

УДК 616.12-008.331.1-06:616.127-07

Тащук В.К.,

Денисюк В.І. *,

Хребтій Г.І.

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці*Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ КРИТЕРІЇ ПІДБОРУ ЕФЕКТИВНОЇ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТА ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, комбінована антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія, прогнозування ефективності.

Резюме. Результати багатофакторного аналізу проведеного клінічного дослідження свідчать, що прогностична ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії лізиноприлом та амлодипіном та гіполіпідемічної терапії аторвастатином у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії залежить від низки патологічних чинників, які визначаються при вихідному клініко-інструментальному обстеженні - маси тіла пацієнта, характеру порушення ліпідного спектра крові, тяжкості структурного ураження міокарда лівого шлуночка та порушення ендотеліальної функції судин.

Вступ

Комбінована антигіпертензивна терапія є основною стратегією лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) [1, 3, 4]. В Європейських рекомендаціях з 2007 р. покази до призначення комбінованої терапії розширилися, розповсюдилися на пацієнтів із високим і дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень [2, 5]. Останнім часом великої актуальності набуває проблема визначення інформативних клініко-інструментальних маркерів, які б дозволяли виділяти групи хворих з високою прогностичною ефективністю до того чи іншого варіанту комбінованої антигіпертензивної терапії.

Мета дослідження

Вивчити прогностичну ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 97 хворих чоловіків з ГХ II стадії, хронічною серцевою недостатністю (ХСН) 0-I стадії, I-II функціонального класу (ФК) віком від 60 до 88 років (середній вік склав (77,3±0,8) років). Діагноз ГХ виставляли згідно методичних Рекомендацій Української асоціації кардіологів із профілактики та лікування АГ [2008]. 33 хворих із ГХ мали супутнє абдомінальне ожиріння I ступеня (АО), 20 - надлишкову масу тіла (НЛМТ), 21 - дефіцит

маси тіла (ДМТ), 23 пацієнтів - нормальну масу тіла (НМТ). Тривалість захворювання складала не менше 10 років. Масу тіла оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), рекомендованим ВООЗ. Оптимальним вважали ІМТ у межах 18,5-24,9 од, НЛМТ діагностували при його значеннях 25-29,9 од., ожиріння I ступеню 30,0-34,9 од. Осіб з ІМТ менше 18,5 включали до групи з ДМТ. Всі пацієнти отримували комбіновану антигіпертензивну (іАПФ - лізиноприл 10 мг 1 раз/добу, АК - амлодипін, 5 мг 1 раз/добу) та гіполіпідемічну (аторвастатин 10 мг 1 раз/добу) терапію. Обстеження пацієнтів ми проводили до, а також через 6 міс. після початку лікування.

Обстеження пацієнтів включало ехокардіографію за допомогою М - модального, двохвимірного режиму, режиму імпульсного та постійного доплера за допомогою апарату "LOGIQ 500" датчиком 2,5 - 3,5 мГц з фазованою решіткою, доплерографію плечової артерій - за допомогою ультразвукового діагностичного сканера "LOGIQ 500". Вивчення функції ендотелію проводили, використовуючи проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежна вазодилатація, ЕЗВД) і нітрогліцерином (ендотелійнезалежна вазодилатація, ЕНВД). Для більш ретельного аналізу прогностичної ефективності застосованої нами комбінованої терапії був проведений багатофакторний аналіз з використанням множинної покрокової регресії (модуль "Multiple Regression"

пакета StatSoft "Statistica" v. 6.0).

Обговорення результатів дослідження

Для проведення багатofакторного аналізу була задіяна статистична матриця, яка складалась із 84 різних клініко-інструментальних показників, отриманих при обстеженні 97 чоловіків, хворих на ГХ II стадії з різною масою тіла. Як вихідний параметр аналізу був застосований сумарний показник, який у балах характеризував прогностичну ефективність проведеної комбінованої терапії протягом 6 міс. лікування. Методика розрахунку показника розроблена власне нами і наведена в табл. 1. Величини динаміки показників протягом 6 міс. лікування, які взяті для розрахунку сумарного показника оцінки прогностичної ефективності, обчислювались як 25 перцентиль у разі негативної і як 75 перцентиль - у разі позитивної динаміки показника. Величина сумарного показника оцінки прогностичної ефективності складалась із суми балів, які визначалися при повторному обстеженні через 6 міс.

лікування. Як видно з табл. 1, теоретично мінімальна сума балів склала 0 і максимальна - 14 балів, середній сумарний бал прогностичної ефективності проведеної терапії для обстеженої когорти - $6,77 \pm 0,23$.

Як незалежні предиктори (табл. 2) розглядали клініко-інструментальні показники, які були отримані при вихідному обстеженні пацієнтів і які виявляли значущий зв'язок із вихідним параметром аналізу (сумарним показником) ($p < 0,05$). Інформативність аналізу оцінювалась за допомогою розрахунку коефіцієнту множинної регресії (коефіцієнту детермінації - RI), адек-ватність - за допомогою аналізу залишків (Residual Analysis) із розрахунком рівня значущості (p). Для статистичної характеристики окремих незалежних предикторів (табл. 2) використовували бета-коефіцієнт (β -коефіцієнт), який показував силу впливу чинника на вихідний параметр та характер цього впливу (позитивний β -коефіцієнт свідчив за прямий і негативний - за зворотній зв'язок). Отже, результати проведеного аналізу свідчили (табл.2),

Таблиця 1

Методика розрахунку сумарного показника, який характеризував прогностичну ефективність проведеної комбінованої терапії

Показник	Динаміка через 6 міс. лікування	Бал
Рівень загального ХС в плазмі, ммоль/л	Зниження $\geq 30\%$ від вихідного рівня	1
Рівень ТГ у плазмі, ммоль/л	Зниження $\geq 5\%$ від вихідного рівня	1
Рівень ХС ЛПВЩ в плазмі, ммоль/л	Збільшення $\geq 10\%$ від вихідного рівня	1
Рівень ХС ЛПНЩ в плазмі, ммоль/л	Зниження $\geq 50\%$ від вихідного рівня	1
Величина ФВ, %	Збільшення $> 0\%$ від вихідного рівня	1
Величина розміру ЛП, см	Зниження $\geq 5\%$ від вихідного рівня	1
Величина ММЛШ, г	Зниження $\geq 15\%$ від вихідного рівня	1
Трансформація патологічного типу ремоделювання ЛШ в нормальну геометрію		1
Величина швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ, м/с	Збільшення $\geq 15\%$ від вихідного рівня	1
Величина швидкості пізнього діастолічного наповнення ЛШ, м/с	Зниження $\geq 5\%$ від вихідного рівня	1
Трансформація патологічного типу діастолічного наповнення ЛШ в нормальний		1
Величина приросту діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією, ЕЗВД %	Збільшення $\geq 50\%$ від вихідного рівня	1
Трансформація патологічного типу відповіді плечової артерії на пробу з декомпресією в нормальний тип		1
Величина товщини КІМ сонної артерії, мм	Зменшення $\geq 10\%$ від вихідного рівня	1

Примітка. Умовні скорочення: ХС – холестерин, ТГ – тригліцериди, ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності, ММЛШ – маса міокарду лівого шлуночка, КІМ – комплекс інтима-медіа, ЕЗВД – ендотеліальна вазодилатація, ФВ – фракція викиду, ЛШ – лівий шлуночок, ЛП – ліве передсердя

Таблиця 2

Незалежні предиктори прогностичної ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії та їх статистичні характеристики

Незалежні предиктори	β -коефіцієнт	p	Критична величина
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,23	0,005	$\leq 1,0$ ммоль/л
ІМТ, кг/м ²	0,37	0,0002	≥ 30 кг/м ²
ТГ, ммоль/л	0,42	0,00009	≥ 3 ммоль/л
ІММЛШ, г/м ^{2,7}	0,46	0,00005	≥ 73 г/м ^{2,7}
ЕЗВД, %	-0,13	0,017	$\leq 8\%$

Примітка. Умовні позначення: ХС ЛПВЩ –холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ІМТ – індекс маси тіла, ТГ – тригліцериди, ІММЛШ – індекс маси тіла в розрахунку на ріст у ступені 2,7, ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація

що як предиктори прогностичної ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії в чоловіків на ГХ II стадії слід було розглядати: рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у плазмі, величину ІМТ, величину індексу маси міокарда лівого шлуночка в розрахунку на ріст у ступені 2,7 (ІММЛШ^{2,7}) і величину приросту діаметра плечової артерії на пробі з декомпресією, тобто ЕЗВД. Певний інтерес представив той факт, що серед різних показників, які характеризували тяжкість структурного ремоделювання лівого шлуночка саме величина ІММЛШ^{2,7} виступила як предиктор ефективності лікування. Визначення ІММЛШ^{2,7} у багатьох дослідженнях продемонструвало більшу інформативність при діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка для осіб із зміненою масою тіла, так як при його використанні нівелюється вплив площі тіла пацієнтів. Надалі за допомогою рівнянь лінійної регресії нами були розраховані критичні величини для кожного окремого незалежного предиктора. Для цього для вихідного параметру було взяте значення 9, що дорівнювало 75 перцентилю сумарного показника, який відображав прогностичну ефективність лікування. Значення критичної величини округлялося до цілої величини. При проведенні розрахунків, встановлено, що для ХС ЛПВЩ критична величина склала ≤ 1 ммоль/л, $ІМТ \geq 30$ кг/м², $ТГ \geq 3$ ммоль/л, $ІММЛШ_{2,7} \geq 73$ г/м^{2,7} і $ЕЗВД \leq 8\%$ (табл. 2). Безперечно більший інтерес для нас представив аналіз інформативності прогнозування комбінацій різних предикторів, що дозволяло, насамперед, суттєво підвищити апіорний прогноз ефективності комбінованого лікування у чоловіків із ГХ II стадії. Максимальна інформативність прогнозування спостерігалася при комбінації чотирьох незалежних предикторів - $ІММЛШ_{2,7} \geq 73 + ТГ \geq 3 + ІМТ \geq 30 + ХС ЛПВЩ \leq 1$ (RI=0,71). Результати проведеного аналізу продемонстрували, що додавання 5 предиктору, ніяким чином, не підвищувало інформативності прогнозу. Таким

чином, результати проведеного багатофакторного аналізу свідчили, що прогностична ефективність запропонованої комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії (лізіноприл + амлодипін + аторвастатин) в чоловіків на ГХ II стадії залежить від низки патологічних чинників, які визначаються при вихідному клініко-інструментальному обстеженні - маси тіла пацієнта, характеру порушення ліпідного спектру крові, тяжкості структурного ураження міокарда лівого шлуночка і порушення ендотеліальної функції судин. Отже, при поєднанні таких чинників як $ІММЛШ_{2,7} \geq 73 + ТГ \geq 3 + ІМТ \geq 30 + ХС ЛПВЩ \leq 1$ з великою долею ймовірності (інформативність апіорного прогнозу складає 71%) можливо прогнозувати високу прогностичну ефективність запропонованої комбінованої антигіпертензивної терапії та апіорно передбачати високий прогностичний ефект лікування.

Висновки

При поєднанні таких вихідних параметрів, як індекс маси міокарда лівого шлуночка $2,7 \geq 73$ г/м^{2,7}, тригліцериди ≥ 3 ммоль/л, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², холестерин ліпопротеїдів високої щільності ≤ 1 ммоль/л можна передбачати високий прогностичний ефект лікування (лізіноприл, амлодипін, аторвастатин) у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Перспективи подальших досліджень

На нашу думку, перспективним є дослідження прогностичної ефективності різних схем комбінованої терапії та їх впровадження у клінічну практику.

Література. 1. Blood pressure and cholesterol control in hypertensive hypercholesterolemic patients: national health and nutrition examination / B.M. Egan, J. Li, S. Qanungo [et al.] // Circulation. - 2013. - №128(1). - Vol. 29-41. 2. Management of arterial hypertension in adults: 2013 guidelines of the French Society of Arterial Hypertension / J. Blacher, J.M. Halimi, O. Hanon [et al.] // Presse Med. - 2013. - №42(5). Vol.819-25. 3. Rosolova H. Combined therapy of arterial hypertension / H. Rosolova // Vnitr Lek. - 2013. - №59(5). - Vol. 366-9. 4. The role of combination therapy in the management of hypertension in patients with chronic kidney disease

/ B. Januszko-Giergielewicz, M. Kubiak, L. Gromadzinski [et al.] // Przegl Lek. - 2013. - №70(4). - Vol. 199-204. 5. Trends in the use of antihypertensive drugs in France from 2002 to 2012: FLAHS surveys / X. Girerd, O. Hanon, B. Pannier [et al.] // Ann Cardiol Angeiol (Paris). - 2013. - №62(3). Vol. 210-4.

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПОДБОРА ЭФФЕКТИВНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Тащук В.К., Денисюк В.И., Хребтій Г.И.

Резюме. Результаты многофакторного анализа проведенного клинического исследования свидетельствуют, что прогностическая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом и амлодипином и гиполипидемической терапии atorvastатином у мужчин, больных гипертонической болезнью II стадии зависит от ряда патологических факторов, которые определяются при исходном клинико-инструментальном обследовании - массы тела пациента, характера нарушения липидного спектра крови, тяжести структурного поражения миокарда левого желудочка и нарушение эндотелиальной функции сосудов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия, прогнозирование эффективности.

CLINICAL AND INSTRUMENTAL CRITERIA FOR SELECTION OF EFFECTIVE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING THERAPY IN MEN WITH HYPERTENSION

V.K. Tashchuk, V.I. Denysiuk, H.I. Hrebtiiy

Abstract. Results of multivariate analysis of the conducted clinical studies suggest that a prognostic efficacy of the combined antihypertensive therapy with amlodipine and lisinopril and lipid-lowering therapy with atorvastatin in men suffering from essential hypertension stage II depends on a number of pathological factors that are determined during the initial clinical and instrumental examination - the patient's weight, the nature of the lipid spectrum violation of the blood, severity of the structural lesion in the left ventricular myocardium and vascular endothelial function violations.

Key words: hypertension, combined antihypertensive and lipid-lowering therapy, prognostic efficiency.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Vinnitsa National Medical University named

after M. Y. Pirogov

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47). - P.136-139.

Надійшла до редакції 21.02.2014

Рецензент – проф. Т.І.Плацук

© В.К.Тащук, В.І. Денисюк, Г.І. Хребтій, 2014