УДК 616.12-008.331.1+613.25+615.22
DOI: http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.3450

Інтенсифікація антигіпертензивної терапії у хворих із неконтрольованою артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла/ожирінням за даними українського дослідження SATISFACTION

О.А. Коваль від імені групи дослідників SATISFACTION [1]

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) і надлишковою масою тіла (індекс маси тіла (ІМТ) 25–29,9 кг/м^2) або ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м^2), які не досягають офісного артеріального тиску (АТ) < 140/90 мм рт. ст. при застосуванні терапії антигіпертензивними препаратами.

Матеріали і методи. До багатоцентрового відкритого обсерваційного епідеміологічного дослідження 185 лікарями загальної практики/терапевтами послідовно на прийомі залучено 1798 хворих з АГ, офісним АТ > 140/90 мм рт. ст. та надлишковою масою тіла/ожирінням. Проведено опитування за стандартним опитувальником, загальноклінічне обстеження, виміряно ІМТ, окружність талії (ОТ), надані рекомендації щодо фізичної активності та харчування, здійснена корекція антигіпертензивної терапії на розсуд лікаря. На другому візиті через 1 міс проведено контроль АТ, оцінено ефективність призначеної терапії, зміни маси тіла, ІМТ та ОТ, прихильність до терапії. Третій візит, ще через 1 міс, відбувався в телефонному режимі.

Результати та обговорення. Середній вік хворих становив (59,06±11,38) року, жінок було 1203 (66,9 %). Надлишкову масу тіла відзначено у 33,4 % випадків, ожиріння – у 66,6 % випадків. Середня маса тіла становила (92,06±14,03) кг, ІМТ – (32,38±4,55) кг/м^2, ОТ у чоловіків – (104,92±12,74) см, у жінок – (99,32±12,74) см, тобто домінував абдомінальний тип ожиріння. Сімейний анамнез серцево-судинних захворювань відзначено у 60,7 % осіб, при цьому ніколи не курили 63,6 %. Цукровий діабет або порушення толерантності до глюкози зафіксовано у 11,06 %. Рівень систолічного АТ (САТ) становив (163,15±12,21) мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) – (95,62±7,78) мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) – (78,16±8,98) за 1 хв, тобто спостерігалася переважно тяжка АГ. На момент залучення в дослідження один антигіпертензивний препарат приймали 38,4 % хворих, два – 47,8 %, три та більше – 13,8 % (переважно модулятори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в комбінації з антагоністами кальцію та гідрохлоротіазидом, більше половини – у формі окремих препаратів). Початкова прихильність до лікування (кількість позитивних відповідей) становила 3,33 бала та була низькою у 73,9 % хворих і тільки у 4,0 % – високою. Лікарями на першому візиті було змінено антигіпертензивну терапію: 84,43 % пацієнтів було рекомендовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду в дозуванні 10/2,5 мг; 14,07 % пацієнтів – у дозуванні 5/1,25 мг; 0,95 % пацієнтів – у дозуванні 2,5/0,625 мг; 0,56 % пацієнтів призначено іншу антигіпертензивну терапію. Через 1 міс лікування САТ знизився на (27,12±13,7) мм рт. ст., ДАТ – на (13,32±9,08) мм рт. ст., ЧСС – на (5,2±8,16) за 1 хв (усі p<0,001), що привело до контролю АГ у 74,9 % осіб та поліпшення прихильності до лікування (p<0,05). Подальше лікування впродовж місяця привело до подальшого зниження АТ. Середній САТ через 2 міс становив (130,29±11,58) мм рт. ст., ДАТ – (79,37±6,69) мм рт. ст., знизившись від початкового рівня на (32,87±12,21) та (16,26±8,93) мм рт. ст. відповідно (p<0,0001). Усі зміни АТ мали дозозалежний характер (доза оригінальної фіксованої комбінації

[1] Список лікарів – учасників дослідження SATISFACTION наведено в кінці статті.

Коваль Олена Акиндинівна, д. мед. н.,
професор кафедри внутрішньої медицини 3
49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
E-mail: koval_olena@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 16 вересня 2020 р.

© О.А. Коваль, 2020

периндоприлу й індапаміду) і були максимальними при застосуванні комбінації з дозуванням 10/2,5 мг. Від характеру попереднього лікування, віку обстежених ефективність лікування та прихильність не залежали. Контролю АТ було досягнуто у 93,09 % пацієнтів, прихильність до лікування поліпшилася у 71 %.

Висновки. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) у попередньо лікованих хворих з АГ і надлишковою масою тіла/ожирінням є ефективною, дозволяє досягти контролю АТ упродовж 2 міс терапії у 93 % хворих незалежно від віку, а також значно поліпшити прихильність до терапії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, надлишкова маса тіла, ожиріння, лікування, периндоприл, індапамід, фіксована комбінація.

Надлишкова маса тіла (НМТ)/ожиріння – найголовніший чинник ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), ураження нирок [10]. Ожиріння сприяє погіршанню контролю артеріального тиску (АТ) і розвитку резистентної АГ [8]. 50 % пацієнтів з НМТ не досягають контролю АТ [5]. НМТ і ожиріння сприяють підвищенню ризику серцево-судинної і загальної смертності [4, 5]. Більшість пацієнтів з ожирінням і АГ потребують терапії двома і більше антигіпертензивними препаратами [11].

Наявність та недостатня контрольованість АГ призводять до того, що втрачаються роки здорового життя. Так, у пацієнтів віком 20–39 років з розрахункової загальної тривалості життя втрачені роки здорового життя внаслідок НМТ/ожиріння сягають до 18,8 року в чоловіків та до 19 років у жінок, хоча внесок НМТ/ожиріння протягом життя дещо знижується за рахунок розвитку інших, часто пов'язаних патологічних станів. Навіть у віці 60–79 років чоловіки та жінки втрачають відповідно до 3,9 і 7,3 року здорового життя внаслідок НМТ/ожиріння [9]. Безпосередньо в українській популяції 71 % міського населення мають НМТ/ожиріння; своєю чергою 75 % із них мають АГ [2].

Незважаючи на велику медичну та навіть суспільну значущість вирішення проблеми ефективного лікування АГ у цієї категорії хворих, за замовчуванням вона традиційно базується на віднесенні їх до категорії пацієнтів із ЦД та іншими метаболічними порушеннями без детального аналізу патофізіологічних особливостей саме наявності НМТ/ожиріння, часто, але не завжди пов'язаних з наявністю ЦД. Хоча можна відразу додати, що для таких хворих дуже ефективною зарекомендувала себе оригінальна фіксована комбінація периндоприлу й індапаміду, використання якої в дослідженні ADVANCE [13] у 11 140 хворих на ЦД із середнім індексом маси тіла (ІМТ) 28 кг/м^2 значно знизило ризик смерті – на 14 % (p=0,025), серцево-судинну смертність – на 18 % (p=0,027) і, що особливо важливо виходячи з подальшого патофізіологічного контексту, з високою статистичною значущістю знизило частоту негативних ниркових подій – на 21 % (p<0,0001).

Формування АГ при НМТ/ожирінні йде за моделлю перевантаження об'ємом, оскільки збільшення маси тіла призводить до зростання площі поверхні тіла, зростання маси клітин, які потрібно забезпечити кровотоком та лімфотоком. Підвищена спорідненість до Na^+ зсовує криву пресорного натрійурезу вправо [15], тобто потрібен вищий АТ, щоб виділити сіль та підтримати сольовий баланс і об'ємний гомеостаз. Це породжує механізм сільчутливості [14] і є підставою для раннього призначення діуретиків як препаратів першої лінії комбінованої терапії.

Є спостереження, що в пацієнтів з ожирінням частіше виникають набряки при застосуванні дигідропіридинових антагоністів кальцію (АК), ніж у пацієнтів з низькою масою тіла. Це є логічним наслідком збільшеного об'єму крові, що циркулює, плазми крові, а відповідно, й об'єму лімфи. Такий факт може бути потенційним обмеженням для використання АК [11].

Активується також ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС): підвищуються рівні всіх субстанцій. Крім того, жирова тканина сама додатково продукує ангіотензиноген, збільшується кількість жирних кислот, особливо при абдомінальному ожирінні. Існує й особливий механізм – накопичення жиру навколо та в самій мозковій субстанції нирок, що є додатковим джерелом компонентів РААС. Тому активація РААС подовжується, незважаючи на перевантаження об'ємом, а також існує пряме механічне подразнення юкстагломерулярного апарату жиром, який там, переважно місцево, накопичується. Механічний стрес ініціює початок гіперфільтрації з подальшою гломеруломегалією до склерозу клубочків. Поєднуючи ці два механізми, НМТ/ожиріння чинять довготривалий негативний вплив на стійкість АГ та її часту резистентність до лікування. Наголошуючи на потенційній більшій ефективності діуретиків порівняно з АК, треба зауважити що це стосується насамперед саме тіазидоподібних діуретиків, а не гідрохлоротіазиду, на чому наголошують останні і європейські (2018), і американські (2017–2020) рекомен-

дації, але гідрохлоротіазид майже тотально використовується в комбінованій терапії в Україні. Щодо індапаміду, то це пов'язано з подовженою (> 24 год) дією, метаболічною нейтральністю, позитивним впливом на мікроальбумінурію.

Усі вищезазначені дані стали передумовою (клінічною та патофізіологічною) для проведення багатоцентрового відкритого обсерваційного епідеміологічного дослідження профілю пацієнтів з АГ та НМТ/ожирінням, які не досягають контролю АТ при лікуванні в умовах реальної повсякденної клінічної практики.

Мета дослідження – визначити профіль пацієнтів з артеріальною гіпертензією і надлишковою масою тіла (індекс маси тіла 25–29,9 кг/м^2) або ожирінням (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м^2), які не досягають офісного артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст. при застосуванні терапії антигіпертензивними препаратами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Відкрите багатоцентрове (18 міст, 185 лікарів загальної практики/сімейної медицини та терапевтів) обсерваційне епідеміологічне дослідження було проведено в період із вересня до грудня 2019 р. Хворих залучали в дослідження шляхом відбору на амбулаторному прийомі 10 послідовних пацієнтів, що відповідають критеріям залучення та не підпадають під критерій вилучення; після триразового вимірювання АТ з найнижчими рівнями > 140/90 мм рт. ст., заповнення стандартного опитувальника, даних об'єктивного статусу з обов'язковим вимірюванням маси тіла, окружності талії (ОТ) та розрахунком ІМТ, фіксацією попереднього лікування, оцінюванням задоволеності терапією та прихильності до лікування *(рис. 1)*. Методи дослідження передбачали детальний огляд хворого, оцінку додаткових даних (загальних аналізів крові, сечі, ЕКГ, показників обміну ліпідів, креатиніну, сечової кислоти). Коморбідність реєстрували за даними анамнезу, огляду, результатів додаткових методів обстеження. Самостійно додаткові методи обстеження для залучення/вилучення з дослідження лікарем-дослідником не застосовувалися.

Протягом дослідження здійснювали три візити. На першому візиті хворому обов'язково надавали сучасні рекомендації щодо фізичної активності та харчування (ACC, 2019). З огляду на неконтрольований офісний АТ з урахуванням попереднього лікування, патофізіологічних особливостей АГ та тлі НМТ/ожиріння лікар за власним розсудом мав право змінити антигіпертензивну терапію. Вибір подальшого лікування лікарем-дослідником базувався на власному клінічному досвіді, чинних рекомендаціях із ведення хворих з АГ із урахуванням стану кожного обстежуваного пацієнта. Хворим, залученим у дослідження, надавався щоденник для моніторингу ранкових/вечірніх показників систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ) і частоти скорочень серця (ЧСС). Контроль ефективності/безпечності призначеного лікування, прихильності, задоволеності лікуванням, реєстрація можливих побічних явищ лікування, огляд хворого з вимірюванням ІМТ, ОТ, зміна терапії в разі недосягнення хворим АТ ≤ 140/90 мм рт. ст. проводилися лікарем через 1 міс на амбулаторному прийомі, а через 2 міс від початку лікування проводився аналогічний за обсягом, але без оцінювання об'єктивних даних, візит у телефонному режимі. Далі наведено критерії залучення в дослідження, вилучення з дослідження, а також кінцеві точки дослідження.

Критерії залучення: вік > 18 років, наявність АГ з офісним АТ > 140/90 мм рт. ст. на тлі антигіпертензивного лікування та НМТ (ІМТ 25–29,9 кг/м^2) або ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м^2), рішення лікаря про зміну антигіпертензивної терапії прийнято до залучення в дослідження, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: вторинна АГ, цереброваскулярні захворювання в анамнезі: ішемічний інсульт, мозковий крововилив, транзиторна ішемічна атака не менше як за 6 міс до початку дослідження; інфаркт міокарда не менше як за 6 міс до початку дослідження, реваскуляризація міокарда, нестабільна стенокардія не менше як за 3 міс до початку дослідження; декомпенсована серцева недостатність (III–IV функціонального класу за NYHA); тяжкий стеноз аортального або мітрального клапанів, гіпертрофічна кардіоміопатія; ортостатична гіпотензія; декомпенсований ЦД; подагра; онкологічні захворювання; хірургічне втручання не менше як за 1 міс до початку дослідження; вагітність; зловживання алкоголем/наркотиками; протипоказання в інструкції для медичного застосування препарату, обраного для лікування.

Кінцеві точки дослідження: зміни офісного АТ через 1 міс, 2 міс після призначеного лікування; динаміка ІМТ і ОТ через 1 міс після призначеного лікування; динаміка прихильності до терапії та задоволеності лікуванням через 1 міс після призначеного лікування.

Загалом у дослідження було залучено 1798 пацієнтів. Ті хворі, які мали неповні дані, аналізувалися лише за тими змінними (параметрами), щодо яких у них були дані. Пропущені дані ніяким чином не обробляли.

АНКЕТА 1

ОЦІНКА ПРИХИЛЬНОСТІ ПАЦІЄНТА НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕННЯ В ДОСЛІДЖЕННЯ (№ 1)[#]

Дайте, будь ласка, відповідь на питання, поставивши галочку у відповідному квадратику:

1	Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**
2	Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів з часу останнього візиту до лікаря?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**
3	Чи приймали Ви коли-небудь препарати дещо пізніше призначеного часу?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**
4	Чи робили Ви пропуски в прийомі препаратів через те, що забували або внаслідок «зайнятості» протягом дня?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**
5	Чи вирішували Ви коли-небудь не приймати препарати через їх побічні ефекти?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**
6	Чи вважаєте Ви, що кількість застосовуваних щодня препаратів занадто велика?	☐ **ТАК**	☐ **НІ**

[#] Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74 S.

ОПИТУВАЛЬНИК ЗАДОВОЛЕНОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНИМ ЛІКУВАННЯМ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕННЯ В ДОСЛІДЖЕННЯ (№ 1)

Чи задоволені Ви лікуванням, яке отримуєте?

(Виберіть наскільки Ви задоволені лікуванням, яке отримуєте, згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не задоволений, а 5 – дуже задоволений)

1	**2**	**3**	**4**	**5**

Чи покращилось Ваше самопочуття фоні лікування, яке отримуєте?

(Виберіть наскільки покращилось самопочуття за час прийому лікування, яке отримуєте, згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не покращилось , а 5 – значно покращилось)

1	**2**	**3**	**4**	**5**

Чи зручно Вам приймати поточне лікуівання?

(Виберіть наскільки зручно приймати поточне лікування згідно зі шкалою від 1 до 5, де 1 – абсолютно не зручно, а 5 – дуже зручно)

1	**2**	**3**	**4**	**5**

Рис. 1. **Анкета для оцінювання прихильності пацієнта до лікування та опитувальник для оцінювання задоволеності медикаментозним лікуванням на момент залучення в дослідження.**

Оцінку прихильності до терапії визначали за сумою відповідей «Так» на стандартні 6 запитань анкети [7], аналогічно визначали задоволеність лікуванням (3 запитання від 1 до 5 балів, де 1 – абсолютно не задоволений, 5 – дуже задоволений); згідно з отриманими результатами розраховували індивідуальний кількісний показник. Для кожного запитання було оцінено частку пацієнтів з оцінками 1 та 5 балів. Для суми балів було оцінено частку пацієнтів з оцінками 3 та 15 балів.

Статистичні методи та програмне забезпечення. Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0. Застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали показники n, середнє арифметичне (M), медіану, стандартне відхилення (SD), мінімум та максимум, а для категоріальних – кількість випадків і частку у відсотках), графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (ДІ) для середніх арифметичних або медіан, або часток). Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка при рівні значущості 0,01. Для порівняння підгруп за категоріальними змінними застосовували критерій χ^2 Пірсона або точний критерій Фішера залежно від виконання передумов аналізу. Для порівняння підгруп за кількісними змінними використовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) з подальшим застосуванням критерію множинних порівнянь Тьюкі (Tukey HSD test). Нормальність залишків дисперсійного аналізу перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка. У разі якщо залишки були розподілені ненормально, виконували дисперсійний аналіз на рангах. Результати, якщо не додано пояснення, представлені у вигляді M±SD, оскільки домінував нормальний розподіл даних, за умов іншого розподілу наведена медіана.

РЕЗУЛЬТАТИ

В аналіз ефективності лікування 185 лікарями-дослідниками було залучено 1798 пацієнтів, які відповідали критеріям залучення та вилучення: Вінниця – 83 (4,6 %) хворих, Дніпро і Кривий Ріг – 215 (12,0 %), Житомир – 42 (2,3 %), Івано-Франківськ – 29 (1,6 %), Київ, Біла Церква і Бровари – 380 (21,1 %), Львів – 191 (10,6 %), Миколаїв – 61 (3,4 %), Одеса – 162 (9 %), Полтава – 70 (3,9 %), Суми – 60 (3,3 %), Харків – 188 (10,5 %), Херсон – 54 (3,0 %), Хмельницький – 56 (3,1 %), Черкаси – 53 (2,9 %), Чернігів – 51 (2,8 %). Середній вік становив (59,06±11,38) року; чоловіків було 595 (33,1 %), жінок – 1203 (66,9 %). Щодо характеру НМТ/ожиріння: середня маса тіла становила (92,06±14,03) кг, ІМТ (медіана) – (32,38±4,55) кг/м^2, ОТ у чоловіків становила (104,92±12,74) см, у жінок – (99,32±12,74) см. Можна констатувати, що НМТ спостерігалася у 33,4 % випадків, а ожиріння – у 66,6 %. Анамнез серцево-судинних захворювань у родині був дуже частим (60,7 %). Щодо такого чинника ризику, як куріння: актуальних курців було 15,7 %; тих, що кинули курити, – 19,7 %; тих, що ніколи не курили, – 63,6 %, що пов'язано з переважанням жінок серед обстежених. Серед супутньої патології, окрім НМТ/ожиріння, найчастіше хворі відзначали наявність різноманітної патології шлунково-кишкового тракту – 11,18 % (n=201), ішемічної хвороби серця – 10,62 % (n=191) і найбільш часто захворювання суглобів та хребта – 12,57 % (n=226). ЦД/порушення толерантності до глюкози зафіксовано тільки у 11,06 % пацієнтів (ЦД – у 3,48 %), це також підтверджує, що НМТ та ожиріння в досліджених хворих були основним патогенетичним механізмом, який мав вплив на перебіг АГ.

У пацієнтів домінувало абдомінальне ожиріння, але хворі з НМТ становили третину випадків (33,4 %), що відповідало основній меті дослідження. Тільки 11,5 % жінок та 16,3 % чоловіків мали НМТ без формування абдомінального ожиріння за даними ОТ. Привертає увагу ранній початок впливу НМТ/ожиріння на формування та ускладнення АГ, оскільки частка хворих молодого віку становила 17,9 % (n=322), а ще майже половина пацієнтів (46,8 %; n=841) були віком 50–64 роки. До того ж результати попарних порівнянь між віковими підгрупами пацієнтів за допомогою критерію Тьюкі на рангах довели, що не було статистично значущих відмінностей між пацієнтами різних вікових категорій за ІМТ (p=0,067–0,995). Для оцінки статистичної значущості відмінностей між віковими категоріями за ОТ було виконано однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим застосуванням критерію Тьюкі, за результатами якого також не виявили зв'язку між віком і типом НМТ/ожиріння. Тобто, на жаль, відразу формується метаболічно вкрай негативний тип НМТ/ожиріння, що чинить ранній і значний вплив на перебіг і ефективність корекції АГ, навіть враховуючи, що 63,6 % залучених хворих (n=1131) ніколи не курили. У 261 хворого, що надали дані про інтенсивність куріння, вона була помірною – 12,2 сигарети на добу. Але вплив НМТ/ожиріння посилювався наявністю сімейного анамнезу серцево-судинних захворювань у більшості хворих – 60,7 % (n=1047).

Рівні АТ у дослідженій популяції (САТ – (163,15±12,21) мм рт. ст., ДАТ – (95,62±7,78) мм рт. ст.) вказують на переважно тяжку АГ та

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження SATISFACTION (n=1798)

Показник	Значення
Середній вік, роки	59,06±11,38
Маса тіла, кг	92,06±14,03
Зріст, см	168,67±8,24
Індекс маси тіла, кг/м^2	32,38±4,55
Індекс маси тіла 25–29,99 кг/м^2	599 (33,3 %)
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м^2	1199 (66,7 %)
Окружність талії, см	
Чоловіки	104,92±12,74
Жінки	99,32±12,53
Тривалість АГ, міс	31,3±33,7
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78
АТ 140–159/90–99 мм рт. ст.	394 (21,9 %)
АТ 160–179/100–109 мм рт. ст.	1079 (60,0 %)
АТ ≥ 180/110 мм рт. ст.	325 (18,1 %)
Кількість застосовуваних АГП	1,76±0,69
Кількість застосовуваних таблеток на добу	1,53±0,59
Кількість АГП на момент залучення	
Один	690 (38,4 %)
Два	860 (47,8 %)
Три	236 (13,1 %)
Чотири	12 (0,7 %)
Серцево-судинні захворювання в сімейному анамнезі	1047 (60,7 %)
Куріння в цей час	279 (15,7 %)
Ішемічна хвороба серця	191 (10,62 %)
ЦД та/або порушення толерантності до глюкози	199 (11,06 %)
Серцева недостатність	60 (3,34 %)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	201 (11,18)
Остеохондроз	131 (7,29 %)
Артроз суглобів	95 (5,28 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як M±SD. АГП – антигіпертензивний препарат.

дуже низьку ефективність призначеної терапії й актуальність її масової корекції. Щодо ЧСС (78,16±8,98) за 1 хв, то для хворих тільки з АГ таке значення ЧСС є прийнятним, оскільки ці хворі не потребують суворого контролю ЧСС, на відміну від хворих з ішемічною хворобою серця, у яких оптимальним слід вважати значення показника не більше 70 за 1 хв. Більшої уваги потребують дані розподілу хворих за ступенем підвищення АТ, які свідчать майже про повну відсутність корекції в кожного 5-го (!) хворого та її значні недоліки майже у 2/3 пацієнтів.

На першому візиті лікар-дослідник заносив в індивідуальну реєстраційну форму дані щодо антигіпертензивної терапії, яку приймав пацієнт на момент звернення – якісно і кількісно. Щодо кількості, то, враховуючи схильність АГ у хворих з НМТ/ожирінням до стійкості і відсутність її корекції, можна віднести відразу до сумнівних рішень наявність монотерапії майже у 38,4 % хворих (n=690). Ще одним недоліком у групі комбінованої терапії двома антигіпертензивними препаратами слід вважати часте призначення «вільної» комбінації – двох окремих таблеток з однією діючою речовиною в 53,4 % хворих (n=457), і також у групі комбінованої терапії трьома антигіпертензивними препаратами призначення окремих трьох таблеток з однією діючою речовиною у 33,47 % пацієнтів (n=79) та вкрай низьку частоту (5,51 %) використання трикомпонентної терапії в одній таблетці, що є передумовою низької прихильності, а отже, й ефективності призначеного лікування. Тому кількість таблеток, що приймалися (1,53±0,596), практично дорівнювала кількості призначених препаратів – (1,76±0,696) препарату в цілому *(табл. 1)*.

Але тільки наявність комбінованої терапії в більшості хворих не була безперечною запорукою успіху і потребувала саме її якісної зміни. Так, порівняльний аналіз величин САТ і ДАТ залежно від кількості препаратів показав вірогідну відсутність впливу кількості компонентів на ефективність корекції АТ. Так, САТ варіював від (161,81±12,25) мм рт. ст. при монотерапії до (164,80±12,51) мм рт. ст. при прийомі трьох препаратів, а ДАТ – від (94,79±7,58) до (96,01±7,84) мм рт. ст. Безумовно, це пов'язано також з особливостями випадків, тяжкістю та давністю перебігу АГ *per se*, кількістю коморбідних захворювань. Але що все ж ці міркування не головні, доводить той факт, що серед пацієнтів, які приймали 3-4 антигіпертензивних препарати, тільки у 43 хворих АТ майже корегувався (> 140/90 мм рт. ст., але ≤ 159/94 мм рт. ст.), а 58 пацієнтів мали АТ ≥ 180/110 мм рт. ст. Ці 58 (3,2 %) пацієнтів, можливо, відображують популяційну потребу у використ-

Таблиця 2

Динаміка рівнів артеріального тиску і частоти скорочень серця протягом місяця після зміни терапії (n=1798)

Показник	Візит 1 (залучення в дослідження)	Візит 2 (через 1 міс терапії)	Δ
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21	136,03±11,58*	–27,12±13,71
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78	82,31±7,76*	–13,32±9,08
ЧСС за 1 хв	78,16±8,98	72,93±7,26*	–5,20±8,16

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 (p<0,001). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.

танні інвазивних методів лікування АГ. Щодо якісного складу терапії, то аналіз насамперед комбінованої терапії як основи сучасних рекомендацій показав, що в цілому двокомпонентна терапія нібито відповідала рекомендаціям, але практично всі (95 %) комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та діуретика містили гідрохлоротіазид і каптоприл, що є невідкладною, а не базисною терапією, та еналаприл. Комбінацію периндоприлу та індапаміду різних виробників на момент залучення в дослідження отримували лише 20 хворих, серед них 15 – генеричну комбінацію, 2 – оригінальну, 3 – окремо приймали периндоприл і генеричний індапамід. Усі комбінації блокатора ангіотензину II (БРА) та діуретика теж містили гідрохлоротіазид, а не більш рекомендовані Європейським товариством кардіологів тіазидоподібні діуретики, великою була частка комбінації ІАПФ та АК (20,93 %), БРА та АК (10,56 %), але при перебігу АГ на тлі НМТ/ожиріння ця комбінація може бути, як зазначають нефрологи [17], не дуже потужною. Середні дози компонентів зазначених комбінацій, враховуючи недостатній контроль АТ, також були недостатніми: каптоприлу – 52,6 мг, еналаприлу – 13,66 мг, лізиноприлу – 12,20 мг, раміприлу – 6,25 мг, комбінації периндоприлу/індапаміду – 6,13 мг/2,03 мг. Можна припустити, що це було пов'язано з небажанням лікарів підвищувати далі дозу гідрохлоротіазиду, використовуючи комбінований препарат, оскільки середня доза гідрохлоротіазиду в усіх комбінаціях була вже достатньо великою (18,75–23,60 мг) для отримання можливих відомих побічних ефектів препарату при довготривалому прийомі. Аналогічне можливе пояснення (суттєве підвищення частоти набряків нижніх кінцівок у хворих з АГ та НМТ/ожирінням) стосується і комбінації з АК амлодипіном, що був використаний виключно в дозі 5 мг. При цьому попередня тривалість антигіпертензивної терапії (ненормальний розподіл) становила в середньому близько 2,5 року – 31 міс.

Усе вищезазначене цілком природно обумовило низьку прихильність та низьку задоволеність попереднім лікуванням. Так, початкова прихильність до лікування (кількість позитивних відповідей) становила 3,33 бала з отриманих повних оцінок 1711 хворих і, відповідно, була низькою у 73,9 % осіб (n=1265) і тільки у 4,0 % (n=68) високою. Не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між прихильністю до лікування (кількість запитань, на які пацієнт відповів «Так») і такими параметрами, як САТ (p=0,612), ДАТ (p=0,141), вік (p=0,275), стать (p=0,704), що ще раз підкреслило важливість корекції терапії, оскільки навіть наявність у структурі лікування зазначених комбінацій не вплинула позитивно на прихильність до лікування (p=0,243). Задоволеність попереднім лікуванням становила в середньому 2,66 бала (з 5 можливих) при відповіді на запитання, щодо задоволення лікуванням, 2,72 бала – при відповіді на запитання щодо самопочуття, 3,08 – при відповіді на запитання щодо зручності.

Ми вважали необхідним оцінити також матеріальну спроможність застосування терапії, оскільки її, як ми бачимо практично у всіх випадках, повинен був змінити лікар. Було сформульовано тільки одне запитання «Скільки пацієнт готовий платити за лікування за умови його ефективності?» Так, серед отриманих відповідей 1553 хворих середня сума становила 254,97 грн. Що цікаво, у хворих із низькою та високою прихильністю до лікування середня сума майже не відрізнялася – відповідно 255,66 і 265,77 грн. У цілому це відображає повну матеріальну спроможність та бажання подовжувати змінену терапію в разі її ефективності.

Цілком передбачувано, що всім пацієнтам на першому візиті антигіпертензивна терапія була змінена. Тільки двом хворим, які на момент залучення в дослідження отримували оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу та індапаміду, було підвищено дозування без зміни терапії. Пацієнтів, яким було рекомендовано оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду (виробник – «Серв'є», Франція) у дозуванні 2,5/0,625 мг («Ноліпрел аргінін»), було 0,95 %

Таблиця 3

Досягнення контролю рівня артеріального тиску (≤ 140/90 мм рт. ст.) на другому візиті та наявності відповіді на терапію (зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. і ДАТ ≥ 10 мм рт. ст.), n=1788

Показник	Кількість пацієнтів	95 % ДІ
Досягнення контролю АТ		
Досягнуто (АТ ≤ 140/90 мм рт. ст.)	1340 (74,9 %)	72,88–76,90
Не досягнуто (АТ > 140/90 мм рт. ст.)	448 (25,1 %)	23,10–27,12
Відповідь на терапію		
Є	1158 (64,8 %)	50,37–54,99
Немає	630 (35,2 %)	45,01–49,63

(n=17), у дозуванні 5/1,25 мг («Ноліпрел аргінін форте») – 14,07 % (n=253), у максимальних дозах 10/2,5 мг («Ноліпрел Бі-форте») – 84,43 % (n=1518); 10 (056 %) пацієнтам була призначена інша антигіпертензивна терапія. Оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду та іншу антигіпертензивну терапію рекомендували 17,9 % хворим (n=309). Окрім того, що перехід на лікування (за розсудом дослідників) різними дозами оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду був більш патогенетично виправданим у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, зміна терапії також сприяла підвищенню ефективності лікування вираженої АГ (кількість препаратів збільшилася до 2,190±0,446, але кількість таблеток водночас зменшилася до 1,590±0,692).

Оцінка зміненої терапії через 1 міс лікування показала, що її продовжують 99,27 % хворих (8 (0,45 %) осіб не продовжували терапію, 5 (0,28 %) осіб не почали її прийом).

Змінена терапія з використанням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) привела до істотного зниження АТ (САТ на 16,62 % і ДАТ на 13,93 %), а також до статистично значущого, хоча й невеликого (6,65 %) зменшення середнього показника ЧСС *(табл. 2)*. Для аналізу значущості динаміки АТ та ЧСС і відповіді на терапію було застосовано критерій знакових рангів Вілкоксона (оскільки індивідуальні різниці [Візит 2 – Візит 1] були розподілені ненормально). Загалом 75 % хворих досягли контролю АТ при застосуванні терапії, яка формувалася на значній індивідуальний чутливості до запропонованого лікування (майже 65 %; *табл. 3*).

Таблиця 4

Динаміка прихильності хворих до лікування у дослідженні SATISFACTION

Прихильність	Початок дослідження (n=1711)	Через 1 міс терапії (n=1687)
Висока (0 балів)	68 (4,0 %)	563 (33,4 %)*
Помірна (1–2 бали)	378 (22,1 %)	876 (51,9 %)*
Низька (≥ 3 бали)	1265 (73,9 %)	248 (14,7 %)*

* – різниця показників статистично значуща щодо початкового рівня прихильності (p<0,05).

Окрім досягнення в більшості випадків контролю АТ, рекомендована лікарями терапія супроводжувалася позитивними статистично значущими змінами (всі p<0,001, ненормальний розподіл) маси тіла, ІМТ та ОТ у 1781 хворого, що не можна пояснити тільки впливом порад щодо харчування та фізичної активності, оскільки за тривалий час існування АГ вони лікарями надавалися неодноразово. Так, за 1 міс лікування маса тіла зменшилася на (2,0±3,3) кг, ІМТ – на 0,65 кг/м^2, ОТ – на (2,00±3,69) см, що свідчить про невеликий, але позитивний вплив призначеної терапії на тлі активних порад щодо зміни способу життя.

Проведена корекція антигіпертензивної терапії привела до значного підвищення прихильності до терапії всього за 1 міс лікування (дані 1687 хворих): низька прихильність відзначена тільки у 14,7 % випадків, значно зросла і частка хворих з високою прихильністю – 33,4 % *(табл. 4)*. У цілому прихильність поліпшилася у 71 % пацієнтів, не змінилася – у 26 % і погіршилася лише у 3 % хворих, що збігається з показником частки осіб (3,2 %), яким при оцінці даних контрольованості АГ можливо було рекомендувати інвазивні методи корекції АТ. Аналогічні зміни відбулися і щодо загальної задоволеності терапією: вона поліпшилася у 93,6 %, не змінилася у 3,4 % хворих і погіршилася лише у 3 % пацієнтів. Задоволеність лікуванням через 1 міс терапії з використанням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах становила в середньому 4,4 бала (з 5 можливих) при відповіді на запитання щодо задоволення лікуванням, 4,42 бала – при відповіді на запитання щодо самопочуття, 4,56 бала – при відповіді на запитання щодо зручності.

Аналіз даних щоденників хворих *(рис. 2)* показав, що, крім інтенсивності зниження АТ, у зростанні прихильності та задоволеності терапією ще має значення поступове зниження АТ, а також

Таблиця 5

Динаміка рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії у хворих з артеріальною гіпертензією в поєднанні з надлишковою масою тіла/ожирінням

Показник	Візит 1 (залучення в дослідження)	Візит 3 (через 2 міс терапії)	Δ
САТ, мм рт. ст.	163,15±12,21	130,29±11,58*	–32,87±12,21
ДАТ, мм рт. ст.	95,62±7,78	79,37±6,69*	–16,26±8,93

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 (p<0,001). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.

Таблиця 6

Досягнення контролю рівня офісного артеріального тиску (≤ 140/90 мм рт. ст.) на третьому візиті та наявності відповіді на терапію (зниження САТ ≥ 20 мм рт. ст. і ДАТ ≥ 10 мм рт. ст.), n=1766

Показник	Кількість пацієнтів	95 % ДІ
Досягнення контролю АТ		
Досягнуто (АТ ≤ 140/90 мм рт. ст.)	1644 (93,1 %)	91,81–94,18
Не досягнуто (АТ > 140/90 мм рт. ст.)	122 (6,9 %)	5,82–8,19
Відповідь на терапію		
Є	1430 (81,0 %)	79,08–82,74
Немає	336 (19,0%)	17,26–20,92

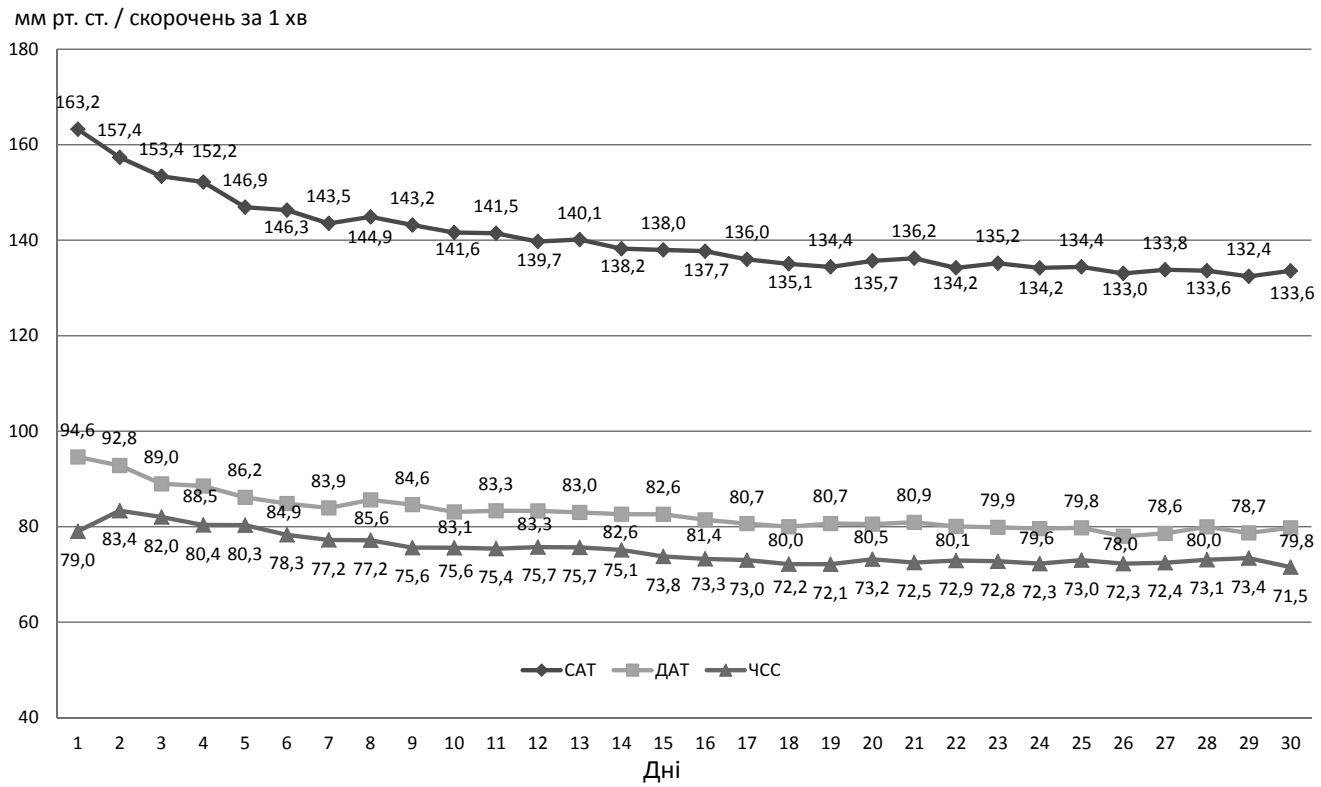

Рис. 2. **Зміни показників гемодинаміки на тлі терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду за даними щоденників пацієнтів.**

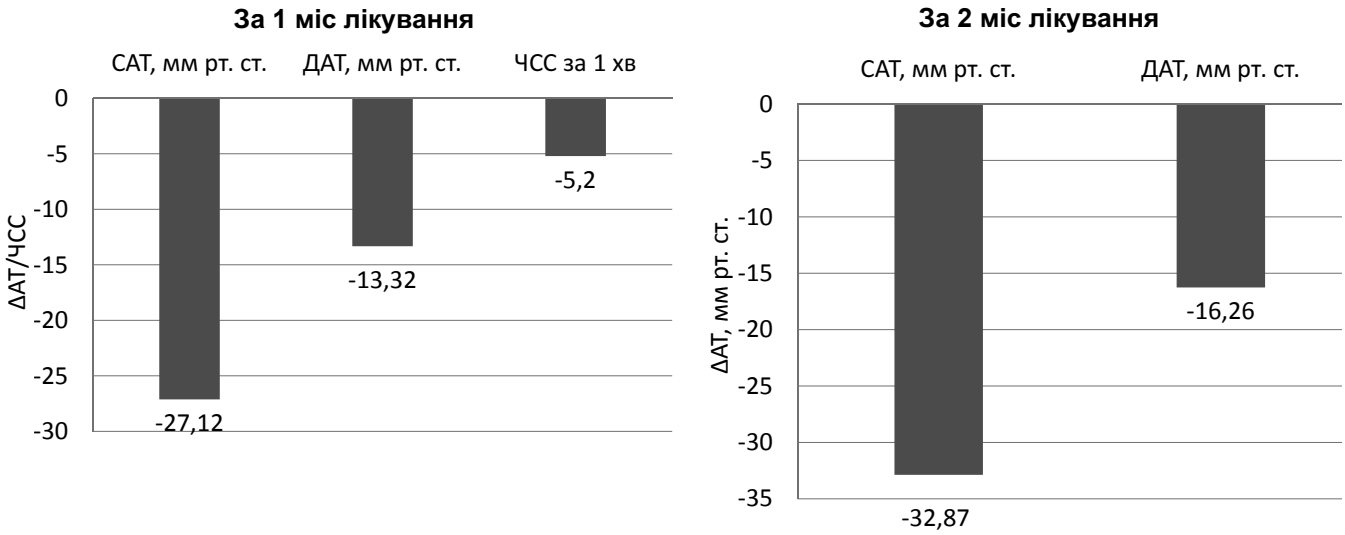

Рис. 3. **Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща (p<0,001). Обчислено за допомогою знакових рангів Вілкоксона.**

ЧСС, оскільки це сприяє зменшенню кількості побічних реакцій, найчастіше головного болю, запаморочення при дуже швидкій зміні гемодинамічних параметрів.

Враховуючи динаміку АТ та переносимості терапії, її подальші зміни на другому візиті (через 1 міс лікування) відбувалися в малої частки пацієнтів (дані 1793 хворих): зміна дозового режиму – у 3,5 % (n=62), додавання препаратів інших класів – у 3,57 % (n=64), відміна інших препаратів із залишенням оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду – у 2,23 % (n=40) і відміна терапії – тільки в 0,45 % (n=8), що свідчить про високу індивідуальну ефективність і безпечність оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду у

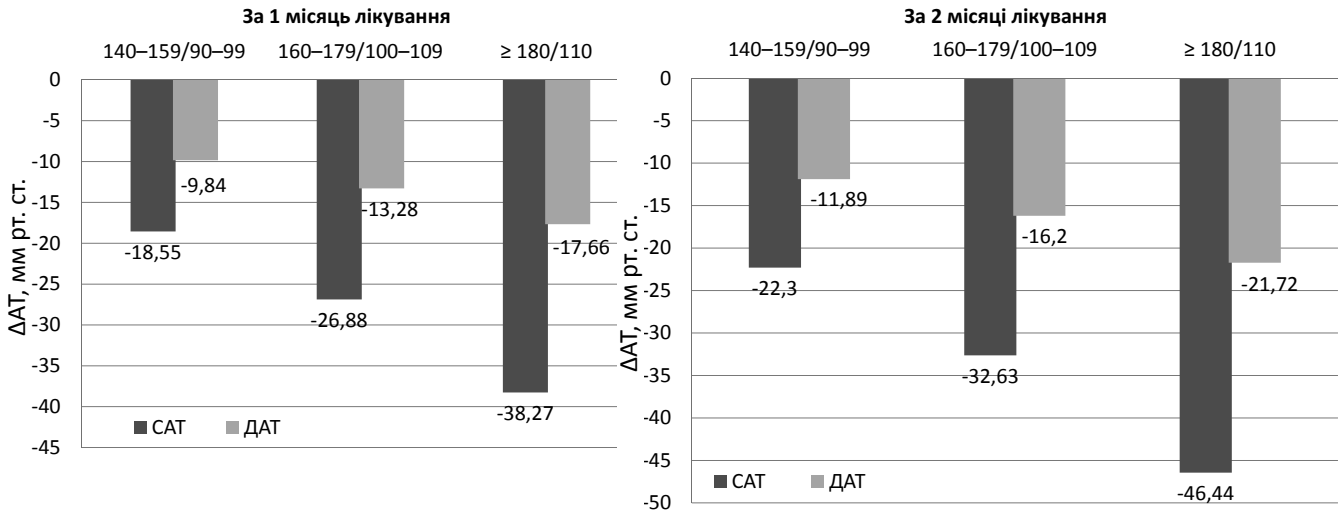

Рис. 4. **Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням, залежно від вихідного рівня артеріального тиску. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща (p<0,001). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з подальшим застосуванням контрастного аналізу.**

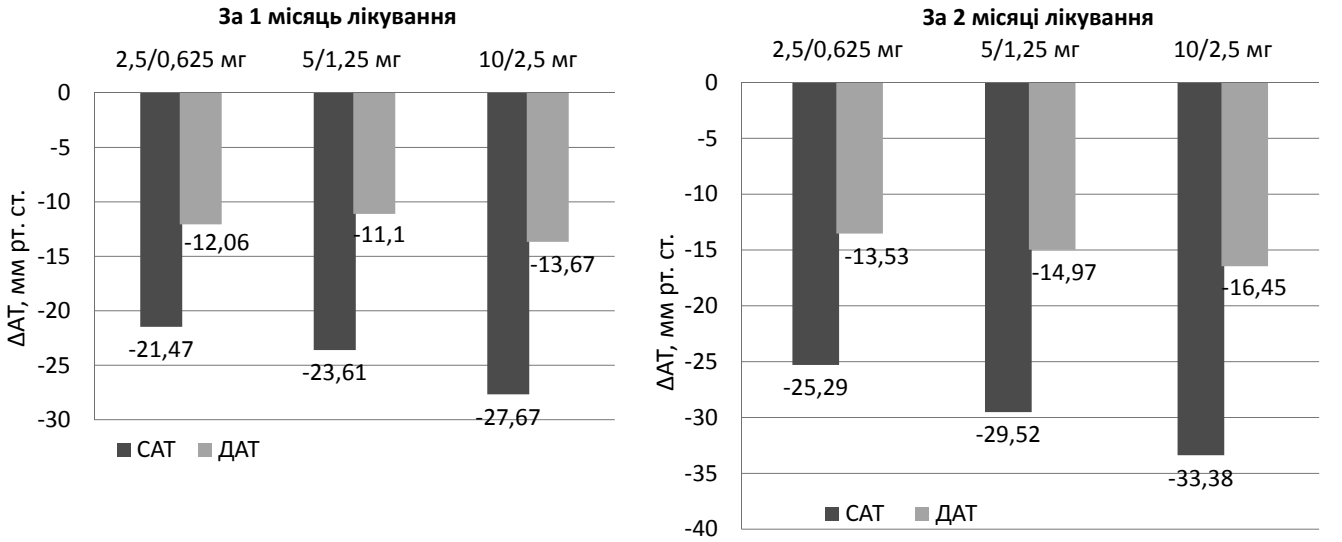

Рис. 5. **Динаміка зниження рівня артеріального тиску протягом 2 місяців терапії у хворих з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла/ожирінням, залежно від призначеної лікарем дози оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща (p<0,001). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з наступним застосуванням контрастного аналізу.**

хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням. Такі зміни терапії привели до подальшого зменшення кількості таблеток до 1,200±0,450 при збереженні комбінованої терапії (2,200±0,463 препарату) і її подовження у 98,9 % хворих.

Через 2 міс від початку лікування було здійснено візит у телефонному режимі, результати якого показали, що подовження призначеної терапії мало подальший статистично значущий вплив на контроль АТ (*табл. 5; рис. 3)*: подальше зниження рівня САТ та ДАТ.

Посилення контролю АТ супроводжувалося практично повною відповіддю залучених хворих на терапію та досягненням контролю АТ *(табл. 6)*.

Аналіз результатів терапії впродовж 1 та 2 міс у різному дозовому режимі оригінальної фіксова-

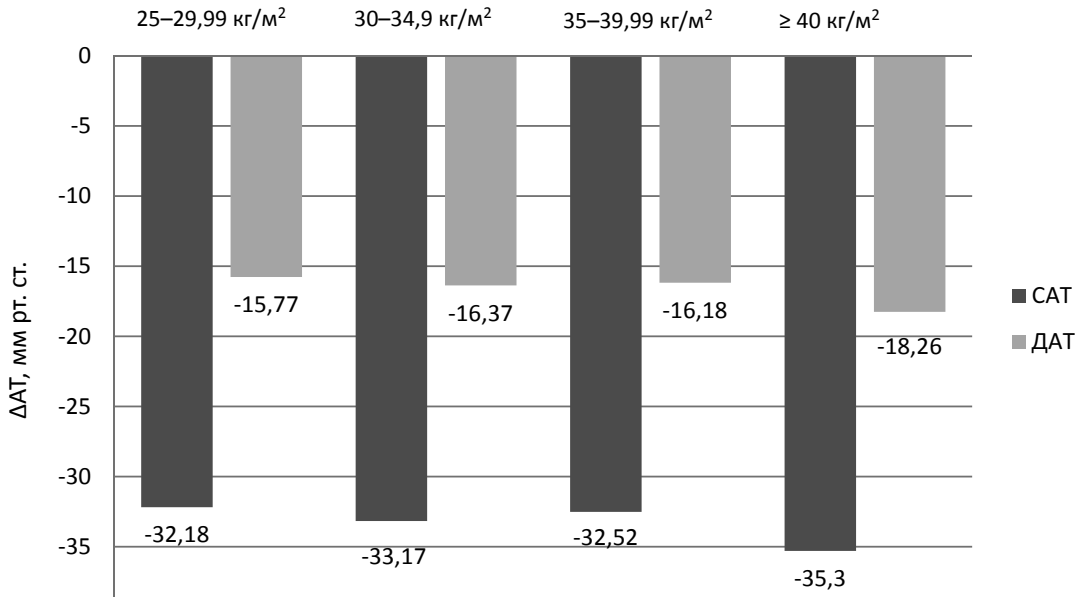

Рис. 6. **Динаміка рівня артеріального тиску в підгрупах залежно від значення індексу маси тіла на момент залучення в дослідження. Різниця між показниками на візиті 2 і 3 порівняно з візитом 1 статистично значуща (p<0,001). Обчислення виконано за допомогою ANOVA з наступним застосуванням контрастного аналізу.**

Таблиця 7

Динаміка рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску після переведення на прийом оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду залежно від терапії на момент залучення в дослідження

Терапія на момент залучення (кількість хворих)	АТ, мм рт. ст.	Візит 1	Візит 2	Візит 3
Бета-адреноблокатори (n=58)	САТ	158,69±14,14	134,28±13,32*	129,46±7,67*
	ДАТ	95,66±7,34	83,14±8,45*	80,16±6,33*
ІАПФ (n=410)	САТ	162,31±11,71	133,95±10,68*	128,60±8,16*
	ДАТ	94,89±7,51	81,31±7,39*	78,57±6,07*
БРА (n=158)	САТ	162,09±11,87	135,11±11,83*	129,75±8,02*
	ДАТ	94,74±7,02	82,72±6,83*	79,55±6,01*
Діуретики (n=5)	САТ	149,00±10,84	136,00±8,94*	127,00±4,47*
	ДАТ	86,00±8,94	78,00±4,47*	79,00±10,25*
АК (n=56)	САТ	162,25±14,37	138,52±11,87*	131,36±7,52*
	ДАТ	94,20±9,46	83,27±7,92*	79,82±4,93*
ІАПФ + діуретик (n=259)	САТ	164,52±12,80	135,60±11,69*	130,10±9,42*
	ДАТ	96,90±11,51	81,74±7,76*	79,29±6,88*
ІАПФ + АК (n=180)	САТ	164,30±11,34	137,07±10,93*	130,88±8,44*
	ДАТ	96,36±7,33	82,54±7,74*	79,57±6,87*
БРА + діуретик (n=125)	САТ	162,44±11,44	134,68±11,93*	129,02±7,68*
	ДАТ	95,89±7,26	81,41±8,89*	78,24±6,59*
БРА + АК (n=67)	САТ	165,45±8,88	137,00±10,88*	130,20±7,45*
	ДАТ	95,12±7,72	83,00±8,84*	80,44±6,02*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на візиті 1 (p<0,001).

ної комбінації периндоприлу й індапаміду також продемонстрував ефективне зниження САТ і ДАТ (p<0,001, незалежно від початкового рівня АТ; *рис. 4)*, що навіть дещо збільшувалося до кінця 2-го місяця терапії. Нами також був проведений аналіз ефективності антигіпертензивної терапії залежно від потужності призначеного лікарем-дослідником дозового режиму цієї комбінації *(рис. 5)*, який виявив, що залежно від ступеня підйому АТ на початку дослідження та інтенсивності відповіді на терапію всі режими дозування є індивідуально ефективними щодо контролю АТ у хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням. Ще одним дуже важливим аспектом результатів дослідження був аналіз динаміки АТ у хворих, які на початку дослідження вже отримували двокомпонентну антигіпертензивну терапію. Результати цього аналізу *(табл. 7)* у виділених підгрупах (ІАПФ та діуретика; БРА та діуретика; ІАПФ та АК; БРА та АК) показали, що для хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням саме терапія оригінальною фіксованою комбінацією ІАПФ периндоприлу та тіазидоподібного діуретика індапаміду, на відміну від поєднання ІАПФ або БРА з гідрохлоротіазидом або АК, є ефективнішою. У невеликій групі пацієнтів (n=15), які на момент залучення в дослідження отримували генеричну комбінацію периндоприлу й індапаміду в середній дозі 6,67/2,08 мг відповідно, зміна лікарем-дослідником терапії на лікування оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду в середній дозі 9,33/2,33 мг привела до додаткового зниження АТ з 163,87/101,8 до 131/80,7 мм рт. ст. (p<0,001) через 1 міс і до 127,00/80,27 мм рт. ст. (p<0,001) через 2 міс терапії та досягнення контролю АТ < 140/90 мм рт. ст.

у всіх 15 хворих через 2 міс терапії. Але це потребує подальших досліджень, враховуючи невеликий розмір групи.

Аналіз результатів терапії упродовж 2 міс оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду, переважно в максимальних дозах, у підгрупах пацієнтів залежно від значення ІМТ на момент залучення в дослідження продемонстрував ефективне зниження САТ і ДАТ (p<0,001), незалежно від початкового рівня ІМТ *(рис. 6)*.

Майже всі пацієнти (99,3 %) добре переносили прийом фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду. Загалом протягом періоду спостереження зафіксовано 14 випадків побічних реакцій у 12 (0,67 %) учасників дослідження, які приймали оригінальну фіксовану комбінацію периндоприлу й індапаміду. Найчастіше, але менше ніж в 1 % випадків, спостерігалися гіпотензія (7; 0,4 %), сухий кашель (3; 0,17 %), головний біль (n=2; 0,1 %). За період спостереження спостерігалися свербіж (n=1; 0,06 %) та загальна слабкість (n=1; 0,06 %).

ОБГОВОРЕННЯ

Попередні дослідження лікування оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду у хворих із ЦД, окрім загальновідомого ADVANCE [13], довели доцільність використання оригінальної фіксованої комбінації ІАПФ периндоприлу та тіазидоподібного діуретика індапаміду навіть у хворих зі значними метаболічними порушеннями. Ще одним великим міжнародним дослідженням, в якому з'ясовувався вплив оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду у хворих з НМТ/ожирінням, був субаналіз дослідження PROGRESS [6], в якому це лікування у 6105 пацієнтів з АГ та цереброваскулярними захворюваннями було майже вдвічі ефективнішим у хворих з ІМТ ≥ 27,9 кг/м^2 порівняно з хворими з АГ з нормальною або зниженою масою тіла.

Враховуючи раннє порушення функції нирок у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, на увагу заслуговує ще низка досліджень, проведених безпосередньо в українській популяції. Так, у дослідженні СКІФ-2 [1] було встановлено, що зниження АТ з 161,9/95,2 мм рт. ст., що відповідає нашій обстеженій популяції, при лікуванні оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду протягом 12 тиж супроводжується аналогічним і також поступовим зниженням АТ (САТ – на 34,7 мм рт. ст. та ДАТ – на 16,5 мм рт. ст.) з одночасним поліпшенням функції нирок за даними швидкості клубочкової фільтрації (зростання з 84,3 до 94,7 мл/хв; p<0,001). Подібні результати отримані також у дослідженні ПРАКТИК [3] з лікуванням оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду в максимальних дозах (10/2,5 мг) 762 пацієнтів з АГ та ЦД, де також до кінця 3-го місяця лікування спостерігали значне зниження АТ (САТ – на 44,7 мм рт. ст., ДАТ – на 21,2 мм рт. ст.), яке реєструвалося, як і в нашому дослідженні, вже на 30-ту добу і дещо зростало протягом подальшої терапії.

Таку високу ефективність оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й індапаміду, переважно в максимальних дозах (10/2,5 мг) у нашому дослідженні, у хворих з АГ та НМТ/ожирінням, що вже приймали комбіновану терапію модуляторами РААС та діуретиком, слід значною мірою віднести за рахунок переваг терапії індапамідом перед гідрохлоротіазидом. Так, у дослідженні FORTISSIMO [12], присвяченому підвищенню ефективності антигіпертензивної терапії у хворих з недостатньо контрольованим АТ, використання оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду переважно в максимальних дозах у 307 хворих із тяжкою АГ на противагу попередній терапії з гідрохлоротіазидом приводило вже за 2 тиж до зниження САТ на 21,2 мм рт. ст., а ДАТ – на 8 мм рт. ст., і 8 із 10 хворих досягали контролю АТ ≤ 140/90 мм рт. ст. Аналогічна порада надається і в останніх американських рекомендаціях 2020 р. [16], в яких для хворих з АГ у поєднанні з НМТ/ожирінням рекомендовано використовувати насамперед ІАПФ та тіазидоподібний діуретик. Підсумовуючи, можна сказати, що терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу та індапаміду особливо в режимі максимальних доз (10/2,5 мг) для означеної категорії хворих із АГ, залучених у наше репрезентативне дослідження, наближене до умов клінічної практики, більшою мірою відповідає вимогам цих рекомендацій 2020 р., а саме: ґрунтується на широкій доказовій базі; одноразовому прийомі препарату; доступності й економічній ефективності; добрій переносимості; і на доведенні в цьому дослідженні переваг лікування препаратом саме в конкретній групі хворих, де він використовувався.

ВИСНОВКИ

1. Надлишкова маса тіла та ожиріння у хворих з артеріальною гіпертензією в українській популяції з'являються вже в ранньому віці, мають абдомінальний тип, більшість хворих – жінки працездатного віку.

2. Артеріальна гіпертензія на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння є тяжкою (78 %), незважаючи на прийом у 62 % пацієнтів двох та більше антигіпертензивних препаратів, що обумовлює низьку задоволеність та дуже низьку прихильність до лікування.

3. Практично всі хворі мають бажання та соціальну спроможність отримати призначену лікарем патогенетично обґрунтовану терапію.

4. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах у попередньо лікованих хворих з артеріальною гіпертензією на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння: 1) є ефективною, знижує рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску пропорційно до рівня вихідного артеріального тиску; зниження сягає до 46 мм рт. ст. для систолічного та 22 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску в групі хворих з артеріальною гіпертензією 3-го ступеня; 2) дозволяє досягти рівня офісного артеріального тиску ≤ 140/90 мм рт. ст. у 74,9 % хворих за один місяць лікування та досягти майже повного (93,09 %) контролю рівня артеріального тиску за 2 місяці, незалежно від кількості попередньо призначених препаратів у моно- та комбінованій терапії та рівня попередньої прихильності й задоволеності лікуванням; 3) зменшує кількість таблеток на добу (1,53–1,20), але не кількість препаратів (1,76–2,20).

5. Терапія оригінальною фіксованою комбінацією периндоприлу й індапаміду переважно в максимальних дозах (84,4 %) довела свою найбільшу патогенетичну та соціальну обґрунтованість у хворих з переважно тяжкою артеріальною гіпертензією (78 %) на тлі надлишкової маси тіла/ожиріння і може вважатися терапією першої лінії в таких хворих.

Обмеження дослідження. Нетривалий строк спостереження за хворими (2 місяці). Відсутність детальних даних щодо основних біохімічних констант та рівня швидкості клубочкової фільтрації.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження SATISFACTION. Дослідження проведено за підтримки ТОВ «Серв'є Україна».

Література

1. Маньковський Б.М., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного исследования СКИФ-2 // Ліки України.– 2010.– № 8 (144).– С. 50–54.
2. Мітченко О.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. та ін. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння // Міжнар. ендокринол. журн.– 2015.– № 3 (67).– С. 13–19.
3. Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д., Кушнир С.Н. Результаты проспективного открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Нолипрела Би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование ПРАКТИК) // Артериальная гипертензия.– 2012.– № 4.– С. 9–23.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (Issue 33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Booth H.P. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study // J. Human Hypertension.– 2016.– Vol. 30.– P. 40–45.
6. Czernichow S., Ninomiya T., Huxley R. et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals. the perindopril protection against recurrent stroke study tria // Hypertension.– 2010.– Vol. 55 (5).– P. 1193–1198.
7. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens.– 2001.– Vol. 19.– P. 74 S.
8. Grassi G. How to treat hypertension in obese // E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice.– 2013.– Vol. 12, № 2. https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-12/How-to-treat-hypertension-in-the-obese
9. Grover S.A. et al. Years of life lost and healthy life-years lost from diabetes and cardiovascular disease in overweight and obese people: a modelling study // Lancet Diabetes Endocrinol.– 2015.– Vol. 3 (Issue 2).– P. 114–122. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70229-3.
10. Jiang S.-Z., Wen Lu, Xue-Feng Zong et al. Obesity and hypertension (Review) // Experimental and therapeutic medicine.– 2016.– Vol. 12.– P. 2395–2399.
11. Jordan J., Yumuk V., Schlaich M. et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension // J. Hypertension.– 2012.– Vol. 30 (Issue 6).– P. 1047–1055. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283537347.
12. Karpov Y. Full-dose Perindopril/Indapamide in the Treatment of Difficult to Control Hypertension: The FORTISSIMO Study // Clin. Drug. Investig.– 2017.– Vol. 37.– P. 207–217. doi: 10.1007/s40261-016-0479-7.
13. Patel A., MacMahon S. ADVANCE Collaboative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized trial // Lancet.– 2007.– Vol. 370.– P. 829–840.

14. Reisin E., Jack A.V. Obesity and Hypertension: Mechanisms, Cardio-Renal Consequences, and Therapeutic Approaches // Med. Clin. North. Am.– 2009.– Vol. 93.– P. 733–751.
15. Rocchini A.P., Key J., Bondie D. et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents // New Engl. J. Med.– 1989.– Vol. 321 (9).– P. 580–585.
16. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines // Hypertension.– 2020.– Vol. 75 (Issue 6).– P. 1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
17. Wenzel U., Benndorf R., Lange S. Treatment of arterial hypertension in obese patients // Semin. Nephrol.– 2013.– Vol. 33.– P. 66–74.

Интенсификация антигипертензивной терапии у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением по данным украинского исследования SATISFACTION

Е.А. Коваль от имени группы исследователей SATISFACTION

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Цель исследования – определить профиль пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) 25–29,9 кг/м^2) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2), которые не достигают офисного артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст. при применении терапии антигипертензивными препаратами.

Материалы и методы. В многоцентровое открытое обсервационное исследование 185 врачами общей практики/терапевтами последовательно на приеме включено 1798 больных с АГ, офисным АД > 140/90 мм рт. ст. и избыточной массой тела/ожирением. Проведен опрос по стандартному опроснику, общеклиническое обследование, измеряли ИМТ, окружность талии (ОТ), даны рекомендации по физической активности и питанию, осуществлена коррекция антигипертензивной терапии на усмотрение врача. На втором визите через 1 мес проведен контроль АД, оценена эффективность назначенной терапии, изменения массы тела, ИМТ и ОТ, приверженность к терапии. Третий визит, еще через 1 мес, проходил в телефонном режиме.

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил (59,06±11,38) года, женщин было 1203 (66,9 %). Избыточная масса тела отмечена в 33,4 % случаев, ожирение – в 66,6 % случаев. Средняя масса тела составила (92,06±14,03) кг, ИМТ – (32,38±4,55) кг/м^2, ОТ у мужчин – (104,92±12,74) см, у женщин – (99,32±12,74) см, то есть доминировал абдоминальный тип ожирения. Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний отмечен у 60,7 % лиц, при этом никогда не курили 63,6 %. Сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе зафиксированы у 11,06 % лиц. Уровень систолического АД (САД) составил (163,15±12,21) мм рт. ст., диастолического (ДАД) – (95,62±7,78) мм рт. ст., частота сокращений сердца (ЧСС) – (78,16±8,98) в 1 мин, то есть наблюдалась преимущественно тяжелая АГ. На момент включения в исследование один антигипертензивный препарат принимали 38,4 % больных, два – 47,8 %, три и более – 13,8 % (преимущественно модуляторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в комбинации с антагонистами кальция и гидрохлоротиазидом, более половины – в форме отдельных препаратов). Начальная приверженность к лечению (количество положительных ответов) составила 3,33 балла и была низкой у 73,9 % больных и только у 4,0 % – высокой. Врачами на первом визите была изменена антигипертензивная терапия: 84,43 % пациентов была рекомендована оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и индапамида в дозе 10/2,5 мг; 14,07 % пациентов – в дозе 5/1,25 мг; 0,95 % пациентов – в дозе 2,5/0,625 мг; 0,56 % пациентов назначена другая антигипертензивная терапия. Через 1 мес лечения САД снизилось на (27,12±13,70) мм рт. ст., ДАД – на (13,32±9,08) мм рт. ст., ЧСС – на (5,20±8,16) в 1 мин (все p<0,001), что привело к контролю АГ у 74,9 % лиц и улучшению приверженности к лечению (p<0,05). Дальнейшее лечение в течение месяца привело к дальнейшему снижению АД. Среднее САД через 2 мес составило (130,29±11,58) мм рт. ст., ДАД – (79,37±6,69) мм рт. ст., снизившись от начального уровня на (32,87±12,21) и (16,26±8,93) мм рт. ст. (p<0,0001). Все изменения АД имели дозозависимый характер (доза оригинальной фиксированной комбинации периндоприла и индапамида) и были максимальными при применении комбинации с дозировкой 10/2,5 мг. От характера предыдущего лечения, возраста обследованных эффективность лечения и приверженность к терапии не зависели. Контроль АД был достигнут у 93,09 % пациентов, приверженность к лечению улучшилась у 71 %.

Выводы. Терапия оригинальной фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида преимущественно в максимальных дозах (10/2,5 мг) у предварительно леченных больных с АГ и избыточной массой тела/ожирением является эффективной, позволяет достичь контроля АД в течение 2 мес терапии у 93 % больных независимо от возраста, а также значительно улучшить приверженность к терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, лечение, периндоприл, индапамид, фиксированная комбинация.

Intensification of antihypertensive therapy in patients with uncontrolled arterial hypertension and overweight/obesity based on results of Ukrainian study SATISFACTION

O.A. Koval on behalf of the SATISFACTION research group

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The aim – to define the profile of patients with the arterial hypertension (AH) and overweight (body mass index (BMI): 25–29.9 kg/m^2) or obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2) who do not achieve office blood pressure (BP) < 140/90 mm Hg with the antihypertensive therapy.

Materials and methods. One hundred eighty five (185) general practitioners/primary care doctors consecutively, at the visits enrolled 1798 patients with AH, office BP > 140/90 mm Hg and overweight/obesity into the multicenter, open-label, observational, epidemiological study. The patients were surveyed using the standard questionnaire, they had the general clinical examination, their BMI and waist circumference (WC) were measured, they received recommendations regarding the physical activity and nutrition and their antihypertensive therapy was adjusted at the doctor discretion. After 1 month, at Visit 2, BP was monitored, efficacy of the prescribed therapy was evaluated and changes of body weight, BMI, WC and compliance were assessed. After another 1 month, Visit 3 was conducted by telephone.

Results and discussion. Mean age of patients was 59,06±11,38 years; there were 1203 females (66.9 %). Overweight was recorded in 33.4 % of patients and obesity in 66.6 % of patients. Mean body weight was 92.06±14.03 kg, BMI was 32.38±4.55 kg/m^2, WC in males was 104.92±12.74 cm, in females –99.32±12.74 cm, i.e. abdominal obesity was prevailing. Family history of cardiovascular diseases was reported in 60.7 % of patients and 63.6 % have never smoked. Diabetes mellitus or impaired glucose tolerance was observed in 11.06 % of patients. The systolic BP (SBP) was 163.15±12.21 mm Hg, diastolic BP (DBP) was 95.62±7.78 mm Hg, heart rate (HR) was 78.16±8.98 per minute, i.e. in general, severe AH was recorded. At enrolment 38.4 % of patients received one antihypertensive product, 47.8 % of patients received two products and 13.8 % of patients received three and more products (generally renin-angiotensin-aldosterone system modulators in combination with the calcium antagonists and hydrochlorothiazide, more than half – as individual products). Initial compliance (quantity of positive responses) was 3.33 scores and was low in 73.9 % of patients and high only in 4.0 % of patients. Doctors changed the antihypertensive therapy at Visit 1: 84.43 % of patients were recommended the original fixed combination of perindopril and indapamide at 10/2.5 mg; 14.07 % of patients – at 5/1.25 mg; 0.95 % of patients – at 2.5/0.625 mg; 0.56 % of patients were prescribed another antihypertensive therapy. Following 1-month therapy, SBP decreased by 27.12±13.70 mm Hg, DBP decreased by 13.32±9.08 mm Hg, HR decreased by 5.20±8.16 per minute (all $p<0.001$), which ensured AH control in 74.9 % of patients and improved compliance ($p<0.05$). Further 1-month treatment led to further decrease in BP. After 2 months, the mean SBP was 130.29±11.58 mm Hg, DBP was 79.37±6.69 mm Hg; it decreased from baseline by 32.87±12.21 and 16.26±8.93 mm Hg ($p<0.0001$). All BP changes were dose-dependant (dose of the original fixed combination of perindopril and indapamide) and were the highest when the combination at 10/2.5 mg was used. Therapy efficacy and compliance did not depend on the previous treatment or age of patients. BP control was achieved in 93.09 % of patients and compliance improved in 71 %.

Conclusions. Therapy with the original fixed combination of perindopril and indapamide, generally at the highest dose (10/2.5 mg) in previously treated patients with AH and the overweight/obesity is effective and allows to reach BP control after 2-month therapy in 93 % of patients regardless their age and also to significantly improve the compliance.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, treatment, perindopril, indapamide, fixed combination.

Список лікарів – учасників дослідження SATISFACTION

Авдєєнко І.М. (Київ), Алєксєєва Г.П. (Біла Церква), Альчинський І.В. (Хмельницький), Білецька О.В. (Дніпро), Білоус Т.Д. (Київ), Білявська О.О. (Херсон), Богдан О.С. (Львів), Богданова Н.М. (Київ), Бойко І.О. (Київ), Бондаренко І.В. (Київ), Бондаренко Р.Ю. (Івано-Франківськ), Бондарук В.В. (Полтава), Бородай М.М. (Полтава), Бочарова Л.І. (Дніпро), Броннікова Т.В. (Харків), Брусніцина О.В. (Одеса), Бушгрук С.А. (Дніпро), Волошина Н.Ю. (Київ), Вольська Л.В. (Запоріжжя), Гаврилова Ю.С. (Дніпро), Гаврилюк Л.М. (Хмельницький), Гайдук О.І. (Львів), Гаращук Л.Л. (Вінниця), Гарник В.В. (Вінниця), Герасименко Л.М. (Запоріжжя), Геращенко О. В. (Київ), Голубовська Ф.Б. (Суми), Горошко Ю.Р. (Івано-Франківськ), Горпинченко І.В. (Суми), Грабарова-Головко С.В. (Київ), Гричаненко Т.І. (Черкаси), Грищенко Н. А. (Чернігів), Грищук І.Ю. (Львів), Грищук О.П. (Київ), Громова Т.П. (Одеса), Давиденко Н.П. (Чернігів), Дакаленко О.В. (Дніпро), Демченко О.М. (Житомир), Джерелюк К.С. (Херсон), Диранова Л.П. (Черкаси), Дубовик О.В. (Одеса), Дячук І.А. (Київ), Євстратьєва О.В. (Миколаїв), Ємчура О.Р. (Миколаїв), Єфремова О.Ю. (Харків), Заболотня М.М. (Біла Церква), Загребельна О.А. (Дніпро), Зворська І.М. (Львів), Земенкова Н.С. (Львів), Зенченко Н.Ю. (Одеса), Зеркевич Г.М. (Івано-Франківськ), Зозуля І.В. (Чернігів), Іванова Г.В. (Одеса), Іващенко О.П. (Суми), Ігнатова І.Г. (Київ), Казимірова О.О. (Кривий Ріг), Карпенко В.П. (Хмельницький), Касян А.І. (Кривий Ріг), Каширська Н.М. (Миколаїв), Кириленко М.Ю. (Київ), Кіпрова О.І. (Харків), Клочко А.О. (Київ), Коваль Н.Г. (Дніпро), Коваль С.С. (Біла Церква), Кокітько О.І. (Запоріжжя), Кокош Н.О. (Львів), Колесникова Ю.В. (Хмельницький), Коломієць А.О. (Суми), Копак О.С. (Львів), Коптєва О.В. (Дніпро), Корець Л.Г. (Львів), Костюкова О.А. (Дніпро), Краснікова К.Ю. (Дніпро), Красюк О.М. (Київ), Кривицька А.М. (Полтава), Кріпка Ю.В. (Одеса), Кропивко В.П. (Запоріжжя), Крошка Н.В. (Житомир), Крупська Л.В. (Харків), Кудрінська М.Ф. (Миколаїв), Кулакова І.В. (Харків), Кулікова Т.А. (Запоріжжя), Кутарєва С.Ю. (Дніпро), Куценко Т.Ф. (Львів), Лавренова І.Б. (Миколаїв), Ларічева Л.О. (Біла Церква), Левченко О.В. (Чернігів), Лелик В.В. (Львів), Лесняк О.С. (Львів), Лисенко С.С. (Полтава), Литвинчук Т.О. (Житомир), Логвинова В.А. (Запоріжжя), Лозицька А.В. (Полтава), Лоха Н.І. (Полтава), Лукашук В.В. (Київ), Ляшиченко І.М. (Київ), Мазіна О.В. (Харків), Мазур П.В. (Київ), Малишко Н.В. (Дніпро), Маргітич В.В. (Одеса), Марчук О.А. (Одеса), Масленнікова Н.В. (Дніпро), Махнович М.С. (Запоріжжя), Мельничук Ю.Д. (Київ), Мостова Л.В. (Миколаїв), Мохонько А.В. (Чернігів), М'ягка Л.Д. (Одеса), Нагайло В.І. (Черкаси), Надушний М.І. (Київ), Непотрібна А.А. (Київ), Никитюк Н.Р. (Запоріжжя), Норченко Н.Г. (Київ), Овчаренко Н.П. (Харків), Олексюк Л.Я. (Вінниця), Олійник О.В. (Херсон), Осадча А.В. (Одеса), Павленко Т.В. (Харків), Парамуд Н.В. (Львів), Парлагашвілі О.М. (Дніпро), Пелих Л.С. (Харків), Петріщак О.В. (Івано-Франківськ), Письменнікова Л.О. (Дніпро), Піковська О.М. (Житомир), Пілецька І.Я. (Львів), Політовська О.В. (Київ), Поліщук Н.С. (Харків), Полтавець К.М. (Полтава), Попова Н.Г. (Одеса), Портянко О.В. (Дніпро), Посільська Н.П. (Львів), Пристайко М.О. (Київ), Проніна Л.Ю. (Київ), Рафальська Н.С. (Харків), Рехман Л.М. (Львів), Рильська І.М. (Вінниця), Розгонюк К.М. (Вінниця), Романенко Н.В. (Кривий Ріг), Рощина О.В. (Київ), Рудяга Т.М. (Харків), Савчин І.С. (Житомир), Саченко Т.П. (Одеса), Сидоренко Л.В. (Харків), Синельниченко Т.В. (Київ), Сідельнікова Т.В. (Хмельницький), Скалицький М.О. (Харків), Скічко Н.С. (Вінниця), Солдаткіна Н.А. (Суми), Соломонюк Н.В. (Вінниця), Співаковська А.А. (Черкаси), Ставицький Є.А. (Київ), Старенька М.Й. (Львів), Стець О.Р. (Дніпро), Субоч Т.В. (Одеса), Сухоряба С.Г. (Хмельницький), Суярко О.В. (Бровари), Терещенко Н.М. (Київ), Тимченко Т.В. (Харків), Ткаченко В.В. (Київ), Туканова Г.В. (Дніпро), Тяпкіна О.О. (Дніпро), Угненко К.С. (Херсон), Фадєєва Н.І. (Харків), Федоров В.М. (Харків), Філоненко О.П. (Черкаси), Хасанова І.В. (Київ), Царичанська Л.І. (Біла Церква), Чепьолкіна О.О. (Запоріжжя), Чернієнко В.Г. (Одеса), Чижиковська Ю.О. (Київ), Чорній Л.Б. (Львів), Шаповал Т.О. (Одеса), Шаповалова Т.Б. (Харків), Шевцова Ю.М. (Суми), Шеремета Н.А. (Вінниця), Шкурупська М.В. (Одеса), Шостак Г.О. (Запоріжжя), Шубала Н.Я. (Херсон), Щербакова Н.О. (Одеса), Юрків С.М. (Херсон), Яворська І.В. (Кривий Ріг), Яковчук О.С. (Київ), Ярко О.А. (Львів), Ярошик Н.Я. (Львів), Ясиницька О.Є. (Львів), Яценко Т.М. (Харків)