



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія

№ 1 Березень 2012 р.

У.П. Черняга-Ройко, к.м.н., М.С. Сороківський, к.м.н., Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр

Варіабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи міф експериментальних досліджень?

Незважаючи на досягнення у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) впродовж останніх років, чимало практичних аспектів ведення пацієнтів з АГ залишаються відкритими для обговорення. Зокрема, це стосується критеріїв оцінки антигіпертензивної терапії у рутинній кардіологічній практиці, покращення прихильності пацієнтів до лікування, а також вибору оптимального призначення фармакологічних препаратів у кожній клінічній ситуації.

Сьогодні чітким постулатом звучить мета антигіпертензивної терапії – зниження сумарного серцево-судинного ризику, важливим компонентом якого є рівні артеріального тиску (АТ), яких удається досягнути під час лікування. Чи завжди епізодичні вимірювання АТ в домашніх умовах чи під час візиту до клініки можуть відображати ефективність призначеної терапії? Чи достатньо орієнтуватися лише на середньодобові показники АТ під час тривалої антигіпертензивної терапії? Як впливають гіпотензивні препарати на добову варіабельність АТ і чи має це суттєве прогностичне значення? Усі ці питання продовжують непокоїти практичних кардіологів.

Активне впровадження методу добового моніторингу АТ (ДМАТ) у кардіологічну практику дало змогу відшукати відповіді на численні запитання. Завдяки ДМАТ з'явилася можливість контролювати рівні АТ впродовж доби, оцінювати варіабельність АТ, співвідношення показників АТ в активний і пасивний періоди доби, оцінювати динаміку пульсового АТ (ПАТ), співвідношення АТ з частотою серцевих скорочень, особливості ранкових підвищень АТ, визначати індекс навантаження тиском, а також оцінювати вплив медикаментозних препаратів на показники ДМАТ.

Установлено, що ураження органів-мішеней чітко корелює із середньодобовими величинами, варіабельністю і порушенням добового ритму АТ. Дані багаточисельних клінічних досліджень указують на зростання серцево-судинної смертності в осіб з підвищеним рівнем середньодобових

показників АТ. Треба зазначити, що цільові рівні АТ при ДМАТ дещо відрізняються від рекомендованих значень офісного АТ (табл. 1).

Зв'язок добового індексу із серцево-судинними подіями у гіпертензивних пацієнтів також знайшов своє підтвердження у низці досліджень. Установлено, що недостатнє зниження АТ або його стійке підвищення уночі супроводжується погіршенням прогнозу. Добовий індекс АТ – це виражене у відсотках зниження АТ у пасивний період доби (під час нічного відпочинку) порівняно з активним періодом. У нормі цей показник становить 10–20%, таких пацієнтів відносять до класу dipper. У випадку недостатнього зниження АТ уночі, коли добовий індекс знаходиться у межах 0–10%, пацієнтів класифікують як non-dipper. Особливо несприятливе прогностичне значення мають випадки стійкого нічного підвищення АТ (night-reaker), таким добовий профіль притаманний пацієнтам із симптоматичними АГ. Різке зниження АТ уночі (hyper-dipper) також чітко корелює з несприятливим перебігом захворювання, що зумовлено зниженням перфузії життєво важливих органів, а відтак погіршенням прогнозу в таких пацієнтів. Саме тому важливим аспектом антигіпертензивної терапії є нормалізація циркадних коливань АТ.

Особливої уваги заслуговує і показник варіабельності АТ, який визначають як стандартне відхилення коливань АТ впродовж доби від його середнього рівня (показник STD в англійській літературі). Вважають, що варіабельність АТ може відображати зміни кровопостачання



У.П. Черняга-Ройко



М.С. Сороківський

життєво важливих органів і бути самостійним предиктором ризику розвитку різноманітних ускладнень АГ. Під час аналізу ефекту гіпотензивної терапії антагоністами кальцію короткої дії вперше було відмічено зв'язок варіабельності АТ із серцево-судинною смертністю (М. Ruzicka, 1996). Сьогодні зростання варіабельності АТ – незалежний предиктор ураження органів-мішеней і високого ризику серцево-судинних подій. Установлено зв'язок між варіабельністю АТ і розвитком гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), ендотеліальною дисфункцією, появою нових випадків фібриляції передсердь. 2010 року в журналі Lancet було опубліковано дані дослідження зв'язку варіабельності систолічного АТ (САТ) і ризику розвитку порушень мозкового кровообігу й ішемічної хвороби серця (ІХС). Під час цього дослідження також було встановлено, що варіабельність САТ є незалежним від значень систолічного середньодобового рівня АТ предиктором ризику розвитку інсульту (рис.).

До цього часу граничні значення

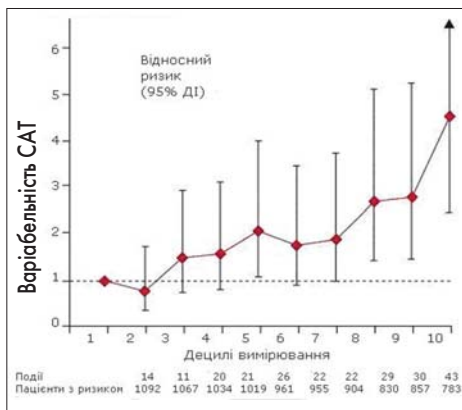


Рис. Варіабельність САТ і ризик розвитку інсульту

варіабельності не мають чітких нормативів і цільових значень. Згідно з представленими даними Р. Verdecchia (1996) середні значення варіабельності САТ мають бути не вище 11,9 мм рт. ст. удень і 9,5 мм рт. ст. уночі. У пацієнтів з показниками варіабельності АТ, вищими за вказані, серцево-судинні ускладнення спостерігалися на 60-70% частіше (у дослідженні взяли участь 1372 пацієнти, спостереження тривало 8,5 року). За даними Російських рекомендацій, нормативними показниками варіабельності вважають:

- для САТ – 15/15 мм рт. ст. (день/ніч);
- для ДАТ – 14/12 мм рт. ст. (день/ніч).

Пацієнта відносять до групи підвищеної варіабельності у разі перевищення хоча б одного з чотирьох критичних значень.

У деяких дослідженнях встановлено достовірне зниження варіабельності АТ на тлі антигіпертензивної терапії. Однак під час інших досліджень антигіпертензивна терапія лише незначно впливала на варіабельність АТ. Варто зазначити, що однією з основних вимог до антигіпертензивної терапії є відсутність несприятливого впливу на варіабельність АТ (Ж. Кобалава, 2004).

У міжнародних і вітчизняних рекомендаціях з діагностики і лікування АГ стратегією ризику проводять з урахуванням рівнів АТ, наявності факторів ризику, ураження органів-мішеней і супутніх клінічних станів, утім усе більшу увагу привертають параметри ДМАТ, використання яких у клінічній практиці може мати додаткову користь як для визначення ризику серцево-судинних ускладнень, так і для оцінки ефективності антигіпертензивної терапії.

Мета нашого дослідження – вивчення особливостей динаміки добових коливань АТ у пацієнтів високого серцево-судинного ризику на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії раміприлом (Полаприл, «Полфарма») у добовій дозі 10 мг й індапамідом (Індапен, «Полфарма») у добовій дозі 2,5 мг протягом чотирьох місяців.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів високого серцево-судинного ризику з гіпертонічною хворобою 2-3 ступеня тривалістю від 1 до 12 років (середня тривалість АГ – 3 роки) віком від 48 до 64 років (середній вік становив 59 років), 23 (57,5%) чоловіки і 17 (42,5%) жінок. Переважна більшість пацієнтів мала надмірну вагу – 28 (70%) осіб, 15 (37,5%) хворих страждали на ІХС, 19 (47,5%) – мали ознаки серцевої недостатності I-II функціонального класу (НУНА), у 13 (32,5%) – діагностовано цукровий діабет 2 типу, у 21 (52,5%) – метаболічний синдром, у 19 (47,5%) – дисліпідемію (табл. 2).

Усі пацієнти мали однаковий режим застосування медикаментів: індапамід (Індапен) 2,5 мг зранку натще і раміприл (Полаприл) 10 мг увечері. До участі в дослідженні 12 (30%) хворих приймали бета-адреноблокатори, 33 (82,5%) – ацетилсаліцилову кислоту 75-100 мг/добу, 13

(32,5%) – цукрознижувальні препарати, 24 (60%) – статини. До участі в дослідженні пацієнти не отримували систематичної терапії інгібіторами АПФ і тiazидними діуретиками. Хворих з гострими формами ІХС, симптоматичною АГ, важкою нирковою чи печінковою недостатністю, захворюваннями крові, онкологією, серцевою недостатністю III-IV функціонального класу (НУНА), систолічною дисфункцією ЛШ до дослідження не залучали.

З метою підвищення прихильності до терапії перед початком дослідження з усіма пацієнтами було проведено бесіду, роз'яснено основи модифікації способу життя і доцільність систематичного застосування медикаментів, запропоновано тематичні роздаткові матеріали. Усім пацієнтам до початку антигіпертензивної терапії та через чотири місяці на тлі систематичного застосування медикаментів проводили ДМАТ й ЕхоКГ. В активний період доби вимірювали АТ один раз на 15 хв; у пасивний – кожні півгодини. Успішним проведенням ДМАТ вважали наявність невдалих вимірювань не більше 20-30% упродовж доби.

Під час аналізу даних ДМАТ розраховували такі показники: середньодобове значення САТ і ДАТ, середньодобовий ПАТ, добовий індекс АТ, стандартне відхилення добових коливань САТ і ДАТ. Підвищеними вважали показники середньодобового САТ понад 135 мм рт. ст., ДАТ – понад 85 мм рт. ст.

ЕхоКГ-дослідження серця проводили у V-режимі, використовуючи секторний датчик 3,5 МГц. Індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ розраховували як відношення маси міокарда (ММ) ЛШ до площі поверхні тіла. При ІММ ЛШ 125 г/м² і більше визначали гіпертрофію ЛШ.

Об'ємні параметри періоду наповнення, такі як кінцево-діастолічний і кінцево-систолический об'єми ЛШ, вираховували за формулою Teicholtz. Розраховували також фракцію викиду (ФВ) ЛШ.

Статистичну обробку проводили з допомогою програмного пакета Statistica for Windows 5.0 (StatSoft, USA 1998). Оскільки значна частина характеристик у групі мала негаусівський розподіл (перевірка на нормальність розподілу з допомогою критерію Шапіро-Вілкі), то їх подавали як медіану (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі] і динаміку оцінювали з допомогою парного критерію Вілкоксона.

Результати і обговорення

Цільових середньодобових показників САТ і ДАТ на тлі комбінованої терапії Індапеном (у добовій дозі 2,5 мг) і Полаприлом (у добовій дозі 10 мг) у пацієнтів високого серцево-судинного ризику впродовж чотирьох місяців лікування вдалося досягнути у більшості пацієнтів – 29 осіб (72,5%). Аналіз динаміки середньодобових показників АТ (табл. 3) виявив статистично достовірне зниження показників САТ (перед лікуванням – 143,00 (136,00-165,00) [139,00-146,50] мм рт. ст.; після лікування – 128,50 (120,00-137,00) [130,0-135,00] мм

Таблиця 1. Рекомендації Американської асоціації серця (АНА) щодо цільових показників ДМАТ у дорослих (2005)

	Оптимальний рівень АТ, мм рт. ст.	Нормальний рівень АТ, мм рт. ст.	Підвищений рівень АТ, мм рт. ст.
Активний період доби	<130/80	<135/85	>140/90
Пасивний період доби	<115/65	<120/70	>125/75
Середньодобові значення	<125/75	<130/80	>135/85

Таблиця 2. Клініко-морфологічна характеристика обстежених

Показник	Величина показника, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]
Вік, роки	48,00 (32,00-65,00) [39,00-54,00]
Тривалість гіпертонії, роки	3,00 (1,00-12,00) [2,50-5,00]
Індекс маси тіла	28,27 (21,94-34,69) [26,07-30,09]
Правий шлуночок, мм	2,40 (2,10-2,70) [2,30-2,50]
Ліве передсердя, мм	4,00 (3,60-4,60) [3,85-4,30]
Задня стінка ЛШ, мм	1,20 (1,00-1,50) [1,20-1,30]
Міжшлуночкова перетинка, мм	1,20 (1,00-1,50) [1,20-1,25]
ЛШ, мм	5,30 (4,70-5,70) [5,00-5,45]
Фракція викиду, %	58,00 (48,00-68,00) [54,50-60,00]

рт. ст. ($p < 0,05$) і ДАТ (перед лікуванням – 96,50 (80,00-110,00) [93,50-100,00] мм рт. ст.; після лікування – 90,00 (75,00-95,00) [85,0-95,00] мм рт. ст. ($p < 0,05$); показник середньодобового пульсового тиску дещо підвищився на тлі терапії (перед лікуванням – 47,50 (30,00-65,00) [41,00-50,50] мм рт. ст.; після лікування – 43,00 (35,00-60,00) [39,5-50,00] мм рт. ст., $p < 0,05$), що має сприятливий прогностичний характер.

У дослідженні взяли участь 24 пацієнти (60%) з порушенням циркадних коливань АТ з добовим індексом менше ніж 10%. На тлі призначеної терапії спостерігалася нормалізація добового індексу САТ в усіх пацієнтів, у 33 (82,5%) – ДАТ. Варто зазначити, що динаміка зниження середньодобових значень АТ чітко корелювала з початковими рівнями АТ, найбільш активно знижувався АТ у пацієнтів з більш високими початковими рівнями АТ.

Особливу увагу привертає і динаміка варіабельності САТ і ДАТ (табл. 3). На тлі призначеної терапії у 60% хворих варіабельність САТ наближалася до цільових значень і в 62,5% пацієнтів варіабельність ДАТ сягала нормативних показників (12 й 11 мм рт. ст. відповідно). Так, під час аналізу динаміки варіабельності АТ

спостерігалось суттєве статистично достовірне зменшення варіабельності САТ (перед лікуванням – 16,00 (12,00-20,00) [14,00-18,00] мм рт. ст.; після лікування – 12,00 (10,00-15,00) [12,0-14,00] мм рт. ст., $p < 0,05$) і ДАТ (перед лікуванням – 16,00 (12,00-20,00) [14,00-18,00] мм рт. ст.; після лікування – 12,00 (10,00-15,00) [12,0-14,00] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на позитивний вплив комбінованої терапії Індапеном і Полаприлом на показники варіабельності САТ і ДАТ протягом чотирьох місяців лікування.

Під час аналізу структурно-функціональних особливостей серця у пацієнтів на тлі поведеного лікування впродовж чотирьох місяців суттєвої динаміки не виявлено, утім спостерігалася чітка тенденція до зменшення ІММ ЛШ у групі пацієнтів з початковою гіпертрофією ЛШ (табл. 4). Ймовірно, відсутність чіткого впливу на структурні параметри серця комбінованої терапії індапамідом і раміприлом можна пояснити коротким терміном спостереження та невеликою вибіркою учасників дослідження.

Треба відмітити високу прихильність пацієнтів до призначеної терапії у цьому дослідженні. Усі хворі продовжили спостереження впродовж чотирьох місяців,

лікування отримували згідно з призначеннями, не було жодної відмови від проведення ДМАТ. Така висока прихильність, ймовірно, зумовлена бесідою перед залученням пацієнтів до дослідження, забезпеченням учасників навчальними матеріалами для пацієнтів, доброю переносимістю призначених медикаментів і зручним режимом приймання ліків.

На тлі комбінованої антигіпертензивної терапії Індапеном і Полаприлом і модифікації способу життя у більшості пацієнтів спостерігалось статистично достовірне зниження індексу маси тіла (ІМТ) (перед лікуванням ІМТ – 29,27 (21,94-34,69) [26,07-30,09]; після лікування ІМТ – 27,77 (21,31-33,24) [26,07-29,02], $p < 0,05$). Утім достовірної кореляції між динамікою середньодобових рівнів САТ і ДАТ і зменшенням ІМТ не встановлено, що вказує на незалежний від ІМТ вплив комбінованої терапії на показники добових коливань АТ.

У ході роботи оцінювали також кореляцію градієнтів (дельта) добових показників АТ з початковими його рівнями та взаємну кореляцію змін різних параметрів, які оцінювали впродовж дослідження. Було виявлено, що зменшення середньодобового САТ було більш виражене, якщо був більшим його початковий рівень і більш значною варіабельністю САТ і ДАТ. Зменшення середньодобового ДАТ корелювало з початковим рівнем ДАТ, товщиною стінок ЛШ і ММ ЛШ. Динаміка варіабельності САТ була більш вираженою, якщо більшими були початковий рівень САТ і ДАТ і їх початкова варіабельність.

Отже, аналіз динаміки показників ДМАТ на тлі комбінованої терапії Індапеном і Полаприлом у пацієнтів високого ризику з 2-3 стадією АГ відображає суттєве зниження середньодобових показників САТ і ДАТ, покращення циркадних коливань АТ і зменшення варіабельності АТ, що, безумовно, є сприятливим прогностичним чинником у цих пацієнтів.

Висновки

1. Використання методу ДМАТ дає змогу ефективно контролювати зміни добових коливань АТ на тлі антигіпертензивної терапії.
2. Комбінована терапія Індапеном і Полаприлом дає змогу не лише ефективно зменшувати середньодобові рівні АТ (досягнення цільових рівнів у більшості пацієнтів), а й позитивно впливати на варіабельність САТ і ДАТ, нормалізувати циркадні співвідношення АТ.
3. Терапія Індапеном і Полаприлом відзначалася високою прихильністю хворих до лікування, не супроводжувалася побічними ефектами, достроковою відмовою від призначень.
4. Оцінку варіабельності АТ можна використовувати як критерій оцінки ефективності терапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Показники	До лікування, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]	Після лікування Величина показника, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]
Середньодоб. САТ, мм рт. ст.	143,0 (136,0-165,0) [139,0-146,5]	128,50(120,00-137,00) [130,0-135,00]*
Середньодоб. ДАТ, мм рт. ст.	96,5 (80,0-110,0) [93,5-100,0]	85,00 (75,00-95,00) [82,0-87,00]*
SD САТ, мм рт. ст.	16,00 (12,00-20,00) [14,00-18,00]	12,00 (10,00-15,00) [12,0-14,00]*
SD ДАТ, мм рт. ст.	13,00 (9,00-19,00) [11,00-15,00]	11,00 (9,00-15,00) [10,0-12,00]*
Добовий індекс САТ, %	9,00 (4,00-18,00) [8,00-15,00]	13,50 (10,00-20,00) [10,0-15,00]*
Добовий індекс ДАТ, %	10,00 (3,00-22,00) [8,00-15,00]	12,00 (8,00-22,00) [10,0-15,50]*
ЧСС, уд./хв	76,00 (65,00-85,00) [74,50-80,00]	75,00 (65,00-80,00) [73,0-78,00]*
ПАТ, мм рт. ст.	47,50 (30,00-65,00) [41,00-50,50]	43,00 (35,00-60,00) [39,5-50,00]*

* Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування ($p < 0,05-0,001$).

Показники	До лікування, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]	Після лікування Величина показника, медіана (мінімум-максимум) [нижній-верхній квартилі]
Правий шлуночок, мм	2,40 (2,10-2,70) [2,30-2,50]	2,40 (2,10-2,70) [2,30-2,50]
Ліве передсердя, мм	4,00 (3,60-4,60) [3,85-4,30]	4,00 (3,60-4,60) [3,85-4,30]
Задня стінка ЛШ, мм	1,20 (1,00-1,55) [1,20-1,30]	1,10 (1,0-1,2) [1,20-1,23]*
Міжшлуночкова перетинка, мм	1,25 (1,05-1,50) [1,20-1,25]	1,20 (1,00-1,40) [1,15-1,20]*
ЛШ, мм	5,30 (4,70-5,70) [5,00-5,45]	5,30 (4,70-5,70) [5,00-5,45]
ФВ, %	58,00 (48,00-68,00) [54,50-60,00]	59,00 (49,00-70,00) [55,40-63,00]
ММ ЛШ, г	312,79(209,65-451,22) [281,53-342,54]	311,52(209,65-420,63,11) [278,16-340,11]*
ІММ ЛШ, г/м ²	152,76 (107,75-236,79) [133,18-179,49]	151,19 (105,45-235,46) [134,68-169,18]*

* Різниця показників до лікування та після чотирьох місяців систематичного застосування Індапеном та Полаприлу, яка наближається до достовірності ($p < 0,1$).