

Порівняння ефективності різних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом

В.Й. Целуйко¹, Д.А. Корчагіна^{1, 2}

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета роботи – оцінити ефективність різних фіксованих подвійних комбінацій антигіпертензивних препаратів та проаналізувати їх вплив на ремоделювання серця у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та гіпотиреозом.

Матеріали і методи. У дослідження увійшло 50 хворих з АГ та гіпотиреозом, яких розділили на дві групи методом сліпих конвертів по 25 осіб у кожній. Хворим 1-ї групи була призначена фіксована комбінація периндоприлу з індапамідом, хворим 2-ї групи – фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном. Групи статистично значуще не відрізнялися за віком хворих, тривалістю замісної гормональної терапії, тривалістю АГ, рівнем офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) при залученні в дослідження. За індексом маси тіла досліджувані групи були порівнянні, проте кількість пацієнтів з ожирінням була більшою у 2-й групі ($p=0,05$). Спостереження за хворими тривало 12 міс.

Результати та обговорення. Отримані дані показали, що у хворих з АГ та гіпотиреозом досягнення еутиреоїдного стану сприяє зниженню рівня АТ, проте вимагає подальшого призначення антигіпертензивної терапії. Вивчені фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, а саме периндоприлу з індапамідом та периндоприлу з амлодипіном, у хворих із АГ та супутнім гіпотиреозом забезпечують статистично значуще зниження АТ за результатами амбулаторного моніторингу ($p<0,05$). При порівнянні ефективності комбінацій у хворих з АГ та гіпотиреозом залежно від індексу маси тіла встановлено, що комбінація периндоприлу з амлодипіном має більш виразний вплив на АТ у хворих з ожирінням.

Висновки. Фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном порівняно з фіксованою комбінацією периндоприлу з індапамідом забезпечує статистично значуще більший вплив на регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а саме зменшення індексу маси міокарда за зростом у степені 2,7 у хворих з ожирінням ($p<0,01$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз, ремоделювання серця, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є визначальним фактором ризику та прогнозу серцево-судинних захворювань. Відомо, що всі класи антигіпертензивних препаратів (АГП) зменшують ураження органів-мішеней, проте ступінь цього зменшення може залежати від наявності супутніх станів, зокрема тиреоїдної дисфункції.

Вдосконалення лікування АГ на тлі тиреоїдної дисфункції – станів, кожний з яких є фактором

серцево-судинного ризику та має високу поширеність і медико-соціальну значущість, набуває особливої актуальності при коморбідному перебігу, внаслідок взаємного потенціювання негативного впливу [10]. Дані про зв'язок гіпотиреозу з контролем рівня артеріального тиску (АТ) є суперечливими. За результатами сучасних досліджень, досягнення еутиреоїдного стану за рахунок замісної гормональної терапії (ЗГТ) L-тироксином у

хворих з АГ та коморбідним гіпотиреозом може нормалізувати АТ та сприяти регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [9, 12, 15, 17]. Але відомо, що при досягненні еутиреоїдного стану АТ нормалізується не завжди і тому залишається необхідність у подальшому прийомі АГП [3, 5].

Вибір комбінації АГП визначається не лише досягненням цільового офісного рівня АТ, а і можливістю нормалізації добового профілю АТ за показниками амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ). При вивченні клініко-анамнестичної характеристики хворих з АГ у поєднанні з гіпотиреозом встановлено, що відсутність контролю АТ у 39,1 % хворих обумовлена повним ігноруванням антигіпертензивної терапії (АГТ) [7]. Низька прихильність пацієнтів до лікування, яка в тому числі можливо обумовлена незручним прийомом вільних комбінацій АГП, може бути поліпшена призначенням фіксованих комбінацій АГП [19].

Нечисленні спроби використання комбінацій АГП для лікування АГ при гіпотиреозі описані, але вони не відповідають сучасним вимогам щодо стратегії «однієї таблетки» при АГТ [3, 5, 19]. У доступних сучасних джерелах даних щодо ефективності фіксованої комбінованої АГТ у хворих з АГ та гіпотиреозом немає.

Мета роботи – оцінити ефективність різних фіксованих подвійних комбінацій антигіпертензивних препаратів та проаналізувати їх вплив на ремоделювання серця у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 75 хворих з АГ та гіпотиреозом, які послідовно зверталися до поліклініки або були госпіталізовані в клініку ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». До дослідження увійшли 50 хворих з АГ та гіпотиреозом, які відповідали критеріям залучення. Термін спостереження за хворими становив 12 міс.

Критеріями залучення в дослідження були: вік понад 18 років; дані щодо прийому ЗГТ з приводу гіпофункції щитоподібної залози в анамнезі та/або рівень тиреотропного гормону (ТТГ) $> 4,4$ мМО/л, прийом подвійної АГТ та/або рівень систолічного АТ (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або рівень діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст. при залученні в дослідження, відсутність критеріїв незалучення.

Критеріями незалучення в дослідження були: цукровий діабет, клапанне захворювання серця, постійна або персистентна форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); гостре порушен-

ня мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі, ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв \cdot 1,73 м²), наявність побічних явищ при прийомі ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністів кальцію (АК) в анамнезі.

Кожен пацієнт був обстежений та консультований ендокринологом і кардіологом. АГ визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018) [19]. Діагноз гіпотиреозу був встановлений згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування гіпотиреозу в дорослих (2012) [11].

Із пацієнтів, які отримували АГТ при залученні в дослідження, 53,6 % хворих застосовували монотерапію ІАПФ (93,3 %), сартанами (6,7 %). Подвійну комбіновану АГТ одержували 21,4 % пацієнтів, використовуючи комбінації ІАПФ та АК (83,3 %), фіксовану комбінацію сартана та діуретика (16,7 %). Безсистемно змінювали антигіпертензивні препарати різних груп 25 % хворих. При такому стані АГТ середнє значення рівня офісного САТ становило ($158,85 \pm 12,35$) мм рт. ст., рівня офісного ДАТ – ($99,25 \pm 8,11$) мм рт. ст., що було оцінено як незадовільний контроль АТ [7].

Залучені в дослідження хворі (n=50) методом сліпих конвертів були рандомізовані в групи лікування по 25 осіб у кожній. Хворим 1-ї групи (n=25) була призначена фіксована подвійна комбінація інгібітора ІАПФ периндоприлу та діуретика індапаміду (у дозі 5/1,25 мг), хворим 2-ї групи (n=25) – фіксована подвійна комбінація ІАПФ периндоприлу та АК амлодипіну (в дозі 5/5 мг). У 1-й групі вік пацієнтів становив у середньому ($54,81 \pm 8,72$) року, середня тривалість АГ – ($7,57 \pm 6,22$) року, тривалість ЗГТ з приводу гіпотиреозу – ($10,00 \pm 5,24$) року, рівень ТТГ при залученні в дослідження – ($5,29 \pm 5,94$) мМО/л, 11 (44 %) хворих мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л. У 2-й групі вік пацієнтів становив у середньому ($57,75 \pm 9,38$) року, середня тривалість АГ – ($8,50 \pm 6,97$) року, тривалість ЗГТ з приводу гіпотиреозу – ($8,15 \pm 6,76$) року, рівень ТТГ при залученні в дослідження – ($19,22 \pm 24,16$) мМО/л, 14 (56 %) хворих мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л. Групи були статистично порівнянні за віком, тривалістю ЗГТ, тривалістю АГ, рівнем офісного САТ, ДАТ при залученні в дослідження. Хворі з гіпотиреозом частіше мають ожиріння різного ступеня [8]. За індексом маси тіла досліджувані групи були порівнянні, проте кількість хворих з ожирінням була вищою у 2-й групі (p=0,05). Рівень ТТГ при залученні в дослідження був статистично значуще вищий у

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом

Показник	1-ша група (n=25)	2-га група (n=25)
Тривалість ЗГТ, роки	10,00±5,24	8,15±6,76
Тривалість АГ, роки	7,57±6,22	8,50±6,97
Вік, роки	54,81±8,72	57,75±9,38
Жінки	23 (92 %)	23 (92 %)
Чоловіки	2 (8 %)	2 (8 %)
Офісний САТ, мм рт. ст.		
При залученні в дослідження	156,85±6,18	157,60±8,26
Через 1 міс	132,18±7,74	131,22±8,27
Через 3 міс	131,40±5,21	131,12±6,24
Через 12 міс	132,31±4,72	131,41±4,18
Офісний ДАТ, мм рт. ст.		
При залученні в дослідження	90,76±7,20	89,76±5,22
Через 1 міс	89,49±8,31	87,60±6,55
Через 3 міс	85,15±7,26	84,45±7,14
Через 12 міс	84,41±5,12	83,32±4,23
ІМТ, кг/м ²	28,74±5,54	30,45±6,31
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (23,8 %)	11 (55 %)
ТТГ, мМО/л		
При залученні в дослідження	5,29±5,94	19,22±24,16*
Через 12 міс	2,47±1,65	2,90±1,97

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. * Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p=0,041$).

хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Проте через 12 міс лікування був порівнянний між групами (табл. 1).

На початку дослідження пацієнтам вимірювали офісний АТ та призначали фіксовану комбіновану двокомпонентну АГТ. Після досягнення цільового рівня офісного САТ на тлі АГТ проводили АМАТ та ехокардіографію (ЕхоКГ). Показники АТ за результатами АМАТ є кращим предиктором ураження органів-мішеней, обумовленого АГ, ніж результати офісних вимірювань [19]. Хворим, які не досягали цільового рівня АТ за показниками АМАТ, проводили корекцію АГТ зі збільшенням дози препаратів у комбінації і повторне АМАТ через 1 міс, за умов, що за результатами домашнього моніторингу АТ контроль був задовільним. Якщо надалі за показниками АМАТ цільового рівня САТ не було досягнуто, дозу АГП збільшували до повної терапевтичної. Хворих, які приймали

фіксовану комбіновану подвійну АГТ у максимальній добовій дозі протягом 3 міс та не досягали цільового рівня САТ, переводили на фіксовану комбіновану потрійну АГТ і вилучали з дослідження. Контрольні АМАТ та ЕхоКГ проводили через рік терапії.

Комплекс обстеження, крім загальноклінічних та антропометричних методів, передбачав вимірювання офісного АТ та АМАТ, які виконували відповідно до європейських рекомендацій з АГ [19].

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали в $\text{кг}/\text{м}^2$ за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$. Офісний АТ вимірювали тричі з інтервалом 2 хв та обчислювали середнє арифметичне для САТ і ДАТ. Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) здійснювали на апараті АВРМ 04 (Meditech, Угорщина). Вимірювання проводили кожні 15 хв удень і кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 6:00). Опрацювання даних

виконували за допомогою програмного забезпечення апарату на персональному комп'ютері з аналізом таких показників: середні добові значення САТ, ДАТ та середні показники САТ і ДАТ удень, уночі. Згідно з рекомендаціями ESH/ESC (2018) діагностичним порогом АГ вважали $\geq 130/80$ мм рт. ст. за 24 год, $\geq 135/85$ мм рт. ст. для середнього денного значення та $\geq 120/70$ мм рт. ст. для середнього нічного значення [19]. Добовий профіль АТ вивчали за показником добового індексу (ДІ). Нормальним вважали зменшення АТ уночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом. Ступінь нічного зниження САТ і ДАТ, а саме ДІ розраховували за формулою (окремо для САТ і для ДАТ):

$$ДІ = (АТд - АТн) \cdot 100 \% / АТд,$$

де АТд – середньоденний АТ (САТ або ДАТ); АТн – середньонічний АТ (САТ або ДАТ).

За динамікою АТ упродовж доби виділяли пацієнтів із профілем *dipper* – нормальним зниженням АТ уночі (10–20 %), *non-dipper* – недостатнім зниженням АТ уночі (0–10 %), *hyperdipper* – підвищеним ступенем нічного зниження АТ (понад 20 %), *night-peaker* – стійким підвищенням АТ уночі (нічний АТ вищий за денний).

ЕхоКГ проводили на апараті UltimaPA SS (Україна) згідно зі стандартом Американської асоціації фахівців з ехокардіографії, з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц [14]. Оцінювали структурні параметри серця: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевосистолічний розмір (КСР), кінцеводіастолічний розмір (КДР), товщину задньої стінки лівого шлуночка у діастолу, товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу, кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) за Тейхольцем, масу міокарда ЛШ. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою результатів вимірювання показників трансмітрального кровотоку – швидкості піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А [14]. Згідно з рекомендаціями з ехокардіографії для об'єктивнішої оцінки розміру ЛП та маси міокарда показники були співвіднесені до площі поверхні тіла у хворих без ожиріння ($ІМТ < 30$ кг/м²) та до зросту в степені 2,7 у хворих з ожирінням ($ІМТ \geq 30$ кг/м²) [14]. У ході роботи обчислювали різницю (дельту) між початковими показниками та даними, отриманими через 12 міс лікування.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 13.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє \pm стандартне

відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стюдента для залежних та незалежних вибірок. У разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (перший і третій квартилі) і використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$). Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона. При проведенні кореляційного аналізу для незалежних варіант статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За весь час спостереження необхідності у відміні АГТ з приводу побічних ефектів АГП не виникло. Через 1 міс спостереження контроль офісного САТ вважали задовільним (див. табл. 1). Через 3 міс лікування 7 (14 %) хворих були вилучені з дослідження у зв'язку з відсутністю досягнення цільового рівня АТ за показниками АМАТ при прийомі фіксованої подвійної АГТ та необхідності призначення трикомпонентної АГТ: 4 (16 %) хворих 1-ї групи та 3 (12 %) – 2-ї групи. Доведено, що несприятливий перебіг АГ пов'язаний не з вихідним рівнем САТ, а з показником через 3 міс лікування [6].

Із вилучених з дослідження 7 (14 %) хворих на початку спостереження 4 (8 %) пацієнти перебували у стані тиреоїдної компенсації і 3 (6 %) – у стані декомпенсації гіпотиреозу. У хворих з АГ та компенсованим гіпотиреозом недосягнення цільового рівня АТ на тлі прийому фіксованої подвійної комбінації АГП може бути пов'язане з дозою ЗГТ. Доведено, що складніше досягнути контролю АГ у хворих з АГ та гіпотиреозом, які отримують високі дози ЗГТ з приводу гіпотиреозу [19].

У 25 (50 %) хворих, які при залученні в дослідження мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л та потребували більших доз АГП, при компенсації тиреоїдного стану дозу АГП було зменшено 11 (44 %) хворим: 4 (16 %) пацієнтам 1-ї групи та 7 (28 %) – 2-ї групи. Лише у 2 (8 %) хворих 1-ї групи не було необхідності в подальшому прийомі АГП, тому вони були відмінені при досягненні еутиреозу.

Слід зазначити, що за частотою досягнення цільового офісного АТ статистично значущої різниці між групами не встановлено. Аналіз отриманих результатів АМАТ показав, що цільовий рівень АТ (за показником добового САТ) було досягнуто у 38 (92,6 %) хворих: 20 (95 %) – 1-ї групи та 18

Таблиця 2

Динаміка показників амбулаторного моніторингу артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів при залученні в дослідження та через 12 міс лікування

Показник	1-ша група (n=21)			2-га група (n=20)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
САТдоб, мм рт. ст.	142,6±6,8	135,80±4,56*	6,85±2,24	145,37 ±6,71	137,45±4,45*	7,92±2,26
ДАТдоб, мм рт. ст.	83,00±4,78	80,44±4,11*	2,56±0,67	85,22±5,30	82,11±5,13*	3,11±0,17#
САТд, мм рт. ст.	145,05±6,81	139,30±4,50*	5,75±2,31	147,26±5,87	141,34±4,19*	5,92±1,68
ДАТд, мм рт. ст.	89,80±5,52	86,30±5,12*	3,5±0,4	91,06±4,41	86,96±4,30*	4,10±0,11#
САТн, мм рт. ст.	135,86±5,63	128,02±4,89*	7,84±0,74	137,16±7,55	129,69±6,14*	7,47±1,41
ДАТн, мм рт. ст.	83,49±3,90	80,52±3,84*	2,97±0,06	84,51±4,22	81,05±3,52*	3,46±0,70#
ЧССдоб за 1 хв	67,96±8,81	65,49±6,14	2,47±2,67	64,64±5,52	63,49±4,49	1,15±1,03

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p<0,01$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p<0,01$). ЧССдоб – середньодобова частота скорочень серця.

(90 %) – 2-ї групи. Показники, які характеризують добовий профіль САТ (середньодобовий (САТдоб), середньоденний (САТд), середньонічний (САТн)) та ДАТ (середньодобовий (ДАТдоб), середньоденний (ДАТд), середньонічний (ДАТн)), через 12 міс лікування в обох групах були статистично значуще нижчими, ніж при залученні в дослідження ($p<0,05$), що свідчить про ефективність обох комбінацій АГП (табл. 2).

При порівнянні ефективності АГТ на підставі динаміки показників, які характеризують добовий профіль САТ, у хворих з АГ та гіпотиреозом різниці між комбінаціями не встановлено. Різниця показників ДАТ при залученні в дослідження та через 12 міс лікування була більшою у хворих 2-ї групи.

У попередніх наших дослідженнях доведено, що у хворих з АГ та супутнім гіпотиреозом порівняно з хворими з АГ без порушення функції щитоподібної залози статистично значуще частіше трапляється недостатнє зниження показника САТ уночі, який є потужним незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [12, 19]. При аналізі показників ступеня нічного зниження САТ через 12 міс лікування встановлено, що у хворих 2-ї групи спостерігали нормалізацію добового профілю САТ частіше, ніж у хворих 1-ї групи (з тенденцією до статистичної значущості; $p=0,093$). При вивченні ДІ САТ виявлено, що 13 (62 %) хворих 1-ї групи та 17 (85 %) пацієнтів 2-ї групи мали характерне фізіологічне зниження АТ у нічний час через 12 міс лікування (рисунки).

У ході роботи оцінювали також взаємну кореляцію Δ для рівня ТТГ та Δ для показників АМАТ. Досягнення еутиреоїдного стану за рахунок ЗГТ сприяло зниженню АТ на тлі АГТ в обох обстежених групах. Виявлено, що в групі хворих, яким була призначена фіксована комбінація ІАПФ та діуретика, зниження рівня ТТГ корелювало зі зниженням середньодобового САТ ($p=0,003$), середньодобового ДАТ ($p=0,000$), середньоденного САТ ($p=0,001$), середньоденного ДАТ ($p=0,000$). У групі хворих, які приймали фіксовану комбінацію ІАПФ та АК, зниження рівня ТТГ корелювало зі зменшенням середньодобового САТ ($p=0,000$), середньоденного САТ ($p=0,007$), середньонічного САТ ($p=0,02$).

Класичним поясненням причини збільшення маси тіла при гіпотиреозі є зниження основного обміну, при якому припускається взаємний вплив дисфункції щитоподібної залози й ожиріння: гіпотиреоз впливає на масу тіла, а ожиріння впливає на функцію щитоподібної залози. Гіпотиреоз не призводить до вираженого ожиріння, але при поєднанні з уже наявним у пацієнта аліментарним ожирінням може ускладнювати його лікування [8]. Тому наявність ожиріння потрібно враховувати при пошуку ефективних фіксованих комбінацій АГП при лікуванні АГ у поєднаному перебігу з гіпотиреозом. Враховуючи переважання хворих з ожирінням у 2-й групі, пацієнтів було поділено на підгрупи з урахуванням ІМТ – без ожиріння та з ожирінням ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). У виділених підгрупах досліджено динаміку показників АМАТ.

Таблиця 3

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=21)			2-га група (n=20)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
КДР ЛШ, см	4,50±0,45	4,21±0,24*	0,29±0,21	4,53 ±0,41	4,38±0,36	0,15±0,05#
КСР ЛШ, см	3,11±0,36	2,87±0,25	0,24±0,11	3,24±0,37	3,17±0,29	0,07±0,08#
КДО ЛШ, мл	94,05±22,30	82,08±15,01*	11,97±7,29	98,05±18,96	87,83±17,23*	10,22±1,73
КСО ЛШ, мл	39,67±11,17	31,75±6,28*	4,92±4,89	42,20±9,79	37,33±7,62*	4,87±2,17
УО ЛШ, мл	55,33±13,37	51,00±12,95	4,33±0,42	54,45±12,22	52,17±7,68	2,28±4,54#
ФВ ЛШ,%	59,19±5,46	61,25±6,05	2,06±0,58	57,15±6,00	59,67±5,75	2,52±1,65

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$. УО – ударний об'єм.

Порівняльна оцінка ефективності АГТ за результатами АМАТ у групах залежно від наявності ожиріння показала, що комбінація ІАПФ та АК має більш виразний вплив на АТ у хворих з ожирінням. Так, середньодобовий САТ у цій підгрупі знизився на $(9,68 \pm 1,65)$ мм рт. ст., що статистично значуще більше, ніж у хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та діуретика, – $(4,41 \pm 2,51)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Подібні результати отримано й при аналізі середньонічного САТ, встановлена перевага зниження середньонічного САТ у групі хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та АК ($(9,32 \pm 0,87)$ мм рт. ст.) проти комбінації ІАПФ та діуретика ($(7,26 \pm 0,33)$ мм рт. ст.; $p < 0,05$). Водночас у хворих

без ожиріння ($IMT < 30$ кг/м²) переваги комбінації ІАПФ та АК над комбінацією ІАПФ та діуретика стосувалися лише показників середньоденного ДАТ ($(4,1 \pm 0,56)$ та $(3,51 \pm 0,19)$ відповідно; $p < 0,05$).

Враховуючи, що прогноз хворих з АГ залежить не тільки від рівня АТ, а й від виразності ремоделювання серця, ми проаналізували динаміку показників ЕхоКГ через рік терапії різними фіксованими комбінаціями АГТ (табл. 3–5).

Позитивний вплив зниження АТ на показники ЕхоКГ через 12 міс терапії спостерігався в обох групах: у 1-й групі – за рахунок статистично значущого зниження КДО та КСО ($p < 0,05$), у 2-й групі – за рахунок зменшення КДО та КСО з тен-

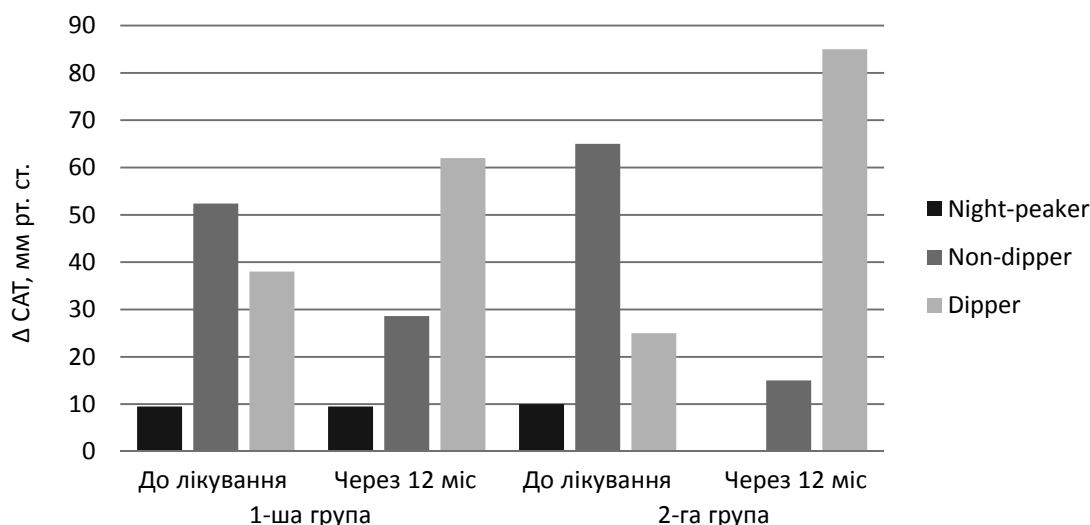


Рисунок. Розподіл хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за ступенем зниження систолічного артеріального тиску вночі залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів до залучення в дослідження та через 12 міс лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом і ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=5)			2-га група (n=11)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
Маса міокарда ЛШ, г	241,76 \pm 44,82	213,83 \pm 27,49*	27,93 \pm 17,33	221,25 \pm 36,60	198,60 \pm 21,30*	22,65 \pm 15,30
ІММЛШ, г/м ²	55,77 \pm 8,58	55,50 \pm 7,77	0,27 \pm 0,81	60,33 \pm 9,88	52,46 \pm 9,48*	7,87 \pm 0,40
ІЛП, см/м ^{2,7}	1,02 \pm 0,19	1,02 \pm 0,17	-0,12	1,09 \pm 0,21	1,17 \pm 0,21	+0,08

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,01$). ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ІЛП – індекс лівого передсердя.

денцією до статистичної значущості ($p = 0,08$). Проте це не вплинуло на скоротливу здатність міокарда, статистично значущих відмінностей щодо динаміки показника систолічної функції міокарда (Δ ФВ) між групами не виявлено.

На основі відомого зв'язку ІМТ у хворих з АГ та несприятливими змінами параметрів геометрії і маси міокарда ЛШ [2, 19] проведена порівняльна оцінка впливу на регрес гіпертрофії міокарда ЛШ різних фіксованих комбінацій АГП у групах залежно від наявності ожиріння. У хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та АК, зафіксовано більш виразне зниження середніх значень ІММЛШ за зростом у степені 2,7, ніж у пацієнтів, які приймали фіксовану комбінацію ІАПФ та діуретика ($p < 0,01$). При цьому ІЛП за зростом у степені 2,7 не мав статистично значущої динаміки у хворих 1-ї та 2-ї груп. Це може бути пояснене ожирінням, вплив якого на показники серцево-судинного ремоделювання полягає в структурно-геометричній перебудові серця у хворих з АГ та надлишковою масою тіла зі статистично значущим збільшенням розмірів ЛП [4]. Відсутність поліпшення геометрії ЛП, на відміну від позитивного структурно-функціо-

нального ремоделювання ЛШ, також може бути пояснена зменшенням обсягу внутрішньоклітинної рідини при досягненні еутиреоїдного стану [1].

У хворих без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) ІММЛШ за площею поверхні тіла через рік терапії статистично значуще знизився в обох групах АГТ, порівняно з показниками при залученні в дослідження ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив на структурно-геометричну перебудову серця використаних комбінацій ІАПФ і діуретика та ІАПФ і АК, з перевагою для комбінації ІАПФ та АК ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані показали, що у хворих з АГ та гіпотиреозом досягнення еутиреоїдного стану сприяє зниженню АТ, що відповідає результатам сучасних досліджень, присвячених впливу ЗГТ з приводу гіпотиреозу на АТ [9, 14, 18]. Проте через рік лікування нормалізацію АТ та відміну АГТ спостерігали лише у 2 (4 %) хворих, 48 (96 %) потребували подальшого прийому АГТ, з них подвійної комбінованої АГТ – 41 (82 %) хворий, потрійної комбінованої АГП – 7 (14 %) хворих. Через 12 міс в обох групах лікування подвійними фіксованими комбінаціями АГП реєструва-

Таблиця 5

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=16)			2-га група (n=9)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
Маса міокарда ЛШ, г	173,83 \pm 38,59	152,95 \pm 32,64*	20,88 \pm 5,95	191,48 \pm 45,30	169,08 \pm 38,79*	22,40 \pm 6,51
ІММЛШ, г/м ²	88,88 \pm 26,47	81,87 \pm 22,44*	7,01 \pm 4,03	105,04 \pm 25,56	95,29 \pm 24,34*	9,75 \pm 1,22
ІЛП, см/м ^{2,7}	2,04 \pm 0,28	1,92 \pm 0,17	0,12 \pm 0,11	2,13 \pm 0,51	2,07 \pm 0,47	0,06 \pm 0,04

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,01$).

ли статистично значуще зниження показників АМАТ, проте комбінація ІАПФ та АК мала більш виразний вплив на показники, які характеризують добовий профіль ДАТ (середньодобовий ДАТ ($p=0,01$), середньоденний ДАТ ($p<0,01$), середньнонічний ДАТ ($p<0,01$)).

Порівняльна оцінка ефективності АГТ показала, що комбінація ІАПФ та АК має перевагу над комбінацією ІАПФ та діуретика у хворих з АГ та ожирінням ($p<0,01$).

ВИСНОВКИ

1. За результатами амбулаторного моніторингу артеріального тиску встановлено, що фіксовані комбінації периндоприлу як з індапамідом, так і з амлодипіном забезпечують зниження артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом, що свідчить про ефективність обох комбінацій. Проте комбінація периндоприлу з амлодипіном мала більш позитивний вплив на середньодобовий ($p=0,01$), середньо-

денний ($p<0,01$) та середньнонічний ($p<0,01$) діастолічний артеріальний тиск порівняно з комбінацією периндоприлу з індапамідом.

2. Контроль артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом протягом року терапії забезпечує зменшення виразності ремоделювання серця, характер та ступінь якого залежать як від наявності ожиріння, так і від вибору фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів. Фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном порівняно з фіксованою комбінацією периндоприлу з індапамідом забезпечує статистично значуще більший вплив на регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а саме зменшення індексу маси міокарда за зростом у степені 2,7 у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням ($p<0,01$).

3. Ефективність антигіпертензивної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом залежить від ступеня компенсації тиреоїдного стану. Зниження рівня тиреотропного гормону сприяло зниженню артеріального тиску.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт статті, критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування тексту – В.Ц.; огляд літератури, збір матеріалу, написання статті – Д.К.

Література

1. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе // Клиническая медицина.– 2016.– № 7 (94).– С. 497–503.
2. Кожем'яка Г.В., Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Гончарь О.В. Вплив ожиріння на формування змін геометрії міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу // Проблеми безперервної медичної освіти та науки.– 2016.– № 4.– С. 29–34.
3. Пагаева Ф.П. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом: Автореф. канд. дисс.– М., 2007.– 24 с.
4. Сиволап В.В., Візір-Тронова О.В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативне забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу // Запоріж. мед. журн.– 2017.– Т. 19, № 2.– С. 116–123. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95554.
5. Скаржинская Н.С., Чесникова А.И., Сафроненко В.А. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции // Артериальная гипертензия.– 2016.– Т. 22, № 4.– С. 401–413. doi: 10.18705/1607-419X2016-22-4-401-413.
6. Целуйко В.Й. Прогностичне значення підвищення систолічного артеріального тиску та його корекції в українських пацієнтів з артеріальною гіпертензією: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2 // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Т. 26, № 3.– С. 9–16. doi: 10.31928/1608-635X-2019.3.916.
7. Целуйко В.Й., Корчагіна Д.А., Матузок О.Е. Клініко-анамнестична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з гіпотиреозом // Ліки України.– 2019.– № 5 (231).– С. 34–38.
8. Юзвенко Т.Ю. Взаємозв'язок між гіпотиреозом та ожирінням // Міжнар. ендокринолог. журн.– 2016.– № 8.– С. 11–14. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89530.
9. Agarwal G., Mehra D., Kumar A. Hypertension in hypothyroidism, a response to replacement therapy with l-thyroxine PARIPEX // Indian J. Research.– 2016.– Vol. 5 (10).– P. 55–57.
10. Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in thyroid disorders // Frontiers in Endocrinology.– 2019.– Vol. 10.– P. 482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
11. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr. Pract.– 2012.– Vol. 11.– P. 1–207. doi: 10.4158/EP12280.GL.
12. Kancherla L.A., Ravindra K. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of heart in newly diagnosed hypothyroid patients // Ann. International Medical and Dental Research.– 2016.– Vol. 2 (1).– P. 377.
13. Kotsis V., Antza C. Hypertension in thyroid disorders // Disorders of Blood Pressure Regulation. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection / Eds. A. Barbari, G. Mancia.– Springer: Cham, 2018.– P. 561–568. doi: 10.1007/978-3-319-59918-2_32.
14. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al.

- Recommendation sontheuse of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 6 (16).– P. 577–605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
15. Mittal A., Rawal M.P., Agarwal A., Johri S. Study of electrocardiographic and echocardiographic changes in patients of hypothyroidism and effect of treatment in Tertiary care hospital of Rohilkhand region // *Intern. J. Scientific Research.*– 2018.– Vol. 7 (2).– P. 17–18.
 16. Tseluyko V., Yakovleva L., Korchagina D. Peculiarities of 24-hour blood pressure monitoring in hypertensive patients depending on the functional state of the thyroid gland // *Georgian Medical News.*– 2019.– Vol. 297.– С. 95–101.
 17. Tudoran M., Tudoran C., Vlad M. et al. Impact of therapy with L-thyroxine on the evolution of arterial and aortic stiffness in female patients with overt and subclinical hypothyroidism // *Rev. Chim. (Bucharest).*– 2019.– Vol. 70.– P. 1372–1376. doi: 10.37358/RC.19.4.7130.
 18. Vasiliu D., Dobrovie M., Vintila V.D., Vintila A.M. Hypertension control in patients with hypothyroidism // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35.– P. e313. doi: 10.1097/01.hjh.0000523925.69300.b2.
 19. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH. Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных с артериальной гипертензией и гипотиреозом

В.И. Целуйко¹, Д.А. Корчагина^{1,2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

Цель работы – оценить эффективность разных фиксированных двойных комбинаций антигипертензивных препаратов и проанализировать их влияние на ремоделирование сердца у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипотиреозом.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 больных с АГ и гипотиреозом, которые были разделены на две группы методом слепых конвертов по 25 человек в каждой. Группы были статистически сопоставимы по возрасту пациентов, длительности заместительной антигипертензивной терапии, продолжительности АГ, уровню офисного систолического и диастолического артериального давления (АД) при включении в исследование. По индексу массы тела группы были сопоставимы, однако количество больных с ожирением было выше во 2-й группе ($p=0,05$). Наблюдение за больными продолжалось 12 мес.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты показали, что у больных с АГ и гипотиреозом достижение эутиреоидного состояния способствует снижению АД, однако требует дальнейшего назначения антигипертензивной терапии. Изученные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, а именно периндоприла с индапамидом и периндоприла с амлодипином у больных с АГ и сопутствующим гипотиреозом обеспечивают статистически значимое снижение АД по результатам амбулаторного мониторинга АД ($p<0,05$). При сравнении эффективности комбинаций у больных с АГ и гипотиреозом в зависимости от индекса массы тела выявлено, что комбинация периндоприла с амлодипином имеет более выраженное влияние на АД у больных с ожирением.

Выводы. Контроль АД у больных с АГ и сопутствующим гипотиреозом в течение года антигипертензивной терапией обеспечивает уменьшение выраженности ремоделирования сердца, характер и степень которого зависят как от наличия ожирения, так и от выбора фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов. Фиксированная комбинация периндоприла с амлодипином по сравнению с фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом обеспечивает статистически значимо большее влияние на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, а именно уменьшение индекса массы миокарда по росту в степени 2,7 у больных с ожирением ($p<0,01$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, ремоделирование сердца, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации.

The comparative effects of different fixed combinations of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension and hypothyroidismV.Y. Tseluyko¹, D.A. Korchagina^{1,2}¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine² V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Kharkiv, Ukraine

The aim – to assess the effects of different fixed double combinations of antihypertensive drugs and analyze their impact on heart remodeling in patients with arterial hypertension and hypothyroidism

Materials and methods. The study included 50 patients with hypertension and hypothyroidism, which were divided into 2 groups by the method of blind envelopes of 25 people each. Patients in group 1 were assigned a fixed combination of perindopril with indapamide, patients in group 2 were assigned a fixed combination of perindopril with amlodipine. The groups were statistically compared by age, duration of hormonal substitution therapy, duration of hypertension, level of office SBP, DBP at inclusion in the study. In terms of body mass index, the study groups were comparable, but the number of obese patients was higher in group 2 ($p=0.05$). Observation of patients lasted 12 months.

Results and discussion. The studied fixed combinations of antihypertensive drugs, namely perindopril with indapamide and perindopril with amlodipine provide a reduction in blood pressure in patients with hypertension with concomitant hypothyroidism according to the results of ambulatory blood pressure monitoring. Control of blood pressure in patients with arterial hypertension and concomitant hypothyroidism during a year of antihypertensive therapy provides a reduction in the severity of heart remodeling, the nature and extent of which depends on both the presence of obesity and the choice of a fixed combination of antihypertensive drugs.

Conclusions. The results showed that in patients with AH and hypothyroidism achievement of euthyroid state contributes to BP reduction, but requires further administration of antihypertensive therapy. We studied fixed combinations of antihypertensive drugs, namely perindopril with indapamide and perindopril with amlodipine in patients with AG and associated hypothyroidism provide reliable blood pressure reduction according to the results of outpatient blood pressure monitoring ($p<0.05$). The fixed combination of perindopril with amlodipine compared with the fixed combination of perindopril with indapamide provides a significantly more significant effect on the regression of left ventricular myocardial hypertrophy, namely, a decrease in myocardial mass index by a degree of 2.7 in patients with obesity ($p<0,01$) myocardial mass index by body surface area in patients without obesity ($p=0.06$).

Key words: arterial hypertension, hypothyroidism, myocardial remodeling, antihypertensive therapy, fixed combinations.