



## Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на стан діастолічної функції лівого шлуночка у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, діастолічна функція, периндоприл, лозартан, амлодипін.

Можливість корекції порушень діастолічної функції лівого шлуночка при артеріальній гіпертензії є недостатньо вивченою. З метою визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл/амлодипін і лозартан/амлодипін) на стан діастолічної функції у спокої та після фізичного навантаження у хворих на артеріальну гіпертензію обстежили 134 чоловіків. Виконали добовий моніторинг артеріального тиску, трансторакальну ехокардіоскопію, субмаксимальний навантажувальний тест. Після обстеження всім пацієнтам призначили антигіпертензивну терапію. Виявили, що під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну швидкість трансмітрального потоку та амплітуда руху фіброзного кільця мітрального клапана під час ранньої діастолічної фази достовірно збільшились. Зафіксували скорочення часу ізоволюметричного розслаблення та сповільнення раннього діастолічного потоку лівого шлуночка. Поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка на фоні терапії комбінацією периндоприлу й амлодипіну знизилась від 55,8% до 31% ( $p < 0,05$ ). Встановили позитивний вплив комбінації периндоприлу та амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, що полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту. Ці зміни асоціювались із покращенням толерантності до фізичного навантаження. Терапія лозартаном та амлодипіном скорочувала час сповільнення діастолічного потоку у спокої та після навантаження. Комбінація лозартану й амлодипіну не знижувала поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка та не впливала на толерантність до фізичного навантаження. Це свідчить, що 6-місячна терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну має суттєвіший вплив на покращення діастолічної функції лівого шлуночка, ніж використання комбінації лозартану та амлодипіну.

### Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на состояние диастолической функции левого желудочка в покое и после физической нагрузки у больных артериальной гипертензией

М. Ю. Колесник

Возможность коррекции нарушений диастолической функции левого желудочка при артериальной гипертензии изучена недостаточно. С целью определения влияния двух антигипертензивных комбинаций (периндоприл/амлодипин и лозартан/амлодипин) на состояние диастолической функции в покое и после физической нагрузки у больных артериальной гипертензией обследовали 134 мужчин. Провели суточный мониторинг артериального давления, трансторакальную эхокардиоскопию, субмаксимальный нагрузочный тест. После обследования всем пациентам назначили антигипертензивную терапию. Установили, что под влиянием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина скорость трансмитрального потока и амплитуда движения фиброзного кольца митрального клапана во время ранней диастолы достоверно увеличились. Зафиксировано сокращение времени изоволюметрического расслабления и замедления раннего диастолического потока левого желудочка. Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка на фоне терапии комбинацией периндоприла и амлодипина снизилась с 55,8% до 31% ( $p < 0,05$ ). Установлено положительное влияние комбинации периндоприла и амлодипина на состояние диастолической функции на фоне физической нагрузки, которое заключалось в уменьшении патологических результатов диастолического стресс-теста. Указанные изменения ассоциировались с улучшением толерантности к физической нагрузке. Терапия лозартаном и амлодипином сокращала время замедления диастолического потока в покое и после нагрузки. Комбинация лозартана и амлодипина не снижала распространенность диастолической дисфункции левого желудочка и не влияла на толерантность к физической нагрузке. Это свидетельствует, что 6-месячная терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина имеет более выраженное влияние на улучшение диастолической функции левого желудочка, чем использование комбинации лозартана и амлодипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диастолическая функция, периндоприл, лозартан, амлодипин.

*Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.* – 2015. – № 1 (17). – С. 71–76

### The effect of combined antihypertensive therapy on left ventricular diastolic function in resting and postexercise patients with arterial hypertension

M. Yu. Kolesnyk

The correction of left ventricular diastolic function abnormalities hasn't been well investigated in arterial hypertension. The aim of the study was to determine the effects of two antihypertensive combinations (perindopril/amlodipine and losartan/amlodipine) on the state of diastolic function at rest and after exercise in patients with arterial hypertension.

Results. The early diastolic transmitral flow velocity and mitral annular tissue doppler velocities increased under fixed-dose combination

of perindopril and amlodipine. The combination shortened the transmitral E-wave deceleration time and isovolumetric left ventricular relaxation time. The prevalence of diastolic dysfunction decreased from 55.8% to 31% on therapy with perindopril and amlodipine ( $p < 0.05$ ). The treatment reduced the frequency of pathologic results of diastolic exercise stress test. These changes were associated with improved exercise tolerance. Therapy with amlodipine and losartan shortened the deceleration time of early diastolic flow at rest and after exercise. The combination of amlodipine and losartan hasn't reduced the prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and hasn't improved exercise tolerance.

Conclusions. The six-month treatment with fixed-dose combination of perindopril and amlodipine has a pronounced effect on improving of LV diastolic function compared with a combination of losartan and amlodipine.

**Key words:** Hypertension, Diastolic Dysfunction, Perindopril, Losartan, Amlodipine.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 71–76**

**П**орушення діастолічної функції та розвиток гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) є характерними ознаками патологічного ураження міокарда при артеріальній гіпертензії (АГ). Вони здійснюють безпосередній вплив на прогноз хворих незалежно від рівня артеріального тиску (АТ) [1]. Виходячи з цього, однією з головних вимог до сучасної антигіпертензивної терапії є не тільки адекватний контроль АТ, але й наявність позитивного впливу на стан органів-мішеней. У дослідженні LIFE доведено, що регрес гіпертрофії ЛШ за електрокардіографічними та ехокардіографічними критеріями асоційований зі зниженням кардіоваскулярного ризику [2,3]. Усі антигіпертензивні засоби першої лінії впливають на гіпертрофію ЛШ, але різняться за ефективністю [4]. Результати робіт із медикаментозної корекції діастолічних порушень ЛШ є неоднозначними, а часом мають суперечливий характер. Так, за даними дослідження ASCOT, параметри діастолічної функції погіршувалися на тлі терапії атенололом, проте поліпшувались у хворих, які отримували амлодипін [5]. У дослідженні TOPCAT та ALDO-CHF призначення спіронолактону позитивно впливало на стан діастолічної функції, але не призводило до покращення прогнозу [6,7]. Відомо, що діастолічна дисфункція ЛШ знижує толерантність до фізичного навантаження, обмежуючи якість життя пацієнтів [8]. Використання стрес-ехокардіографії дає змогу не тільки об'єктивізувати функціональний стан хворих, але й дослідити стан діастолі під впливом навантаження. Можливість покращення толерантності до фізичного навантаження шляхом нормалізації діастолічної функції ЛШ вивчена дотепер недостатньо.

#### Мета роботи

Визначення впливу двох антигіпертензивних комбінацій (периндоприл+амлодипін і лозартан+амлодипін) на стан діастолічної функції у спокої та після фізичного навантаження у хворих з АГ.

#### Пацієнти і методи дослідження

У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 134 чоловіки віком 35–65 років із неускладненою АГ. Критерії залучення: синусовий ритм, здатність виконати пробу із дозованим фізичним навантаженням, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь. Критерії виключення: вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1 та 2 типу на інсулінотерапії, активні інфекційні й онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше ніж 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 60 мл/хв за формулою MDRD.

Обстеження учасників здійснювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ №384 від 24.05.2012 р.). Усім пацієнтам виконали добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина).

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-систолічний (КСР) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, а також відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). Масу міокарда ЛШ з індексацією до площі поверхні тіла (ІММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [9]. Вимірювали швидкість кровоплину під час раннього наповнення ЛШ (Е) і систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) і час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e' септ та e' лат). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/е'. Нормативним значенням вважали Е/е' < 8, патологічним – > 13. Якщо показник Е/е' був у діапазоні 9–13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше ніж 34 мл/м<sup>2</sup>.

Субмаксимальний навантажувальний тест виконували на тредмілі T2100 із використанням системи «Cardiosoft 6.0» (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce. Стрес-тест завершували при досягненні пацієнтом 85% від розрахованої за віком максимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або при появі інших стандартних критеріїв припинення. Толерантність до фізичного навантаження оцінювали у метаболічних еквівалентах (МЕТ). Одразу після припинення фізичного навантаження хворих повертали у горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення Е/е' методом тканинної доплерографії. Показник реєстрували не пізніше другої хвилини відновлювального періоду. Патологічним вважали Е/е' > 13 [10].

Після обстеження пацієнтам призначали антигіпертензивну терапію. За обраною терапевтичною стратегією хворих поділили на дві групи. 104 учасники дослідження (перша група) отримували фіксовану комбінацію периндоприлу в дозі 5 мг та амлодипіну в дозі 5 мг (Бі-

престаріум, Servier, Франція). 30 чоловіків (друга група) приймали комбіновану терапію – лозартан у стартовій дозі 50 мг (Лозап, Zentiva, Чеська Республіка) та амлодипін в дозі 5 мг (Аген, Zentiva, Чеська Республіка). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 і 3 місяці шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ та офісного вимірювання. За необхідністю хворим першої групи змінювали дозу фіксованої комбінації на 10 мг периндоприлу та 10 мг амлодипіну. Пацієнтам другої групи за потребою підвищували дозу лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг. Якщо терапія була недостатньо ефективною, хворим обох груп додатково призначали індапамід у дозі 1,5 мг (Аріфон ретард, Servier, Франція). Через 6 місяців пацієнтам амбулаторно виконували повторний добовий моніторинг АТ, стандартну трансторакальну ехокардіографію та стрес-ехокардіографію із дозованим фізичним навантаженням на тредмілі.

Статистично результати опрацьовували з використанням пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США, ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5). Аналіз розподілу показників виконували за критерієм Колмогорова – Смірнова та Шапіро – Уїлка. Дані описової статистики наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники наведені в абсолютних значеннях і відсотках. Динаміку кількісних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для зв'язаних груп, а в разі ненормального розподілу ознаки – за критерієм Вілкоксона. Зміни якісних показників у зв'язаних групах аналізували за критерієм Мак-Немара. Усі статистичні тести були двобічними, значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика хворих за групами наведена у таблиці 1. Пацієнти були зіставними за віком, антропометричними характеристиками, рівнем офісного та середньодобового АТ, толерантністю до фізичного на-

вантаження, стандартними біохімічними показниками, товщиною інтима-медіального комплексу сонних артерій і частотою призначення статинів. Кількість активних курців була більшою в першій групі.

За період спостереження потреба в підвищенні дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну виникла у 59 (55%) учасників, із них 21 (20%) пацієнту додатково призначали індапамід. Дози лозартану до 100 мг та амлодипіну до 10 мг підвищили 19 (66%) пацієнтам другої групи, з них 5 (17%) хворим також додали індапамід. Побічні ефекти у вигляді помірного сухого кашлю (3 пацієнти), набряків нижніх кінцівок (3 особи) та відчуття серцебиття (2 хворих) зафіксували у 8 (9%) учасників першої групи. У другій групі 2 пацієнти (6,6%) скаржилися на набряки нижніх кінцівок. Потреби скасувати препарати не виникало.

Цільовий рівень АТ, за даними офісного вимірювання, вдалося досягнути у 71% хворих першої та у 55% другої групи ( $\chi^2=1,87$ ;  $p=0,12$ ). За рівнем офісного систолічного артеріального тиску (САТ) у кінці дослідження пацієнти були зіставними, а рівні офісного діастолічного (ДАТ) та середньодобового САТ і ДАТ були нижчими у хворих першої групи (табл. 2). Пікові рівні САТ і ДАТ під час повторної стрес-ехокардіографії на тредмілі стали нижчими за шість місяців терапії в обох групах. Однак статистично значуще збільшення толерантності до фізичного навантаження спостерігали лише у хворих першої групи.

На початку дослідження хворі у групах були зіставними за всіма ехокардіографічними параметрами, крім часу сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця мала особливості, що наведені в таблиці 3. У пацієнтів, які отримували фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну, зафіксували зменшення кінцево-сistolічного розміру ЛШ, товщини міжшлуночкової перегородки, задньої стінки, а також ІММЛШ. Фракція

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 (n=104)	Група 2 (n=30)	p
Вік, роки	52±8	52±8	0,78
Тривалість хвороби, роки	5 (2–10)	7 (4–12)	0,19
Активні курці, кількість хворих (%)	46 (44%)	4 (13%)	0,002
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (25,9–31,2)	31 (26,9–33,2)	0,09
Обвід талії, см	102±11	103±9	0,72
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	154±20	151±24	0,44
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	98±13	100±14	0,55
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	146±16	147±19	0,72
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	90±11	92±13	0,48
Креатинін плазми, мкмоль/л	80 (74–87)	73 (68–93)	0,25
ШКФ за MDRD, мл/хв	95±17	99±20	0,27
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,4 (4,8–6,1)	5,6 (5,1–6,2)	0,14
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7±1,28	6,1±1,5	0,15
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,03±1,1	4,12±1,25	0,72
Сечова кислота, мкмоль/л	365 (312–430)	367 (303–426)	0,85
Товщина інтима-медіального комплексу сонних артерій, мм	0,91 (0,78–1,04)	0,84 (0,78–0,94)	0,31
Приймання статинів, кількість хворих (%)	89 (85%)	24 (80%)	0,39

Таблиця 2

## Динаміка артеріального тиску та параметрів толерантності до фізичного навантаження

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=104)			Друга група (n=30)			P* <sub>1-2</sub>
	До лікування	Після лікування	P#	До лікування	Після лікування	P#	
Офісний САТ, мм рт.ст.	154±20	134±16	<0,0001	151±24	138±21	<0,0001	0,23
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	98±13	86±10	<0,0001	100±14	93±14	<0,0001	0,004
Середньодобовий САТ, мм рт.ст.	146±16	131±11	<0,0001	147±19	138±19	<0,0001	0,008
Середньодобовий ДАТ, мм рт.ст.	90±11	80±8	<0,0001	92±13	86±13	<0,0001	0,002
ЧСС спокою, уд/хв	72±11	72±11	0,75	74±10	71±19	0,27	0,59
Пікова ЧСС, уд/хв	140±15	139±15	0,32	143±9	142±12	0,48	0,34
Піковий САТ, мм рт.ст.	210±26	197±24	<0,0001	214±41	193±34	0,008	0,54
Піковий ДАТ, мм рт.ст.	94±13	86±12	<0,0001	92±15	85±15	0,0002	0,71
МЕТ, од.	8,6±2,14	9,5±2,1	<0,0001	9,00±1,91	9,3±2,1	0,23	0,65

Примітки: # – у порівнянні з параметрами на початку лікування; \* – порівнюючи першу та другу групи після лікування.

Таблиця 3

## Динаміка структурно-функціонального стану та параметрів діастолічної функції лівого шлуночка

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n=104)			Друга група (n=30)			P* <sub>1-2</sub>
	До лікування	Після лікування	P#	До лікування	Після лікування	P#	
Лінійний розмір ЛП, см	4,3±0,58	4,3±0,54	0,96	4,4±0,49	4,3±0,49	0,07	0,76
Індекс об'єму ЛП, мл/м <sup>2</sup>	27,7 (23,3-34,8)	28,1 (22,5-32,7)	0,2	26,4 (22,8-30,3)	24,2 (21,5-27)	0,07	0,01
КДР, см	5,2±0,54	5,2±0,58	0,77	5,1±0,45	5,2±0,47	0,21	0,9
КСР, см	3,2±0,53	3,1±0,54	0,03	3,1±0,5	3,1±0,39	0,25	0,55
Товщина міжшлуночкової перегородки, см	1,21 (1,05-1,37)	1,17 (1,04-1,3)	0,004	1,2 (1-1,37)	1,15 (1,06-1,38)	0,25	0,72
Товщина задньої стінки ЛШ, см	1,08 (0,9-1,23)	0,99 (0,9-1,15)	0,001	1,16 (0,97-1,24)	1,03 (0,93-1,17)	0,004	0,52
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	138 (105-164)	124 (104-147)	<0,0001	128 (106-155)	129 (113-152)	0,7	0,54
Наявність гіпертрофії ЛШ, кількість пацієнтів (%)	73 (70%)	60 (57%)	0,0072	20 (67%)	19 (63%)	1,0	0,67
ВТС ЛШ	0,42 (0,37-0,49)	0,41 (0,35-0,47)	0,03	0,44 (0,38-0,49)	0,39 (0,35-0,44)	0,008	0,46
Фракція викиду ЛШ, %	68±7	70±7	0,01	68±9	71±5	0,01	0,41
E, м/с	0,59±0,14	0,64±0,13	0,002	0,63±0,16	0,62±0,12	0,72	0,45
A, м/с	0,62±0,12	0,62±0,12	0,76	0,65±0,12	0,68±0,24	0,48	0,08
E/A	0,97 (0,74-1,18)	1,02 (0,86-1,18)	0,01	0,93 (0,79-1,21)	0,96 (0,8-1,11)	0,42	0,14
DT, мс	197 (174-247)	189 (169-225)	0,003	174 (181-169)	197 (184-212)	0,02	0,49
IVRT, мс	91 (74-105)	86 (72-98)	0,01	87 (74-100)	89 (74-102)	0,7	0,33
e септ., см/с	7,6±2,18	8,3±2,2	0,00005	8,1±2,43	7,6±2	0,1	0,11
e лат., см/с	10 (8-12,1)	11 (9,9-12,8)	0,000002	11 (7,9-15,2)	11,2 (9-12,9)	0,76	0,69
E/e' септ. спокою	7,8 (6,7-9,7)	7,7 (6,6-9,2)	0,14	8,1 (6,7-9,4)	8,3 (6,6-9,1)	0,86	0,59
E/e' лат. спокою	5,8 (4,9-6,9)	5,6 (4,9-6,6)	0,24	5,4 (4,6-7,2)	5,2 (4,6-6,5)	0,27	0,35
E/e' середній спокою	6,8 (5,8-8,2)	6,6 (5,8-8)	0,069	6,8 (5,8-8)	6,6 (5,7-7,5)	0,8	0,94
E/e' септ. постнавантажувальний	8,2 (6,5-9,6)	8,1 (6,9-9,8)	0,72	8,5 (6,8-9,7)	8,2 (7,4-10,4)	0,87	0,39
E/e' лат. постнавантажувальний	6,1 (5,1-8)	6,1 (5,2-7,3)	0,055	6,1 (5-7,1)	6,4 (5,6-7,6)	0,16	0,29
E/e' середній постнавантажувальний	7,3 (6-8,7)	7,2 (6,3-8,5)	0,15	7,1 (5,9-8,8)	7,4 (6,5-8,8)	0,57	0,35
DT після навантаження, мс	182 (152-214)	171 (151-199)	0,13	173 (156-225)	166 (156-182)	0,01	0,37
Наявність діастолічної дисфункції ЛШ, кількість пацієнтів (%)	58 (55,8%)	32 (31%)	<0,0001	13 (43%)	11 (37%)	0,69	0,65
Пацієнти із постнавантажувальним E/e' > 13, кількість (%)	11 (10,6%)	4 (3,8%)	0,039	1 (3,3%)	2 (6,6%)	1,0	1,0

Примітки: # – у порівнянні з параметрами на початку лікування; \* – порівнюючи першу та другу групи після лікування.

викиду ЛШ вірогідно збільшилась. Частка пацієнтів, які мали ехокардіографічні критерії гіпертрофії ЛШ, знизилась від 70% до 57% ( $\chi^2=9,47$ ;  $p=0,0072$ ). Змінився стан діастолічної функції ЛШ: швидкість трансмітрального потоку та амплітуда руху фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу збільшилися. Зафіксували скорочення часу ізоволюметричного розслаблення та сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ. При цьому показник E/e' залишався незмінним як у спокої, так і після навантаження, хоча мав тенденцію до

зниження. Частка пацієнтів, які мали діастолічну дисфункцію на початку дослідження, зменшилась майже вдвічі ( $\chi^2=19,5$ ;  $p<0,0001$ ). Також кількість пацієнтів, які мали патологічний результат діастолічного стрес-тесту, вірогідно зменшилась ( $\chi^2=4$ ;  $p=0,039$ ).

У хворих, які отримували комбінацію лозартану та амлодипіну, серед статистично значущих змін було зниження відносної товщини ЛШ унаслідок зменшення товщини задньої стінки, а також збільшення фракції викиду ЛШ. Серед параметрів діастолічної функції вияви-

ли скорочення часу сповільнення раннього діастолічного потоку ЛШ у спокої та після фізичного навантаження.

Ефективність антигіпертензивної комбінації периндоприлу й амлодипіну доведена в багатоцентровому дослідженні ASCOT, що включало 19 тис. пацієнтів з АГ. Використання цієї комбінації забезпечило статистично вірогідне зниження частоти коронарних подій на 13%, серцево-судинної смертності – на 24%, фатального і нефатального інсульту – на 23%, загальної смертності – на 11% у порівнянні з терапією атенололом і бендрофлуменітиазидом [11]. Паралельно здійснили субдослідження з оцінювання впливу обох комбінацій на стан діастолічної функції ЛШ [5]. За даними імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, через 12 місяців терапії в пацієнтів, які отримували амлодипін і периндоприл, була вищою швидкість раннього діастолічного наповнення, меншим – час сповільнення діастолічного потоку. Ефекти терапії не залежали від ступеня зниження АТ і динаміки ІММЛШ. У дослідженні також встановили прогностичну роль показника  $E/e'$  у хворих на АГ [12]. Виявили, що зростання  $E/e'$  на кожну одиницю асоціювалось зі збільшенням кількості несприятливих серцево-судинних подій на 17%. Проте п'ятирічна терапія амлодипіном і периндоприлом вірогідно не змінила співвідношення  $E/e'$ , що також збігається з нашими результатами [13].

Ми вперше виявили позитивний вплив комбінації периндоприлу й амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, який полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту (значення постнавантажувального  $E/e' \geq 13$ ). Фізіологічною реакцією на фізичне навантаження є пропорційне підвищення швидкості діастолічного наповнення ( $E$ ) та руху сегментальної частини фіброзного кільця мітрального клапана ( $e'$ ), при цьому співвідношення  $E/e'$  залишається незмінним. Однак є когорта хворих, у яких відбувається збільшення  $E/e'$  у відповідь на фізичне навантаження. За даними D.J. Holland і співавт., така реакція асоціюється з несприятливим прогнозом і може свідчити про наявність прихованої діастолічної серцевої недостатності [14]. У попередньому дослідженні ми встановили, що незалежними предикторами патологічного збільшення постнавантажувального  $E/e'$  у чоловіків з

АГ стали ІММЛШ  $> 138$  г/м<sup>2</sup> та  $E/e'$  у спокої  $> 8$  [15]. Терапія периндоприлом та амлодипіном вірогідно знижує ІММЛШ, зменшує вірогідність патологічних результатів діастолічного стрес-тесту, покращуючи толерантність до фізичного навантаження. Використання саме цієї комбінації може бути патогенетично обґрунтованим для тих хворих на АГ, які мають помірну та виражену гіпертрофію ЛШ, а також значення  $E/e'$  у спокої  $> 8$ .

Терапія комбінацією лозартану й амлодипіну, за нашими даними, була менш ефективною щодо відновлення діастолічних порушень. У попередніх дослідженнях монотерапія лозартану призводила до зменшення часу сповільнення раннього діастолічного потоку, що також було підтверджено нашими результатами [16]. Утім автори не використовували тканинну доплерографію для оцінювання діастолі. У дослідженні SILVHIA терапія ірбесартаном у 134 пацієнтів призводила до більшого зниження показника  $E/e'$ , ніж терапія атенололом [17]. Проте в іншому плацебо-контрольованому дослідженні терапія валсартаном не впливала на діастолічну функцію ЛШ [18]. Отже, ефективність антагоністів до рецепторів ангіотензину-II у відновленні діастолічних порушень потребує наступних досліджень.

#### Висновки

1. Шестимісячна терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну мала суттєвіший вплив на регрес гіпертрофії ЛШ і покращення діастолічної функції ЛШ, ніж комбінація лозартану й амлодипіну.

2. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ на тлі терапії комбінацією периндоприлу й амлодипіну знизилась від 55,8 % до 31 % ( $p < 0,05$ ).

3. Встановили позитивний вплив комбінації периндоприлу й амлодипіну на стан діастолічної функції на тлі фізичного навантаження, що полягав у зменшенні патологічних результатів діастолічного стрес-тесту. Названі зміни асоціювались із покращенням толерантності до фізичного навантаження.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні динаміки неінвазивних маркерів міокардіального фіброзу під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну.

#### Список літератури

1. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population / T. Kuznetsova, L. Thijs, J. Knez et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 29(3). – P. 1–11.
2. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. Devereux, K. Wachtell, E. Gerdts et al. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
3. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study / K. Wachtell, P.M. Okin, M.H. Olsen et al. // *Circulation* – 2007. – Vol. 116(7). – P. 700–705.
4. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies / R.H. Fagard, H. Celis, L. Thijs et al. // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54(5). – P. 1084–1091.
5. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy / R.J. Tapp, A. Sharp, A.V. Stanton et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55(17). – P. 1875–1881.
6. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction / B. Pitt, M.A. Pfeffer, S.F. Assmann et al. // *NEJM.* – 2014. – Vol. 370(15). – P. 1383–1392.
7. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial / F. Edelmann, R. Wachter, A.G. Schmidt et al. // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309(8). – P. 781–791.
8. The antihypertensive treatment effect on left ventricular diastolic function is reflected in exercise electrocardiogram / C.I. Liakos, A.P. Michaelides, G.P. Vyssoulis et al. // *J Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 45(1). – P. 28–35.
9. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S.F. Nagueh, C.P. Appleton, T.C. Gillebert et al. // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
10. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M.I. Burgess, C. Jenkins, J.E. Sharman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 1891–1900.
11. 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 / B. Dahlöf, P.S. Sever, N. R. Poulter et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366(9489). – P. 895–906.
12. Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy / A.S.P. Sharp, R.J. Tapp, S.A. Thom et al. // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 747–752.
  13. Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy / A.J. Barron, A.D. Hughes, A. Sharp et al. // *Hypertension*. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.
  14. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D.J. Holland, S.B. Prasad, T.H. Marwick et al. // *Circ Cardiovasc. Imaging*. – 2010. – Vol. 3. – P. 149–156.
  15. Колесник М.Ю. Виявлення ознак підвищення тиску наповнення лівого шлуночка за допомогою стресс-ехокардіографії з дозованим фізичним навантаженням у чоловіків з неускладненою артеріальною гіпертензією / М.Ю. Колесник // *Серце і судини*. – 2014. – №3. – С. 44–52.
  16. The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study / K. Yamamoto, H. Ozaki, K. Takayasu et al. // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34(3). – P. 325–330.
  17. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results form the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) / R. Müller-Brunotte, T. Kahan, K. Malmqvist et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 19(9). – P. 927–936.
  18. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial / S.D. Solomon, R. Janardhanan, A. Verma et al. // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369(9579). – P. 2079–2087.
- References**
1. Kuznetsova T., Thijs L., Knez J., Herbots L., Zhang Z., & Staessen J. (2014). Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *J Am Heart Assoc*, 3(3), 1–11. doi: 10.1161/JAHA.114.000789.
  2. Devereux, R., Wachtell, K., Gerds, E., Boman, K., Nieminen, M., Papademetriou, V., et al. (2004). Prognostic significance or left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*, 292(19), 2350–2356. doi:10.1001/jama.292.19.2350.
  3. Wachtell, K., Okin, P., Olsen, M., Dahlöf, B., Devereux, R., Ibsen, H., et al. (2007). Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE study. *Circulation*, 116(7), 700–705. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
  4. Fagard, R., Celis, H., Thijs, L., & Wouters, S. (2009). Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*, 54(5), 1084–1091. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
  5. Tapp, R., Sharp, A., Stanton, A., O'Brien, E., Chaturvedi, N., Poulter, N., et al. (2010). Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*, 55(17), 1875–1881. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.084.
  6. Pitt, B., Pfeffer, M., Assmann, S., Boineau, R., Anand, I., Claggett, B., et al. (2014). Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *NEJM*; 370(15), 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
  7. Edelmann, F., Wachter, R., Schmidt, A., Kraigher-Krainer, E., Colantonio, C., Kamke W., et al. (2013). Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*, 309(8), 781–791. doi: 10.1001/jama.2013.905.
  8. Liakos, C., Michaelides, A., Vyssoulis, G., Chatzistamatiou, E., Dilaveris, P., Markou, M., et al. (2012). The antihypertensive treatment effect on left ventricular diastolic function is reflected in exercise electrocardiogram. *J Electrocardiol*, 45(1), 28–35. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.07.014.
  9. Nagueh, S., Appleton, C., Gillebert, T., Marino, P., Oh, J., Smiseth, O., et al. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*; 22(2), 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
  10. Burgess, M., Jenkins, C., Sharman, J., Marwick, T. (2006). Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*, 47(9), 1891–1900. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042.
  11. Dahlöf, B., Sever, P., Poulter, N., Wedel, H., Beevers, D., Caulfield, M., et al. (2005). 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*, 366(9489), 895–906. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
  12. Sharp, A., Tapp, R., Thom, S., Francis, D., Hughes, A., Stanton, A., et al. (2010). Tissue doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J*, 31(6), 747–752. doi: 10.1093/eurheartj/ehp498.
  13. Barron, A., Hughes, A., Sharp, A., Baksi, A., Surendran, P., Jabbour, R., et al. (2014). Long-term antihypertensive treatment fails to improve E/e' despite regression of left ventricular mass. An Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Substudy. *Hypertension*, 63(2), 252–258. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01360.
  14. Holland, D., Prasad, S., & Marwick, T. (2010). Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging*, 3(2), 149–156. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.908152.
  15. Kolesnyk, M. Yu. (2014). Vyiavlennia oznak pidvyshchennia tysku napovnennia livooho shlunochka za dopomohoiu stres-ekhoardiografii z dozovanyim fizychnym navantazhenniam u choloikov z neuskkladnenoiu arterialnoiu hipertenziieiu [Estimation of increased left ventricular filling pressure with exercise stress echocardiography in men with uncomplicated arterial hypertension]. *Sertse i sudyny*, 3, 44–52. [in Ukrainian].
  16. Yamamoto, K., Ozaki, H., Takayasu, K., Akehi, N., Fukui, S., Sakai, A., et al. (2011). The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study. *Hypertens Res*, 34(3), 325–330. doi: 10.1038/hr.2010.237.
  17. Müller-Brunotte, R., Kahan, T., Malmqvist, K., Ring, M., & Edner, M. (2006). Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results form the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*, 19(9), 927–936. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.009.
  18. Solomon, S., Janardhanan, R., Verma, A., Bourgoun, M., Daley, W., Purkayastha, D., et al. (2007). Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *Lancet*, 369(9579), 2079–2087. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60980-5.

**Відомості про автора:**

Колесник М.Ю., к. мед. н., доцент каф. сімейної медицини і терапії ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zsmumk@gmail.com.

**Сведения об авторе:**

Колесник М.Ю., к. мед. н., доцент каф. семейной медицины и терапии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zsmumk@gmail.com.

**Informaion about author:**

Kolesnyk M.Yu., Ph.D., Associate Professor of the Department of Family Medicine and Internal Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zsmumk@gmail.com.

Надійшла в редакцію 15.02.2015 р.