</sub>, ІО ЛП, ІММ ЛШ, Е/е'.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми IBM SPSS Statistics 19. Усі дані наведено у вигляді  $M \pm m$ , де М — середнє арифметичне значення показника, m — стандартна похибка середнього арифметичного значення. При проведенні статистичного аналізу використовували критерій Стьюдента, непараметричні критерії для незалежних вибірок та кореляційний аналіз за Спірменом. Для порівняння категорійних змінних застосовували тест  $\chi^2$ . Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .



Т а б л и ц я 1

## Клініко-демографічна характеристика груп

Показник	До 65 років		65 років і більше	
	Підгрупа А (n = 71)	Підгрупа Б (n = 66)	Підгрупа А (n = 60)	Підгрупа Б (n = 87)
Чоловіки/жінки	41/30	37/29	30/30	37/50
Вік, роки	52,60 ± 0,02	55,20 ± 0,75	70,83 ± 0,65***	70,30 ± 0,56***
Вперше діагностована АГ	34 (47,9%)	30 (45,5%)	24 (40,0%)	29 (33,3%)
Тривалість АГ, роки	9,3 ± 1,0	8,4 ± 0,6	18,2 ± 1,2***	18,2 ± 1,2***
АГ				
I стадія	14 (19,7%)	11 (16,7%)	4 (6,7%)*	6 (6,9%)*
II стадія	57 (80,3%)	55 (83,3%)	56 (93,3%)*	81 (93,1%)*
1-й ступінь	46 (64,8%)	37 (56,1%)	41 (68,3%)	57 (65,5%)
2-й ступінь	25 (35,2%)	29 (44,0%)	19 (31,6%)	30 (34,4%)
Стабільна стенокардія напруження I–II ФК	7 (9,8%)	5 (7,6%)	20 (33,3%)**	36 (41,4%)**
Тютюнокуріння	9 (12,7%)	16 (24,3%)	8 (13,3%)	13 (15,0%)
Середній ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,94 ± 0,53	30,70 ± 0,56	31,22 ± 0,71	29,30 ± 0,56
ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	63 (88,7%)	60 (90,9%)	50 (83,3%)	66 (75,9%)
Зріст, см	172,07 ± 0,83	170,70 ± 1,07	168,70 ± 1,15	167,10 ± 0,85
бСАТ, мм рт. ст.	153,3 ± 1,3	154,8 ± 1,5	152,8 ± 1,3	153,9 ± 1,2
ЧСС, за 1 хв	70,8 ± 1,2	70,2 ± 1,1	66,1 ± 0,9**	65,6 ± 0,8**
Товщина комплексу інтима – медіа, см	1,00 ± 0,02	1,00 ± 0,02	1,06 ± 0,02	1,00 ± 0,02
ЗХ, ммоль/л	5,94 ± 0,16	6,06 ± 0,13	5,79 ± 0,17	5,87 ± 0,15
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,60 ± 0,15	3,48 ± 0,11	3,34 ± 0,12	3,58 ± 0,13
Глюкоза, ммоль/л	5,06 ± 0,08	5,03 ± 0,08	5,12 ± 0,086	5,1 ± 0,07
Креатинін, ммоль/л	77,30 ± 1,38	79,30 ± 1,71	77,70 ± 1,53	79,00 ± 1,33
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	88,3 ± 1,2	85,8 ± 1,8	78,1 ± 1,2***	76,4 ± 1,1***

Дані per protocol.

Різниця щодо пацієнтів віком &lt; 65 років є статистично значуща: \* p &lt; 0,05; \*\* p &lt; 0,01; \*\*\* p &lt; 0,001.

## Результати та обговорення

Закінчили дослідження 284 пацієнти (145 чоловіків і 139 жінок), зокрема віком < 65 років підгрупи А (41 чоловік та 30 жінок) і підгрупи Б (37 чоловіків і 29 жінок), віком ≥ 65 років підгрупи А (30 чоловіків та 30 жінок) і підгрупи Б (37 чоловік і 50 жінок). За період дослідження 36 (11,25%) пацієнтів вибули: через втрату зв'язку з дослідником – 24 (7,5%), через розвиток побічних ефектів – 12 (3,75%): у підгрупі А виник кашель у 4 (1,25%) осіб, у підгрупі Б набряки нижніх кінцівок – у 5 (1,56%), почервоніння обличчя – у 3 (0,93%).

У табл. 1 наведено характеристику пацієнтів на час залучення до дослідження. Групи були порівнянні за клініко-демографічними показниками, зокрема за чинниками, які впливають на рівень цАТ: вік, стать, зріст, бАТ, ЧСС [14, 28].

Середній рівень офісного бСАТ у пацієнтів чотирьох груп відповідав критеріям залучення, більшість хворих мали АГ 1 ступеня II стадії, що асоціювалось з надлишковою масою тіла. Більше

половини пацієнтів мали вперше виявлену АГ. Особи, які раніше лікувалися, найчастіше приймали ІАПФ (табл. 2). Більшість пацієнтів отримували комбіновану терапію з використанням індапаміду, за її частотою і частотою прийому β-адреноблокаторів обидві підгрупи вікових груп суттєво не відрізнялись (p > 0,05).

Підгрупи пацієнтів віком < 65 років були порівнянні за вихідними рівнями всіх показників офісного бАТ і цАТ, показників пружно-еластичних властивостей великих артерій (усі p > 0,05) (табл. 3). Після 6-місячного лікування у пацієнтів віком < 65 років обох підгруп статистично значущо зменшилась величина бСАТ, бДАТ, середнього бАТ, що супроводжувалось зниженням цСАТ, цДАТ, цПАТ, середнього цАТ, ЗПСО (p < 0,01, p < 0,001). Ступінь зменшення показників АТ під впливом лікування в обох підгрупах суттєво не відрізнялась, про що свідчила відсутність відмінностей між середніми величинами через 6 міс, за винятком бПАТ, який у підгрупі Б був меншим, ніж у підгрупі А (p < 0,01), але це могло бути

Т а б л и ц я 2

## Лікування пацієнтів

Лікування	До 65 років		65 років і більше	
	Підгрупа А (n = 71)	Підгрупа Б (n = 66)	Підгрупа А (n = 60)	Підгрупа Б (n = 87)
<b>Попереднє</b>				
ІАПФ/БРА	23 (32,4%)	16 (24,2%)	23 (38,3%)	30 (34,5%)
БКК	11 (15,5%)	5 (7,6%)	10 (16,7%)	13 (14,9%)
Тіазиди	5 (7,1%)	4 (6,1%)	7 (11,7%)	11 (12,6%)
β-Адреноблокатори	6 (8,5%)	5 (7,6%)	13 (21,7%)	15 (17,2%)
<b>На кінець дослідження</b>				
Периндоприл, зокрема у дозі 10 мг	37 (52,1%) 30 (42,3%)	0 0	34 (56,7%) 28 (46,7%)	0 0
Олмесартан, зокрема у дозі 20 мг у дозі 40 мг	34 (48,0%) 7 (9,8%) 27 (38,0%)	0 0 0	26 (43,3%) 8 (13,3%) 18 (30,0%)	0 0 0
Лерканідипін, зокрема у дозі 10 мг	0 0	66 (100,0%) 60 (90,9%)	0 0	0 0
Амлодипін <sup>1</sup> , зокрема у дозі 10 мг	0 0	0 0	0 0	87 (100,0%) 62 (71,3%)
Індапамід	37 (52,1%) <sup>2</sup>	46 (69,7%) <sup>2</sup>	53 (88,3%) <sup>2</sup>	87 (100,0%) <sup>3</sup>
β-Адреноблокатори <sup>4</sup>	7 (9,8%)	7 (10,6%)	20 (33,3%)	24 (27,6%)
Статини	38 (53,5%)	27 (41,0%)	60 (100,0%)	87 (100,0%)
Ацетилсаліцилова кислота	23 (32,4%)	38 (57,6%)	20 (33,3%)	42 (48,3%)

<sup>1</sup> У складі препарату «Арифам».

<sup>2</sup> Індапамід у дозі 2,5 мг.

<sup>3</sup> Індапамід-ретард 1,5 мг у складі препарату «Арифам».

<sup>4</sup> β-Адреноблокатори у дозі ≤ 50 % від повної.

випадковою знахідкою, оскільки середні величини цПАТ не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

У результаті лікування офісний БАТ < 140/90 мм рт.ст., як «мінімальна» терапевтична мета, був досягнутий у підгрупі А у 49 (69,0%) пацієнтів, а в підгрупі Б — у 44 (67,0%,  $p > 0,05$ ), БАТ < 120/80 мм рт.ст. — відповідно у 25 (35,2%) і 23 (34,8%,  $p > 0,05$ ). Терапевтичною метою щодо цАТ прийнято вважати 110/80 мм рт.ст. [28]. Її було досягнуто у 10 (14,1%) та 12 (18,2%) пацієнтів.

При порівняльному аналізі впливу двох видів АГТ на показники пульсової хвилі пацієнтів з АГ віком < 65 років (див. табл. 3) встановлено суттєве однакове зменшення пульсуючого навантаження на ЛШ за величиною АР, АІх, АІх<sub>75</sub>, ШППХ<sub>КР</sub> і ШППХ<sub>КФ</sub> ( $p < 0,01$  і  $p < 0,001$ ). З урахуванням відносно короткого терміну лікування, ці зміни, ймовірно, значною мірою були пов'язані зі зменшенням середнього гемодинамічного тиску, хоча є відомості щодо здатності ІАПФ і БКК позитивно впливати на жорсткість стінки судин незалежно від АГ [2–4].

Результати нашого дослідження щодо впливу лікування ІАПФ/БРА в поєднанні з тіазидоподібним діуретиком у 71 (25%) пацієнтів середнім віком ( $52,60 \pm 0,02$ ) року на показники пружно-еластичних властивостей великих артерій дещо відрізняються від даних Г.Д. Радченко та співавт.

[1] щодо ефекту 6-місячного лікування фіксованою комбінацією лозартану в дозі 100 мг із гідрохлортіазидом у дозі 25 мг у 32 пацієнтів з АГ аналогічного віку. Порівнянне з нашими даними зниження цСАТ не асоціювалось зі змінами АІх<sub>75</sub> і ШППХ<sub>КФ</sub>, незважаючи на додавання до лікування амлодипіну у 84% пацієнтів. Це могло бути пов'язане із тяжчим ступенем АГ (помірний і тяжкий) у дослідженні Г.Д. Радченко та співавт. [1], вищим початковим бСАТ (у середньому — 173 мм рт.ст.) і зниженням ЧСС на тлі лікування з 74 до 67 за 1 хв за відсутності такого в нашому дослідженні. Це також могло пояснюватися імовірними перевагами використаних нами молекул інгібіторів РАС — периндоприлу та олмесартану перед лозартаном, а також індапаміду перед гідрохлортіазидом. Це підтверджують дані дослідження [9].

У роботі Ю.М. Сіренка та співавт. [3] надано результати лікування фіксованою комбінацією периндоприлу з амлодипіном (препарат «Бі-Престаріум») протягом 12 міс 30 осіб з АГ, порівнянних з нашими пацієнтами за віком (у середньому — 46 років) і вихідним бСАТ (156 мм рт.ст.). При однаковому абсолютному зниженні цСАТ (зі 142 до 118 мм рт.ст.) і відсутності зміни ЧСС автори відзначили значно більше, ніж у нашому дослідженні, зменшення АІх<sub>75</sub> (з 26 до 11%) при однаковому

Т а б л и ц я 3

Динаміка показників офісного брахіального артеріального тиску і пульсової хвилі

Показник	До 65 років						65 років і більше					
	Підгрупа А (n = 71)		Підгрупа Б (n = 66)		Підгрупа А (n = 60)		Підгрупа Б (n = 87)		Підгрупа А (n = 60)		Підгрупа Б (n = 87)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
бСАТ, мм рт.ст.	153,30 ± 1,27	127,40 ± 1,19***	154,80 ± 1,53	125,90 ± 1,43***	152,80 ± 1,32	131,20 ± 1,31***	153,90 ± 1,24	125,70 ± 0,91***	152,80 ± 1,32	131,20 ± 1,31***	153,90 ± 1,24	125,70 ± 0,91***
бДАТ, мм рт.ст.	93,70 ± 1,08	82,10 ± 0,94***	95,00 ± 1,03	81,80 ± 1,04***	91,17 ± 1,30	82,20 ± 0,93***	90,50 ± 1,10	79,40 ± 0,54***	91,17 ± 1,30	82,20 ± 0,93***	90,50 ± 1,10	79,40 ± 0,54***
бПАТ, мм рт.ст.	59,50 ± 1,23	45,20 ± 0,94***	59,60 ± 1,58	41,10 ± 0,85***	61,15 ± 1,44	48,90 ± 1,12***	63,40 ± 1,20*	46,40 ± 0,82***	61,15 ± 1,44	48,90 ± 1,12***	63,40 ± 1,20*	46,40 ± 0,82***
цСАТ, мм рт.ст.	138,60 ± 1,07	121,10 ± 1,17***	141,10 ± 1,43	119,40 ± 1,39***	140,10 ± 1,29	124,30 ± 1,32***	141,90 ± 1,15	118,70 ± 0,89***	140,10 ± 1,29	124,30 ± 1,32***	141,90 ± 1,15	118,70 ± 0,89***
ΔцСАТ, мм рт.ст.	-17,50 ± 1,70		-22,30 ± 2,02*		-16,30 ± 1,94		-23,20 ± 1,34**		-16,30 ± 1,94		-23,20 ± 1,34**	
цДАТ, мм рт.ст.	92,70 ± 1,04	81,80 ± 0,94***	94,40 ± 1,05	81,70 ± 0,97***	89,70 ± 1,20	82,30 ± 0,95***	89,50 ± 1,02	78,80 ± 0,55***	89,70 ± 1,20	82,30 ± 0,95***	89,50 ± 1,02	78,80 ± 0,55***
цПАТ, мм рт.ст.	45,80 ± 1,09	39,20 ± 0,97***	46,10 ± 1,35	37,60 ± 0,92***	50,13 ± 1,43	42,00 ± 1,01***	52,30 ± 1,12	39,80 ± 0,80***	50,13 ± 1,43	42,00 ± 1,01***	52,30 ± 1,12	39,80 ± 0,80***
Середній БАТ, мм рт.ст.	113,60 ± 0,99	97,20 ± 0,84***	114,90 ± 0,97	96,60 ± 1,12***	111,70 ± 1,11	97,20 ± 0,84***	111,60 ± 1,00	94,80 ± 0,60***	111,70 ± 1,11	97,20 ± 0,84***	111,60 ± 1,00	94,80 ± 0,60***
Середній цАТ, мм рт.ст.	108,00 ± 0,91	94,90 ± 0,91***	109,90 ± 1,03	94,30 ± 1,04***	106,50 ± 1,03	94,90 ± 0,91***	106,90 ± 0,94	92,10 ± 0,58***	106,50 ± 1,03	94,90 ± 0,91***	106,90 ± 0,94	92,10 ± 0,58***
ЗПСО, (дин · с)/см <sup>5</sup>	1977,0 ± 52,7	1777,0 ± 47,8**	2062,0 ± 53,5	1723,0 ± 48,8***	2125,0 ± 73,3	1777,0 ± 47,8***	2168,0 ± 49,4	1873,0 ± 41,0***	2125,0 ± 73,3	1777,0 ± 47,8***	2168,0 ± 49,4	1873,0 ± 41,0***
ЧСС, за 1 хв	70,80 ± 1,23	71,1 ± 1,0	70,20 ± 1,12	72,30 ± 1,01	66,10 ± 0,90**	66,00 ± 0,81	65,60 ± 0,78**	70,30 ± 0,53***	66,10 ± 0,90**	66,00 ± 0,81	65,60 ± 0,78**	70,30 ± 0,53***
АР, мм рт.ст.	11,20 ± 0,66	9,37 ± 0,52*	12,70 ± 0,63	9,98 ± 0,47**	16,30 ± 0,78**	14,60 ± 0,73	16,40 ± 0,62**	12,10 ± 0,50***	16,30 ± 0,78**	14,60 ± 0,73	16,40 ± 0,62**	12,10 ± 0,50***
ΔІх, %	27,10 ± 1,31	23,40 ± 1,15*	28,90 ± 1,05	24,80 ± 0,91**	32,80 ± 1,07**	29,60 ± 1,05*	33,60 ± 0,80**	28,20 ± 0,69***	32,80 ± 1,07**	29,60 ± 1,05*	33,60 ± 0,80**	28,20 ± 0,69***
ΔІх <sub>75</sub> , %	24,80 ± 1,13	21,40 ± 1,0*	26,30 ± 1,1	22,60 ± 0,88**	29,10 ± 1,01**	26,60 ± 0,95	29,10 ± 0,77**	24,20 ± 0,62***	29,10 ± 1,01**	26,60 ± 0,95	29,10 ± 0,77**	24,20 ± 0,62***
РРамрl, %	129,10 ± 1,80	133,80 ± 1,64	127,70 ± 1,58	133,60 ± 1,44	120,60 ± 1,46**	124,70 ± 1,32*	119,50 ± 0,97**	129,50 ± 0,93***	120,60 ± 1,46**	124,70 ± 1,32*	119,50 ± 0,97**	129,50 ± 0,93***
Тривалість викиду, мс	310,80 ± 3,35	307,80 ± 3,29	316,70 ± 3,36	313,80 ± 3,83	335,10 ± 2,93**	333,40 ± 3,02	328,10 ± 2,62**	323,90 ± 3,23	335,10 ± 2,93**	333,40 ± 3,02	328,10 ± 2,62**	323,90 ± 3,23
Тривалість викиду, %	35,70 ± 0,44	36,20 ± 0,48	37,03 ± 0,95	36,40 ± 0,45	35,80 ± 0,46	36,00 ± 0,42	35,40 ± 0,37	36,30 ± 0,34	35,80 ± 0,46	36,00 ± 0,42	35,40 ± 0,37	36,30 ± 0,34
ШППХ <sub>КР</sub> м/с	9,64 ± 0,25	8,68 ± 0,16**	9,50 ± 0,21	8,50 ± 0,19**	9,80 ± 0,24	9,20 ± 0,18*	10,40 ± 0,22*	8,90 ± 0,12***	9,80 ± 0,24	9,20 ± 0,18*	10,40 ± 0,22*	8,90 ± 0,12***
Δ ШППХ <sub>КР</sub> м/с	-0,96 ± 0,38		-1,00 ± 0,28		-0,60 ± 0,32		-1,50 ± 0,28		-0,60 ± 0,32		-1,50 ± 0,28	
ШППХ <sub>КФ</sub> м/с	10,70 ± 0,30	9,50 ± 0,16**	10,80 ± 0,24	9,70 ± 0,15***	11,60 ± 0,24*	10,50 ± 0,21**	12,50 ± 0,23**	10,20 ± 0,15***	11,60 ± 0,24*	10,50 ± 0,21**	12,50 ± 0,23**	10,20 ± 0,15***
Δ ШППХ <sub>КФ</sub> м/с	-1,20 ± 0,46		-1,10 ± 0,27		-1,10 ± 0,33		-2,30 ± 0,35#		-1,10 ± 0,33		-2,30 ± 0,35#	

Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у підгрупі А тієї самої вікової групи у відповідний термін: # p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у пацієнтів до 65 років у відповідній підгрупі до лікування: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

зменшенні ШППХ<sub>КФ</sub>. Можна припустити причину такої відмінності у більшому терміні лікування (12 міс проти 6 міс) і перевагами застосованої Ю. М. Сіренком та співавт. [3] комбінації ІАПФ периндоприлу з амлодіпіном перед комбінацією цих класів із діуретиком у пацієнтів віком < 65 років.

Порівняння вихідних даних пацієнтів двох вікових груп на початку дослідження (див. табл. 3) при порівнянних середніх рівнях бСАТ, бДАТ, цСАТ, цДАТ і цПАТ ( $p > 0,05$ ) виявило дещо вищий середній бПАТ у пацієнтів, рандомізованих у групу «Арифам» (пацієнти віком  $\geq 65$  років;  $p < 0,05$ ). У цій групі пацієнти мали статистично значущо вищі значення ЗПСО, АР, АІх, АІх<sub>75</sub>, ШППХ<sub>КР</sub>, ШППХ<sub>КФ</sub>, діаметра кореня аорти, швидкості транс-трикуспідальної регургітації, об'єму ЛП та ІО ЛП, ІММ ЛШ,  $e'_{\text{септ}}$ ,  $E/e'$ , нижчі — ЧСС, ФВ. Привертало увагу, що у пацієнтів віком  $\geq 65$  років, рандомізованих в обидві підгрупи, порівняно з хворими віком < 65 років, були статистично значущо вищі показники аугментації пульсової хвилі (АР, АІх, АІх<sub>75</sub>) і ШППХ<sub>КР</sub>, ШППХ<sub>КФ</sub> (в одній із груп  $p < 0,001$ ). Хоча із літератури відомо, жорсткість стінки артерій еластичного типу і, як наслідок, аугментації пульсової хвилі підвищується з віком унаслідок переважно збільшення вмісту колагену і зниження еластичних властивостей [19]. Певний вплив на ці показники могла мати менша ЧСС (приблизно на 5 за 1 хв) у групах пацієнтів старшого віку порівняно з молодшим ( $p < 0,01$ , див. табл. 3). Обернено пропорційний зв'язок між ЧСС і АІх, АР та цСАТ зумовлений більш раннім «поверненням» ретроградної пульсової хвилі до висхідної аорти, яка здатна «додатково» підвищити в ній САТ [27].

У пацієнтів віком  $\geq 65$  років відзначено виражений антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації амлодіпіну з індапамідом порівняно з ІАПФ/БРА з індапамідом на середній рівень як брахіального, так і центрального САТ і ДАТ, середні БАТ і цАТ ( $p < 0,01$ , див. табл. 3), про що свідчили менші величини цих показників через 6 міс. Абсолютне зменшення цСАТ у підгрупах становило відповідно  $(23,20 \pm 1,34)$  і  $(16,30 \pm 1,94)$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). За величиною бПАТ і цПАТ підгрупи суттєво не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні кінцевих величин показників аугментації і пружно-еластичних властивостей артерій привертало увагу менші значення АР, АІх<sub>75</sub>, абсолютне зменшення ШППХ<sub>КФ</sub> при лікуванні «Арифамом».

Відомо, що не лише цСАТ, а й АІх і ШППХ<sub>КФ</sub> є незалежними предикторами серцево-судинних подій і виживаності у пацієнтів з АГ [18, 22, 25, 26], тому переваги в ефекті на ці показники одного виду АГТ перед іншим є клінічно значущими. Ар і АІх залежать від АТсер. і ЧСС [2, 21, 23, 24], тому їх більш виражене зниження при застосуванні «Арифаму», може бути пов'язане як з більш вира-

женим, ніж у групі порівняння, зниженням середніх БАТ і цАТ, так і зі збільшенням ЧСС у середньому на  $(4,60 \pm 0,94)$  за 1 хв ( $p < 0,001$ ) при її збереженому рівні в кінці періоду спостереження в групі ІАПФ/БРА + індапамід.

Зв'язок між зниженням ЧСС при АГТ зокрема з використанням  $\beta$ -адреноблокаторів, та підвищенням АІх і цСАТ, а також ШППХ<sub>КФ</sub> установлений у низці робіт [1, 10, 21, 27]. Проте в літературі бракує відомостей про дослідження ефектів АГТ на АТ, відбиття пульсової хвилі та її швидкість в умовах збільшення ЧСС щодо вихідного рівня.

Як показали отримані нами дані, у пацієнтів віком  $\geq 65$  років, рандомізованих у групу лікування «Арифамом», вихідна величина ЧСС обернено пропорційно корелювала із АР ( $r = -0,357$ ,  $p < 0,01$ ), АІх ( $r = -0,274$ ,  $p < 0,05$ ), але не з АІх<sub>75</sub>, цСАТ і середнім цАТ ( $p > 0,05$ ). На тлі лікування через 6 міс кореляції між ЧСС та АР не виявлено, але відзначено кореляцію між величиною абсолютного збільшення ЧСС через 6 міс ( $(4,60 \pm 0,94)$  уд/хв) з абсолютними  $\Delta$ АР ( $r = -0,285$ ,  $p < 0,01$ ),  $\Delta$ бСАТ ( $r = 0,224$ ,  $p < 0,05$ ),  $\Delta$ сер.БАТ ( $r = 0,312$ ,  $p < 0,01$ ),  $\Delta$ сер.цАТ ( $r = 0,225$ ,  $p < 0,05$ ) за відсутності кореляції з  $\Delta$ АІх<sub>75</sub>,  $\Delta$ ШППХ<sub>КФ</sub>,  $\Delta$ цСАТ ( $p > 0,05$ ).

При аналізі показників структурно-функціонального стану серця у пацієнтів обох підгруп віком < 65 років на початку дослідження виявлено помірне збільшення середньої величини товщини ЗС і МШП (табл. 4) з формуванням гіпертрофії ЛШ за показником ІММ ЛШ у 20 (28,2%) жінок та 16 (22,5%) чоловіків, рандомізованих у підгрупу А, і у 16 (24,2%) жінок та 16 (24,2%) чоловіків, рандомізованих у підгрупу Б ( $p > 0,05$ ). Ознаки діастолічної дисфункції за даними тканинної доплерографії згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи та Американського товариства ехокардіографії (2016) [11] з визначення діастолічної функції ЛШ відзначено у невеликої кількості пацієнтів — 12 (8,8%), І ступінь — у 3 (2,2%) пацієнтів, II ступінь — у 2 (1,5%). За критеріями зазначених рекомендацій ознаки підвищення тиску в ЛП (ІО ЛП  $\geq 34$ ,  $e'_{\text{септ}} \leq 8$  см/с,  $e'_{\text{лат}} \leq 10$  см/с,  $E/A > 2$ ,  $DT < 160$  мс,  $E/e' > 12$  (III ступінь)) були відсутні.

Через 6 міс лікування в обох підгрупах пацієнтів віком < 65 років не відбулося суттєвих змін ані структурних показників (КДО, ІО ЛП, товщини стінок і ІММ ЛШ), ані показників систолічної (ФВ) і діастолічної функції ЛШ (усі  $p > 0,05$ , див. табл. 4), за винятком зменшення ІММ ЛШ у групі БКК + індапамід на 7,1% ( $p < 0,05$ ),  $e'_{\text{септ}}$  — на 7,6% ( $p < 0,05$ ). З урахуванням відсутності змін інших структурних і функціональних показників (зокрема  $e'_{\text{лат}}$ ,  $E/e'$ , ІО ЛП,  $DT$ ,  $E/A$ ), ці зміни можуть мати випадковий характер.

У дослідженні Г. Д. Радченко та співавт. [2] терапія фіксованою комбінацією периндоприлу



Т а б л и ц я 4

**Динаміка доплер-ехокардіографічних показників структурно-функціонального стану серця і артеріально-шлуночкового сполучення**

Показник	До 65 років						65 років і більше					
	Підгрупа А (n = 71)		Підгрупа Б (n = 66)		Підгрупа А (n = 60)		Підгрупа Б (n = 87)		Підгрупа А (n = 60)		Підгрупа Б (n = 87)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
КДО, мл	108,90 ± 2,31	104,50 ± 2,34	106,80 ± 2,74	105,60 ± 2,78	110,60 ± 3,16	106,40 ± 3,13	108,80 ± 2,40	98,20 ± 2,26***	110,60 ± 3,16	106,40 ± 3,13	108,80 ± 2,40	98,20 ± 2,26***
КСО, мл	40,60 ± 1,11	39,60 ± 1,15	40,20 ± 1,33	40,30 ± 1,35	43,30 ± 1,70	42,90 ± 1,78	43,60 ± 1,49	38,90 ± 1,39*	43,30 ± 1,70	42,90 ± 1,78	43,60 ± 1,49	38,90 ± 1,39*
УО, мл	68,30 ± 1,57	64,90 ± 1,52	66,60 ± 1,64	65,20 ± 1,84	67,30 ± 1,79	63,40 ± 1,67	65,10 ± 1,14	60,10 ± 1,25**	67,30 ± 1,79	63,40 ± 1,67	65,10 ± 1,14	60,10 ± 1,25**
ФВ, %	61,10 ± 0,58	61,20 ± 0,54	61,90 ± 0,45	62,30 ± 0,43	59,80 ± 0,64&&	59,80 ± 0,62	59,40 ± 0,55&&	61,60 ± 0,46**	59,80 ± 0,64&&	59,80 ± 0,62	59,40 ± 0,55&&	61,60 ± 0,46**
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,20 ± 0,02	1,18 ± 0,07	1,21 ± 0,01	1,17 ± 0,01	1,23 ± 0,02	1,21 ± 0,01	1,22 ± 0,02	1,14 ± 0,02***	1,23 ± 0,02	1,21 ± 0,01	1,22 ± 0,02	1,14 ± 0,02***
Товщина задньої стінки ЛПШ, см	1,14 ± 0,02	1,12 ± 0,02	1,12 ± 0,01	1,09 ± 0,01	1,16 ± 0,02	1,15 ± 0,01	1,15 ± 0,01	1,10 ± 0,02**	1,16 ± 0,02	1,15 ± 0,01	1,15 ± 0,01	1,10 ± 0,02**
ІММ ЛПШ, г/м <sup>2</sup>	109,80 ± 3,32	101,60 ± 3,13	113,70 ± 3,01	105,10 ± 2,63*	116,20 ± 3,49	114,10 ± 3,30	122,10 ± 3,01&	106,80 ± 2,32***	116,20 ± 3,49	114,10 ± 3,30	122,10 ± 3,01&	106,80 ± 2,32***
Відносна товщина стінок, ум. од.	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,47 ± 0,01
Ю ЛПШ, мл/м <sup>2</sup>	26,50 ± 0,88	24,40 ± 0,77	27,20 ± 0,78	25,30 ± 0,70	31,860 ± 1,41&&	31,090 ± 1,06	30,00 ± 1,31&	26,70 ± 0,10***	31,860 ± 1,41&&	31,090 ± 1,06	30,00 ± 1,31&	26,70 ± 0,10***
Е, см/с	64,90 ± 1,94	62,50 ± 1,44	65,40 ± 1,58	62,40 ± 1,26	67,40 ± 2,25	65,70 ± 1,80	64,60 ± 1,16	63,30 ± 1,14	67,40 ± 2,25	65,70 ± 1,80	64,60 ± 1,16	63,30 ± 1,14
А, см/с	79,60 ± 1,88	76,40 ± 1,44	78,380 ± 1,96	73,00 ± 1,82	77,90 ± 2,52	75,20 ± 2,36	80,70 ± 1,97	78,20 ± 1,25	77,90 ± 2,52	75,20 ± 2,36	80,70 ± 1,97	78,20 ± 1,25
Е/А	0,84 ± 0,03	0,83 ± 0,02	0,85 ± 0,03	0,87 ± 0,02	0,88 ± 0,03	0,98 ± 0,11	0,82 ± 0,03	0,81 ± 0,01	0,88 ± 0,03	0,98 ± 0,11	0,82 ± 0,03	0,81 ± 0,01
DT, м/с	220,40 ± 6,69	223,80 ± 6,3	227,20 ± 6,3	221,00 ± 6,05	234,20 ± 9,13	227,20 ± 8,39	231,70 ± 7,46	227,90 ± 6,28	234,20 ± 9,13	227,20 ± 8,39	231,70 ± 7,46	227,90 ± 6,28
IVRT, м/с	105,40 ± 1,31	105,00 ± 1,51	108,40 ± 2,44	104,80 ± 1,69	104,90 ± 1,71	103,30 ± 1,79	107,90 ± 1,75	107,40 ± 1,69	104,90 ± 1,71	103,30 ± 1,79	107,90 ± 1,75	107,40 ± 1,69
е'септ, см/с	8,48 ± 0,27	8,10 ± 0,19	8,06 ± 0,26	7,45 ± 0,14***	7,60 ± 0,21&&	7,50 ± 0,19	7,10 ± 0,17&&&	7,00 ± 0,14	7,60 ± 0,21&&	7,50 ± 0,19	7,10 ± 0,17&&&	7,00 ± 0,14
е'латр, см/с	8,58 ± 0,18	8,35 ± 0,13	8,60 ± 0,18	8,60 ± 0,13	9,00 ± 0,20	8,60 ± 0,15	8,40 ± 0,18	8,30 ± 0,16	9,00 ± 0,20	8,60 ± 0,15	8,40 ± 0,18	8,30 ± 0,16
Е/е'	7,17 ± 0,25	7,21 ± 0,20	7,40 ± 0,20	7,60 ± 0,22	8,60 ± 0,33&&	8,10 ± 0,23	8,60 ± 0,27&&	7,84 ± 0,17*	8,60 ± 0,33&&	8,10 ± 0,23	8,60 ± 0,27&&	7,84 ± 0,17*
Е <sub>а</sub> , мм рт. ст./мл	2,09 ± 0,05	1,83 ± 0,04***	2,17 ± 0,06	1,81 ± 0,04***	2,13 ± 0,06	1,94 ± 0,06*	2,18 ± 0,04	1,95 ± 0,04**	2,13 ± 0,06	1,94 ± 0,06*	2,18 ± 0,04	1,95 ± 0,04**
Е <sub>ес</sub> , мм рт. ст./мл	3,56 ± 0,09	3,07 ± 0,09***	3,69 ± 0,12	3,00 ± 0,10***	3,46 ± 0,14	3,02 ± 0,13*	3,48 ± 0,11	3,17 ± 0,11	3,46 ± 0,14	3,02 ± 0,13*	3,48 ± 0,11	3,17 ± 0,11
Е <sub>а</sub> /Е <sub>ес</sub>	0,61 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,61 ± 0,01	0,63 ± 0,02	0,64 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,64 ± 0,02	0,67 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,66 ± 0,02
Швидкість трансструкуспідальної регургіації	211,2 ± 6,60	196,3 ± 5,50	218,2 ± 6,17	211,0 ± 6,37	266,4 ± 6,26&&&	251,5 ± 6,13	251,1 ± 5,53&&&	224,8 ± 4,67***	266,4 ± 6,26&&&	251,5 ± 6,13	251,1 ± 5,53&&&	224,8 ± 4,67***
Загальний периферичний судинний опір, дин · см <sup>-5</sup>	1977 ± 52,7	1777 ± 47,8**	2062 ± 53,5	1723 ± 48,8***	2125 ± 73,3	1777 ± 47,8***	2168 ± 49,4&&	1873 ± 41,0***	2125 ± 73,3	1777 ± 47,8***	2168 ± 49,4&&	1873 ± 41,0***

Статистично значуща різниця щодо значення до лікування: \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у підгрупі А тієї самої вікової групи у відповідний термін: # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо значення показника у пацієнтів до 65 років у відповідній підгрупі до лікування: & p < 0,05; && p < 0,01; &&& p < 0,001.

з амлодипіном при порівнянні за нашими даними препаратом «Арифам» зниження АТ асоціювалося зі статистично значущим зменшенням ІММ ЛШ, а також позитивною динамікою показників діастолічної функції ЛШ ( $E/e'$  та  $E/A$ ). Такий результат був пов'язаний із довшим (12 міс) терміном лікуванням, ніж у нашому дослідженні, більшою виразністю початкових змін показників діастолічної функції, зокрема  $E/e'$ , який дорівнював 9,9, тобто був розташований у «сірій зоні» ( $> 8$ ), а також перевагами обраної комбінації антигіпертензивних препаратів.

В обох підгрупах пацієнтів віком  $< 65$  років однаково значуще знижувались  $E_a$  та  $E_{es}$  ( $p < 0,001$ ). Зменшення величини  $E_a$  було пов'язане зі зниженням САТ, а зменшення  $E_{es}$ , імовірно, мало адаптивний характер для підтримання стабільної оптимальної артеріально-шлуночкової взаємодії, про що свідчило значення показника  $E_a/E_{es}$  в обох підгрупах, яке не змінювалося.

Пацієнти з АГ віком  $\geq 65$  років на початку дослідження при порівнянні з пацієнтами молодшого віку показниками БАТ і цАТ відрізнялись дещо нижчою величиною ФВ ( $p < 0,01$ , див. табл. 4), яка в усіх випадках перевищувала 55%, за відсутності відмінностей за КДО, КСО та УО ( $p > 0,05$ ) на тлі гіршої діастолічної функції, про що свідчило збільшення величини ІО ЛП ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) та  $E/e'$  ( $p < 0,01$ ). Погіршення діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з АГ похилого і старечого віку узгоджується з даними літератури [2, 11].

У пацієнтів обох вікових груп антигіпертензивний ефект терапії ІАПФ/БРА у комбінації з індапамідом за величиною показників БАТ і цАТ (усі  $p < 0,05$ , див. табл. 3) не супроводжувався змінами ІММ ЛШ і показників систолічної та діастолічної функції ЛШ (усі  $p > 0,05$ , див. табл. 4). У групі пацієнтів похилого віку, які отримували терапію комбінованим препаратом «Арифам», відзначено зменшення КДО на 9,7% ( $p < 0,05$ ), КСО на 10,8% ( $p < 0,01$ ) і ІММ ЛШ на 12,5% ( $p < 0,001$ ) та підвищення показника систолічної функції ЛШ – ФВ на 3,6% ( $p < 0,05$ ). Це асоціювалося із ознаками поліпшення діастолічної функції ЛШ, про що свідчило зменшення ІО ЛП на 11,0% і  $E/e'$  на 8,83% ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників артеріального і шлуночково-го еластансу в групах пацієнтів з АГ різного віку не виявив суттєвих відмінностей ( $p > 0,05$ , див. табл. 4). На тлі АГТ у пацієнтів обох вікових груп відбулося зниження величини  $E_a$ , який відображує переважно середній гемодинамічний тиск [2, 6, 15], що супроводжувалося зменшенням  $E_{es}$  у групі пацієнтів, які отримували терапію комбінацією ІАПФ/БРА та індапаміду ( $p < 0,05$ , див. табл. 4). Проте величина співвідношення  $E_a/E_{es}$  не зазнала суттєвих змін ( $p > 0,05$ ) в обох групах.

Проаналізовано причини того, що терапія комбінацією амлодипіну та індапаміду значно ефек-

тивніше впливала практично на всі кінцеві точки, ніж комбінація ІАПФ/БРА та індапаміду. Позитивний ефект терапії щодо систолічної і діастолічної функції ЛШ, який супроводжувався регресом гіпертрофії міокарда ЛШ, відсутній при лікуванні комбінаціями на основі ІАПФ/БРА, можна пояснити більш вираженим зниженням як БАТ, так і цАТ, що супроводжувалося зменшенням пульсуючого навантаження на ЛШ (за величиною АР, АІх і цСАТ, див. табл. 3). Не виявлено жодних кореляційних зв'язків з ЧСС через 6 міс, абсолютною величиною її збільшення на тлі лікування ( $(4,60 \pm 0,94)$  за 1 хв) у цій групі пацієнтів, КДО і  $\Delta$ КДО, відповідно ( $r = 0,061$  і  $r = ,150$ ), ІММ ЛШ та  $\Delta$ ІММ ЛШ ( $r = 0,171$  і  $r = 0,068$ ), ФВ та  $\Delta$ ФВ ( $r = -0,054$  і  $r = -0,210$ ), ІО ЛП та  $\Delta$ ІО ЛП ( $r = -0,018$  і  $r = -0,044$ ),  $E/e'$  та  $\Delta E/e'$  ( $r = -0,012$  і  $r = -0,108$ ), (усі  $p > 0,05$ ).

Хоча в осіб старечого віку, зокрема у пацієнтів з АГ та/або атеросклерозом аорти, зменшення ЧСС призводить до збільшення УО, але воно не компенсується розтягуванням емісних судин, що призводить до збільшення ЦАТ та ПАТ. Підвищення цСАТ при зменшенні ЧСС зумовлене тим, що подовження систоли призводить до повернення ретроградної пульсової хвилі в систолу і її «зустріч» з антеградною хвилею збільшує цСАТ. Таким чином, у пацієнтів з АГ насамперед старшої вікової групи при виборі препаратів АГТ слід надавати перевагу тим, які не зменшують ЧСС або за відсутності тахікардії та ішемії мають певний позитивний хронотропний ефект. Індапамід має додатковий позитивний вплив на судинну стінку, маючи властивості антагоніста кальцію і збільшуючи продукцію простагліну, який спричиняє додатковий вазодилатаційний ефект [9]. Комбінація амлодипіну з індапамідом може потенціювати дію кожного з компонентів і таким чином здатна позитивно впливати на ураження органів-мішеней. Потенційну клінічну значущість виявлених нами переваг комбінованої терапії амлодипіном та індапамідом перед терапією ІАПФ/БРА у поєднанні з індапамідом демонструють результати метааналізу S. Rimoldi та співавт. (2015), які показали переваги комбінаціями БКК з діуретиком перед іншими комбінаціями щодо частоти інсультів та інфарктів, яка була меншою на 23 і 17%.

## Висновки

При порівнянному позитивному ефекті 6-місячної терапії комбінаціями інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту або блокатора рецепторів ангіотензину II з індапамідом і блокатора кальцієвих каналів з індапамідом на показники брахіального та центрального артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією 1–2 ступеня у пацієнтів старшого віку фіксована комбінація

блокатора кальцієвих каналів амлодипіну з індапамідом («Арифам») мала перевагу перед такою на основі інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту або блокатора рецепторів ангіотензину II щодо зниження брахіального та центрального артеріального тиску, середнього брахіального та середнього центрального артеріального тиску, тиску та індексу аугментації, швидкості пульсової хвили, а також індекс маси міокарда лівого шлуночка і індекс об'єму лівого передсердя, відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвили руху мітрального кільця лівого шлуночка, що асоціюва-

лось із підвищенням частоти серцевих скорочень (у середньому на 4,6 за 1 хв).

**Обмеження дослідження.** Дослідження було одноцентровим і проведене з участю відносно невеликої кількості пацієнтів. Проте статистичні методи обробки результатів були валідними для кількості залучених пацієнтів. Дослідження не було сліпим щодо прийому препарату. Фахівці, які проводили лабораторні та інструментальні і дослідження, знали характер терапії і не були прямо зацікавлені у позитивних результатах тієї чи тієї терапії. Певним чином могло вплинути на результати використання фіксованої комбінації препаратів лише в одній із чотирьох груп пацієнтів.

*Потенційний конфлікт інтересів. Автори статті не отримували грошової винагороди при проведенні дослідження. Автор К. М. Амосова отримувала грошові винагороди від компанії «Серв'є-Україна» (Франція) за проведення освітніх лекцій для лікарів.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — К. А., К. Л.;*

*збір та обробка матеріалу — К. Л., Ю. Р., Г. М., П. Л., Н. Ш., О. В.; статистичне опрацювання даних — К. Л.; редактування тексту — К. А.*

## Література

1. Радченко Г. Д., Міхєєва К. В., Кушнір С. М., Сіренко Ю. М. Порівняння впливу двох комбінацій (препарат Лоріста HD та бисопролол + гідрохлортиазид) на пружно-еластичні властивості артерій та центральний артеріальний тиск у пацієнтів із помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. — 2011. — № 2 (16). — С. 7–24.
2. Радченко Г. Д., Муштєнко Л. О., Сіренко Ю. М. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл + амлодипін на ураження органів — мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 4 (42). — С. 27–41.
3. Сіренко Ю. Н., Рековец О. Л., Кушнір С. Н., Торбас Е. Сравнительная эффективность эналаприла и периндоприла по влиянию на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Артеріальна гіпертензія. — 2016. — № 2 (46). — С. 101–112.
4. Сіренко Ю. М., Рековец О. Л. Оцінка впливу моно- та комбінованої антигіпертензивної терапії дигідропіридиноними та недигідропіридиноними антагоністами кальцію на пружно-еластичні властивості артерій та центральний артеріальний тиск у пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 3 (41). — С. 78–91.
5. Accetto R., Widimsky jr. J., Vincelj J. et al. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension: A subgroup analysis of the effect of valsartan and combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure // Polish Heart Journal (Kardiologia polska). — 2018 — Vol. 12(1–2) — P. 28–31.
6. Borlaug B. A., Kass D. A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // Cardiol. Clin. — 2011. — Vol. 29. — P. 447–459.
7. Chantler P. D., Lakatta E. G., Najjar S. S. Arterial-ventricular coupling: Mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // J. Appl. Physiol. — 2008. — Vol. 105. — P. 1342–1351.
8. Cheng H.-M., Chuang S.-Y., Sung S.-H. et al. Derivation and validation of diagnostic thresholds for central blood pressure measurements based on long-term cardiovascular risks // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013.
9. Christopher J., Peters R., Staessen J. et al. Fracture risk and the use of a diuretic (indapamide SR) +/- perindopril: a substudy of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) // Trials Journal. — 2006. — P. 7–33.
10. Dahlof B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 895–906.
11. Devereux R. B., Alonso D. R., Lutas E. M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. — 1986. — Vol. 57. — P. 450–458.
12. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults // ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA. — 2017. — NYP.00000000000000065.
13. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // Kidney Int. — 2017. — Vol. 7, N 1. — P. 1–59.
14. Harvey A. et al. Vascular Fibrosis in Aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications // Can. J. Cardiol. — 2016. — Vol. 32. — P. 659–668.
15. Ky B., French B., Khan A. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2013. — Vol. 62. — P. 72–1165.
16. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2005. — Vol. 18. — P. 1440–1463.
17. Luis V.; on behalf of the SEVITENSION Study Investigators. Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertension patients with diabetes // J. Clin. Hypertension. — 2015. — P. 1–8. DOI: 10.1111/jch.1267
18. Mancia G., Carugo S., Grassi G. et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients without and with blood pressure control data from the PAMELA population // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 744–749.
19. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // Hypertension. — 2013 — Vol. 31. — P. 1281–1357.

20. Panagiota A., Triantafyllou A., Douma S. Hemodynamic and arterial stiffness parameters in ambulatory blood pressure phenotypes and the clinical scenario of polypharmacy and comorbidities // *J. Clin. Hypertension*. — 2015. — Vol. 17 (8). — P. 655. <http://doi.org/10.1111/jch.12544>.
21. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G. et al. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: rax in regression of arterial the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 445–451.
22. Richard S. Vascular effects of calcium channel antagonists: new evidence // *Drugs*. — 2005. — Vol. 65 (2). — P. 1–10.
23. Ruilope L. M. Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertensive patients with diabetes // *J. Clin. Hypertension (Greenwich)*. — 2016. — Vol 18 (6). — P. 528–535
24. Sharman J. E., Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? // *J. Hum. Hypertension*. — 2013. — Vol. 27. — P. 405–411. DOI:10.1038/jhh.2013.23
25. Williams B., Lacy P., Cruickshank J. et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) study // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — P. 53–61.
26. Woźnicka-Leśkiewicz L., Posadzy-Małaczyńska A., Juszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences // *J. Hum. Hypertension*. — 2014. — Vol. 25.
27. Wilkinson I., Ian R., Hall I., MacCallum H. et al. Pulse-wave analysis clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22. — P. 147–152.
28. Xiaoming Zheng, Cheng Jin, Yeqiang Liu. Arterial stiffness as a predictor of clinical hypertension // *J. Clin. Hypertension*. — 2015. — Vol 17 (8). — P. 582–591. <http://doi.org/10.1111/jch.12556>

## Отличия влияния разных классов антигипертензивных препаратов в составе комбинированной терапии на показатели артериальной гемодинамики, жесткости стенки сосудов и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с артериальной гипертензией 1—2 степени с учетом возраста

**Е. Н. Амосова, Е. П. Лазарева, Ю. В. Руденко, Г. В. Мостбауер,  
П. А. Лазарев, Н. В. Шишкина, О. В. Василенко**

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

**Цель работы** — сравнить эффект 6-месячного лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) в сочетании с тиазидным диуретиком (индапамидом) и дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов (БКК) в комбинации с диуретиком на показатели брахиального и центрального артериального давления (АД), эластические свойства артерий и структурно-функционального состояния сердца в зависимости от возраста.

**Материалы и методы.** В исследование включили 320 пациентов (156 мужчин и 164 женщины) в возрасте от 35 до 80 лет (в среднем —  $62,80 \pm 0,61$ ) года) с неосложненной АГ I–II стадии, 1–2 степени (соответственно 62,0 и 38,1%). В зависимости от возраста пациентов разделили на две группы < 65 лет ( $n = 157$ ) и  $\geq 65$  лет ( $n = 163$ ), соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:1. Каждую группу методом слепых конвертов рандомизировали на две подгруппы: «А» — которой назначали терапию на основе ИАПФ (периндоприл в дозе 5–10 мг) или БРА (олмесартан в дозе 20–40 мг), и «Б» — которой назначали терапию на основе БКК (лерканидипин в дозе 5–10 мг). Пациентам в возрасте  $\geq 65$  лет, рандомизированных в подгруппу Б, лечение начинали с фиксированной комбинации индапамида 1,5 мг и аmlодипина 5 мг («Арифам», Servier, Франция). В случае недостижения целевого офисного брахиального АД ( $< 140/90$  мм рт.ст.) дозу каждого из исследуемых антигипертензивных препаратов увеличивали до полной терапевтической. При необходимости пациентам в обеих подгруппах А и пациентам в возрасте < 65 лет подгруппы Б добавляли индапамид в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки. Пациентам, которым назначили «Арифам», при необходимости увеличивали дозу до 1,5/10 мг. Больным было проведено общеклиническое обследование, измерение брахиального АД, анализ пульсовой волны и измерение каротидно-феморальной и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны с помощью апplanationной тонометрии, доплерэхокардиографию. Рассчитывали показатели жесткости стенки артерий ( $E_a$ ), жесткости стенки миокарда ( $E_{es}$ ) левого желудочка (ЛЖ), коэффициент желудочково-артериального взаимодействия ( $E_a/E_{es}$ ).

**Результаты и обсуждение.** Закончили исследование 284 пациента (145 мужчин и 139 женщин), в том числе в возрасте < 65 лет в группе А (41 мужчина и 30 женщин), в группе Б (37 мужчин и 29 женщин), в возрасте  $\geq 65$  лет в группе А (30 мужчин и 30 женщин) и группе Б (37 мужчин и 50 женщин). После 6-месячного лечения у пациентов в возрасте < 65 лет обеих подгрупп статистически значимо уменьшились брахиальное систолическое, брахиальное диастолическое, среднее брахиальное АД, что сопровождалось снижением центрального систолического, центрального диастолического, центрального пульсового, среднего центрального АД, общего периферического сосудистого сопротивления ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). В результате лечения офисное брахиальное АД  $< 140/90$  мм рт.ст. было достигнуто среди пациентов в возрасте < 65 лет у 69,0% лиц в подгруппе А и 67,0% ( $p > 0,05$ ) в подгруппе Б. В обеих подгруппах пациентов в возрасте < 65 лет отмечено уменьшение давления и индекса аугментации, в том числе нормализованного по частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 за 1 мин (АР, АIх, АIх<sub>75</sub>), каротидно-феморальной и каротидно-радиальной скорости распространения пульсовой волны (все  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ). Не зафиксировано существенных изменений систолической и диастолической функции ЛЖ, за исключением уменьшения индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ в группе лечения комбинацией БКК с индапамидом на 7,1% ( $p < 0,05$ ) и  $e'$  перегородки на 7,6% ( $p < 0,05$ ). У пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет абсолютное уменьшение центрального систолического АД в обеих подгруппах составило соответственно  $(23,20 \pm 1,34)$  и  $(16,30 \pm 1,94)$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ). По величине брахиального пульсового и центрального пульсового АД группы существенно не отличались ( $p > 0,05$ ). В группе лечения «Арифамом» исходное значение ЧСС коррелировало с АР ( $r = -0,357$ ,  $p < 0,01$ ), АIх ( $r = -0,274$ ,  $p < 0,05$ ), но не с АIх<sub>75</sub>, центрального систолического АД и среднего центрального АД ( $p > 0,05$ ). У пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет антигипертензивный эффект терапии комбинацией ИАПФ/БРА с индапамидом не сопровождался изменениями ИММ ЛЖ и показателей систолической и диастолической функции ЛЖ (все  $p > 0,05$ ). В группе лечения «Арифамом» отмечено умень-



шення конечнодиастолического и конечносистолического объемов (на 9,7% ( $p < 0,05$ )  $\geq$  10,8% ( $p < 0,01$ )), повышение фракции выброса ЛЖ на 3,6% ( $p < 0,05$ ), уменьшение ИММ ЛЖ на 12,5% ( $p < 0,001$ ), индекса объема левого предсердия на 11,0% и  $E/e'$  на 8,83% ( $p < 0,05$ ). В обеих подгруппах пациентов в возрасте  $< 65$  лет одинаково значительно снижались  $E_a$  и  $E_{es}$  ( $p < 0,001$ ). На фоне антигипертензивной терапии у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет отмечено уменьшение величины  $E_a$ , что сопровождалось снижением значения  $E_{es}$  в группе терапии комбинацией ИАПФ/БРА с индапамидом ( $p < 0,05$ ), но величина соотношения  $E_a/E_{es}$  не претерпела существенных изменений в обеих возрастных группах ( $p > 0,05$ ).

**Выводы.** При одинаковом положительном эффекте 6-месячной терапии комбинациями ИАПФ/БРА с индапамидом и БКК с индапамидом на показатели брахиального и центрального АД у пациентов с АГ 1–2 степени у лиц старшего возраста фиксированная комбинация БКК амлодипина с индапамидом («Арифам») имела преимущество перед комбинацией на основе ИАПФ (БРА) относительно уменьшения брахиального, центрального, среднего брахиального и среднего центрального АД, аугментации, скорости распространения пульсовой волны, ИММ ЛЖ, индекса объема левого предсердия,  $E/e'$  ЛЖ, что ассоциировалось с повышением ЧСС (в среднем на 4,6 за 1 мин).

**Ключевые слова:** артериальное давление, артериальная гипертензия, жесткость стенки сосудов, структурно-функциональное состояние сердца.

## Differences in the effects of various classes of antihypertensive drugs in combination therapy on indicators of arterial hemodynamics, vascular wall stiffness and structural-functional state of heart in patients with arterial hypertension of 1—2 degrees depending on age

K. M. Amosova, K. P. Lazareva, Yu. V. Rudenko, G. V. Mostbauer,  
P. O. Lazarev, N. V. Shyshkina, O. V. Vasylenko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

**The aim** — to compare the effect of 6-month treatment of patients with arterial hypertension (AH) of 1–2 degrees with angiotensin converting enzyme (ACE) or angiotensin II receptor blockers (ARB) in combination with a thiazide diuretic (indapamide) and dihydropyridine calcium channel blockers (CCB) in combination with a diuretic on indicators of brachial and central arterial pressure (AP), elastic properties of the arteries and the structural and functional state of the heart, depending on age.

**Materials and methods.** The study included 320 patients (156 men and 164 women) aged from 35 to 80 years (mean age  $62.8 \pm 0.61$  years) with uncomplicated AH of stage I–II, degree 1–2 (62.0% and 38, 1%, correspondingly). Depending on age, the patients were divided into two groups:  $< 65$  years old ( $n = 157$ ) and  $\geq 65$  years old ( $n = 163$ ), the ratio of men and women was approximately 1 : 1. Using the method of blind envelopes patients of each group were randomized into 2 subgroups: subgroup «A» — that received therapy based on an ACE inhibitor (perindopril 5–10 mg) or ARB (olmesartan 20–40 mg), and subgroup «B» who received therapy based on CCB (lercanidipine 5–10 mg). Patients  $\geq 65$  years old, randomized to subgroup «B», began treatment with a fixed combination of indapamide 1.5 mg + amlodipine 5 mg (*Arifam*, *Servier*, France). If the target office brachial AP was not achieved ( $< 140/90$  mm Hg), the dose of each of the studied antihypertensive drugs was increased to full therapeutic. If necessary, patients of subgroup «A» and patients aged  $< 65$  years old of subgroups «B» were additionally given indapamide at a dose of 2.5 mg 1 time per day. Patients who were prescribed *Arifam*, if necessary, increased the dose to 1.5/10 mg. The patients underwent general clinical examination, measurement of brachial arterial pressure, pulse wave analysis and measurement of carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity using applanation tonometry, Doppler echocardiography. The parameters of arterial wall stiffness ( $E_a$ ), myocardial wall stiffness ( $E_{es}$ ) of the left ventricle (LV), coefficient of ventricular-arterial interaction ( $E_a/E_{es}$ ) were calculated.

**Results and discussion.** The study involved a total of 284 patients (145 men and 139 women), including those aged  $< 65$  years in group «A» (41 men and 30 women), group «B» (37 men and 29 women), aged  $\geq 65$  years in group «A» (30 men and 30 women), and group «B» (37 men and 50 women). After 6 months of treatment, patients aged  $< 65$  years in both subgroups reliably decreased brachial systolic, brachial diastolic, mean brachial AP, which was accompanied by a decrease in central systolic, central diastolic, central pulse, mean central AP, total peripheral vascular resistance ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ). As a result of treatment, office brachial AP of 140/90 mm Hg was achieved in 69.0% patients aged  $< 65$  years in subgroup «A» and in 67.0% patients of subgroup «B» ( $p > 0.05$ ). In both subgroups of patients aged  $< 65$  years, a decrease in pressure and augmentation index was observed, including that normalized by heart rate (HR) of 75 per 1 min (AP, AIx, AIx75), carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (all  $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). There were no significant changes in the systolic and diastolic functions of the left ventricle, except for a decrease in the myocardial mass index (MMI) of the left ventricle in the group treated with a combination of CCB with indapamide by 7.1% ( $p < 0.05$ ) and  $e'$  of the septum by 7.6% ( $p < 0.05$ ). In patients aged  $\geq 65$  years, the absolute decrease in central systolic AP in two subgroups was  $23.20 \pm 1.34$  and  $16.30 \pm 1.94$  mm Hg, respectively, ( $p < 0.01$ ). The groups did not differ significantly in brachial pulse and central pulse BP ( $p > 0.05$ ). In the group treated with *Arifam*, the baseline HR values correlated with AP ( $r = -0.357$ ,  $p < 0.01$ ), AIx ( $r = -0.274$ ,  $p < 0.05$ ), but not with AIx75, central systolic AP and mean central AP ( $p > 0.05$ ). In patients aged  $\geq 65$  years, the antihypertensive effect of therapy with the combination of ACE inhibitor/ARB and indapamide was not accompanied by changes in MMI LV and indicators of LV systolic and diastolic function (all  $p > 0.05$ ). In the group treated with *Arifam* there was a decrease in end-diastolic and end-systolic volumes (by 9.7% ( $p < 0.05$ ) and 10.8% ( $p < 0.01$ )), an increase in LV ejection fraction by 3.6% ( $p < 0.05$ ), a decrease in MMI of LV by 12.5% ( $p < 0.001$ ), an increase in volume index of the left atrium by 11.0% and  $E/E'$  by 8.83% ( $p < 0.05$ ). In both subgroups of patients aged  $< 65$  years,  $E_a$  and  $E_{es}$  decreased equally ( $p < 0.001$ ). Against the background of antihypertensive therapy, the patients aged  $\geq 65$  years had a decrease in  $E_a$ , which was accompanied by a decrease in  $E_{es}$  in the group treated with ACE inhibitor/ARB and indapamide ( $p < 0.05$ ), but  $E_a/E_{es}$  ratio did not change significantly in two age groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** In spite of the same positive effect of 6-month therapy with combinations of ACE inhibitors/ARB with indapamide and BPC with indapamide on brachial and central AP in older patients with hypertension of 1–2 degrees, the fixed combination of BPC amlodipine with indapamide (*Arifam*) had an advantage over the combination based on an ACE inhibitor (ARB) regarding the reduction of brachial, central, mean brachial and mean central AP, augmentation, pulse wave velocity, MMI of LV, left atrium volume index,  $E/e'$  of LV, which was associated with an increase in heart rate (an average of 4.6 per 1 min).

**Key words:** arterial pressure, arterial hypertension, vascular wall stiffness, structural and functional condition of the heart.