

# Ефекти комбінованої антигіпертензивної терапії на внутрішньосерцеву гемодинаміку та судини у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, постінфарктом кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією

М. М. Долженко<sup>Ⓛ</sup>\*<sup>A,C,F</sup>, С. А. Бондарчук<sup>Ⓛ</sup><sup>A,B,C,D,E</sup>, Л. Є. Лобач<sup>Ⓛ</sup><sup>B,C,D,E</sup>

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) лізиноприлом або з блокатором рецепторів ангіотензину 2 валсартаном у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктом кардіосклерозом (ПІК) і гіпертонічною хворобою (ГХ) щодо впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій.

**Матеріали та методи.** Обстежили 108 пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ, які хворіли на ГХ. Обстежених поділили на дві групи: у першу залучили 50 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, які на фоні базової терапії приймали фіксовану комбінацію амлодипіну й лізиноприлу (5 мг і 20 мг відповідно); у другу групу – 58 хворих на ІХС, ПІК, ГХ, котрі одержували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану (5 мг і 160 мг відповідно). Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом 12 місяців, воно передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), добовий моніторинг АТ, моніторинг комбінованої кінцевої точки, еходоплерографічне дослідження серця та брахіоцефальних артерій. Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23.

**Результати.** Виявили вірогідну різницю за даними ЕхоКГ в обох групах дослідження щодо розмірів лівого шлуночка (ЛШ) ( $p < 0,05$ ). У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення  $E/A$ , невірогідне ( $p > 0,05$ ) –  $E/E'$ . Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі виявили високо вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження  $E/A$ ,  $E/E'$ , ІО ЛП, зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI протягом аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

**Висновки.** Призначення фіксованої комбінації амлодипіну й інгібітора АПФ лізиноприлу було ефективнішим щодо різниці розмірів ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з даними групи пацієнтів, які отримували амлодипін і блокатор рецепторів ангіотензину 2 валсартан, щодо діастолічної функції ЛШ (зменшилися  $E/A$ ,  $E/E'$  та ІО ЛП,  $p < 0,05$ ). Під час аналізу показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій виявили: призначення обох фіксованих комбінацій було ефективним щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI.

## Ключові слова:

фіксована комбінація, інгібітор АПФ, амлодипін, блокатор рецепторів ангіотензину 2, ішемічна хвороба серця, постінфарктом кардіосклероз, артеріальний тиск, діастолічна функція лівого шлуночка.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 285-291

\*E-mail: marynadolzenko@gmail.com

## Effects of combination antihypertensive therapy on intracardiac hemodynamics and blood vessels in patients with coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis and arterial hypertension

M. M. Dolzhenko, S. A. Bondarchuk, K. Ye. Lobach

**The aim of the work** is to assess the effectiveness of prescribing a fixed-dose combination of amlodipine with the ACE inhibitor lisinopril or with the angiotensin 2 receptor blocker valsartan in patients with coronary artery disease, acute coronary syndrome with hypertensive disease regarding the impact on the structural and functional parameters of the heart and extracranial branches of the brachiocephalic arteries.

**Materials and methods.** General clinical examination of 108 patients with postinfarction cardiosclerosis and hypertension was done within 12 months. The patients were allocated to two groups. Patients in the first group ( $n = 50$ ) were assigned a fixed-dose combination of lisinopril and amlodipine (20 mg and 5 mg, respectively), and patients in the second group ( $n = 58$ ) received a fixed-dose combination of valsartan with amlodipine (160 mg and 5 mg, respectively). The patients were monitored for 12 months, including general clinical examinations, measurements of office blood pressure (BP), 24-hour BP monitoring, echo-dopplerographic examination of the heart and brachiocephalic arteries, determination of the composite endpoint. Statistical analysis of the obtained data was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23.

**Results.** A significant difference in echocardiographic data has been proved ( $p < 0.05$ ) regarding left ventricle (LV) dimensions in both study groups. A significant decrease in the  $E/A$  ratio and an insignificant decrease in  $E/E'$  ( $p > 0.05$ ) have been found in the first group. When analyzing the indicators of diastolic function in the second group, a highly significant ( $p < 0.05$ ) decrease in  $E/A$ ,  $E/E'$ , IO of the LA has been revealed; data analysis on the morphofunctional state indicators of the extracranial arteries has shown a CIM reduction and a decrease in PSV and RI.

**Conclusions.** Prescriptions of the fixed-dose combination of amlodipine with the ACE inhibitor lisinopril was more effective in terms of the LV measurements ( $p < 0.05$ ) and LV diastolic function as evidenced by decreased  $E/A$ ,  $E/E'$  and IO of the LA ( $p < 0.05$ ) as compared to the data in the group of amlodipine with the angiotensin 2 receptor blocker valsartan. Both fixed-dose combinations were effective in reducing the CIM thickness, decreasing PSV and RI when analyzing the morphofunctional state findings of the extracranial arteries.

## Key words:

fixed-dose combination, ACE inhibitor, amlodipine, angiotensin 2 receptor blocker, coronary heart disease, post-infarction cardiosclerosis, blood pressure, left ventricular diastolic function.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 285-291

У Європейських настановах ESC щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2018 року рекомендовано призначення фіксованої комбінованої антигіпертензивної терапії блокаторів кальцієвих каналів (БКК) з блокаторами ренін-ангіотензинової системи (РАС) [1]. Під час аналізу відомостей із доступної фахової літератури щодо фіксованих антигіпертензивних препаратів виявили обмаль досліджень їхнього впливу на внутрішньосерцеву гемодинаміку та стан периферичних артерій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), постінфарктним кардіосклерозом (ПІК) і гіпертонічною хворобою (ГХ). Це свідчить про актуальність питання, враховуючи нагальну потребу у використанні фіксованих комбінацій для покращення прихильності пацієнтів до лікування. Крім того, досі здійснено недостатньо досліджень із прямим порівнянням ефективності фіксованої комбінації БКК із різними блокаторами РАС навіть для зниження серцево-судинного ризику.

Доведено також, що атеросклеротичні бляшки сонної артерії, що оцінюють за допомогою ультрасонографії, мають сильний зв'язок із серцево-судинною (СС) захворюваністю та смертністю, а отже їх можна використовувати як надійну сурогатну кінцеву точку для оцінювання ефективності терапевтичних утручань [2,3].

Для визначення серцево-судинного ризику в пацієнтів із ГХ враховують ураження органів-мішеней, зокрема серця (гіпертрофія лівого шлуночка) та судин (наявність атеросклеротичного ураження), при прямому порівнянні ефективності інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатора рецептора ангіотензину 2 (БРА) при інфаркті міокарда й у монотерапії [4,5,6,7,8].

В останніх дослідженнях доведено високу ефективність і безпечність призначення фіксованої комбінації препаратів для зниження артеріального тиску (АТ) та покращення прогнозу в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [9,10].

Актуальним вважаємо вивчення ефективності призначення фіксованої комбінованої терапії БКК амлодипіном з іАПФ лізиноприлом порівняно з використанням фіксованої комбінації амлодипіну з БРА валсартаном у хворих на ІХС, ПІК і ГХ щодо впливу на структурні, функціональні показники серця та екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій (БЦА).

## Мета роботи

Дослідити ефективність призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ щодо впливу на структурні та функціональні показники серця й екстракраніальні відділи брахіоцефальних артерій.

## Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження 108 пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ. Середній вік пацієнтів становив  $60,1 \pm 9,03$  року, 78,9 % обстежених – чоловіки, 21,1 % – жінки.

У дослідження залучали пацієнтів, у яких інфаркт міокарда діагностовано в термін понад 6 місяців і до 3

років. Операція з аортокоронарного шунтування була здійснена 4,63 % пацієнтів, перкутанне коронарне втручання – 44,4 %; цукровий діабет 2 типу діагностували в 24,1 % осіб.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь; дослідження схвалене комісією з біоетики, протокол № 1 від 03.07.2017 р.

Пацієнтів поділили на дві групи. У першу групу залучили 50 хворих на ГХ на тлі ІХС та ПІК, яким крім базової терапії призначили фіксовану комбінацію амлодипіну й лізиноприлу в дозі 5 мг/добу і 20 мг/добу відповідно. Друга група – 58 пацієнтів із ГХ, ІХС і ПІК, які одержували базову терапію та фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану в дозі 5 мг/добу та 160 мг/добу відповідно. Комбінацію амлодипіну з валсартаном або лізиноприлом призначали, зважаючи на те, приймав пацієнт БРА чи іАПФ перед залученням у дослідження.

Усі пацієнти отримували стандартну терапію за чинними рекомендаціями лікування стабільної ІХС, що включала антитромбоцитарні засоби, бета-блокатори, статини [11].

Критерії виключення з дослідження – гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу, тяжка соматична патологія, декомпенсація супутніх захворювань.

Спостереження за пацієнтами здійснювали протягом 12 місяців, воно передбачало загальноклінічне обстеження, вимірювання офісного АТ, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою апарата «АВРМ-04 Meditech» (Угорщина, свідоцтво про держреєстрацію № 11755/2012 від 13.07.2012 року, серійний номер 1302333608, 2012 р.) з автоматичним розрахунком стандартних показників (аналіз результатів здійснено в окремій статті), еходоплерографічне дослідження на апараті Kontron Medical Imagic Agile (№ 1132053, ЕС сертифікат № 0642/B2P3/2, 2012 року випуску).

Початкові дози фіксованих комбінацій препаратів (БКК/БРА та БКК/іАПФ) визначали індивідуально залежно від добового профілю АТ із наступним титруванням, досягненням добової дози амлодипіну 10 мг й лізиноприлу 20 мг на добу, амлодипіну 10 мг й валсартану 320 мг на добу. Через 6 місяців спостереження за необхідності корегували лікування.

Середній вік пацієнтів першої групи становив  $61,0 \pm 1,1$  року, другої –  $59,6 \pm 1,3$  року, різниця статистично невірогідна. Групи не відрізнялися й за статтю пацієнтів: у першій групі – 74,0 % чоловіків і 26,0 % жінок, у другій – 82,8 % і 17,2 % відповідно ( $\chi^2 = 2,46$ ,  $p = 0,12$ ).

Еходоплерографічне дослідження (ЕхоКГ) здійснювали під час першого візиту (візит М0) та через 12 місяців (візит М12) згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації [12,13].

Розміри міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), кінцево-діастолічний і систолічний розміри оцінювали в парастернальній позиції на довгій осі ЛШ на рівні кінців стулок мітрального клапана у В-режимі. Масу міокарда ЛШ обраховували, застосову-

**Таблиця 1.** Лінійні та волюмометричні ЕхоКГ розміри ЛШ під час первинного візиту в центр (M0) та через 12 місяців (M12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 50)					Друга група (n = 58)				
	M0		M12		p	M0		M12		p
	Me	IQR	Me	IQR		Me	IQR	Me	IQR	
МШП ЛШ, см	1,2	0,21	1,1	0,2	<0,05	1,1	0,26	1,0	0,2	<0,05
ЗС ЛШ, см	0,97	0,21	0,96	0,2	<0,05	1,1	0,2	1,0	0,16	<0,05
ІКДР ЛШ см/м <sup>2</sup>	2,6	0,44	2,5	0,38	<0,05	2,5	0,34	2,4	0,32	<0,05
ВТС ЛШ	0,41	0,07	0,42	0,12	>0,05	0,41	0,04	0,39	0,08	<0,05
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	108,0	23,0	90,0	25,0	<0,05	97,0	38,0	95,0	34,0	<0,05
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	62,5	11,6	56,8	12,4	<0,05	56,8	19,1	52,6	18,7	<0,05
Ю ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,0	13,0	31,0	12,0	>0,05	31,0	13,5	31,0	11,0	>0,05
ФВ ЛШ, %	57,0	15,0	57,0	15,0	>0,05	55,0	17,0	55,0	17,0	>0,05

ючи лінійні вимірювання у В-режимі за формулою, що рекомендована ASE:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{ЗСд} + \text{МШПд}) \times 3 - \text{КДРЗ}) + 0,6,$$

де КДР – кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ЗСд і МШПд – кінцево-систолічна товщина задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки відповідно.

Для отримання волюмометричних параметрів застосували апікальні 4- та 2-камерні площини у В-режимі з ручним обведенням ендокардіальних меж.

Відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ обраховували за формулою:  $\text{ВТС ЛШ} = 2 \times \text{ТЗС ЛШ} / \text{КДР ЛШ}$ .

Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за біплановим методом дисків (модифікована формула Сімпсона).

Лінійний розмір лівого передсердя (ЛП) визначали наприкінці систоли шлуночків перпендикулярно до повздовжньої осі кореня аорти на рівні синусів кореня аорти. Об'єм ЛП оцінювали, застосовуючи біпланову формулу «площа – довжина», що одержана методом планіметрії відповідно до апікальних 4- та 2-камерної позицій.

Для стратифікації параметрів здійснили індексацію всіх показників щодо площі поверхні тіла пацієнта.

Усім пацієнтам здійснили дуплексне ультразвукове сканування екстракраніальних артерій під час першого візиту (візит M0) та через 12 місяців (візит M12) згідно з чинними рекомендаціями [14,15]. Оцінювали морфологічний стан загальних сонних артерій (ЗСА), зовнішньої та внутрішньої сонних артерій (ВСА) і хребцевих артерій (ХА). Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення КІМ >1,5 мм, потовщення КІМ >50 % або на 0,5 мм порівняно з сусідніми ділянками. Для визначення ступеня стенозу сонних артерій як стандартний використали метод NASCET [16]. Під час оцінювання гемодинаміки в сонних артеріях використовували поєднання В-режиму й імпульсно-хвильового доплера, вимірювали пікову систолічну швидкість (PSV) та кінцеву діастолічну швидкість (EDV) кровотоку з визначенням індексу резистентності (RI) за формулою:  $\text{RI} = (\text{PSV} - \text{EDV}) / \text{PSV}$ .

Статистичний аналіз результатів здійснили з використанням програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23 (ліцензія № f5760dde4d5002e30c9). Дані наведено як середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) або відсотки для категоріальних значень з обрахуванням  $\chi^2$ -квдрата Пірсона. Розбіжності середніх значень

вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Характер розподілу даних визначали графічними (відповідність розподілу ознак кривій Гаусса при побудові гістограм, при аналізі коміркових діаграм, нормально-імовірнісних графіків) і розрахунковими методами (враховували характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Вілкі; гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях  $p < 0,2$  і  $p < 0,05$  відповідно). Якщо характер розподілу ознак не відповідав нормальному закону, використовували непараметричну статистику для незалежних вибірок, параметри наводили як медіану (Me) та міжквартильний розмах (interquartile range interval – IQR).

## Результати

Оцінювання ефективності призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізіноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС і ПІК, впливу на структурні, функціональні показники серця й екстракраніальні відділи БЦА здійснювали через 12 місяців після первинного візиту.

Під час аналізу даних встановили, що лінійні й волюмометричні параметри ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), індекс об'єму ЛП (Ю ЛП) зменшилися на фоні призначення фіксованої комбінації препаратів в обох групах через 12 місяців (візит M12). Дані наведено в таблиці 1.

Під час перевірки розподілу ЕхоКГ змін параметрів серця протягом періоду спостереження графічно та з використанням розрахункових методів виявили невідповідність закону нормального розподілу; застосували непараметричні методи аналізу показників з обрахунком медіани різниці показників і визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Доведено вірогідну різницю ЕхоКГ даних в обох групах дослідження за розмірами МШП ЛШ, ІКДР ЛШ, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. Різниця цих показників дещо більша в другій групі, хоча під час аналізу цих параметрів встановили високу значущість в обох групах ( $p < 0,0001$ ). Аналіз параметрів другої групи показав вірогідну різницю за ВТС ЛШ ( $p < 0,05$ ) та більшу статистичну значущість при аналізі розміру ЗС ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з відповідними показниками першої групи ( $p < 0,05$ ).

Здійснили аналіз показників діастолічної функції ЛШ у пацієнтів під час першого візиту в центр та через 12 місяців. Групи порівняли за показниками діастолічної функції під час залучення в дослідження. За рекомен-

**Таблиця 2.** Оцінка ЕхоКГ показників діастолічної функції ЛШ під час первинного візиту в центр (M0) та через 12 місяців (M12) після призначення фіксованої комбінації препаратів з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок

Показники, одиниці вимірювання	Перша група (n = 50)					Друга група (n = 58)				
	M0		M12		p	M0		M12		p
	Me	IQR	Me	IQR		Me	IQR	Me	IQR	
E, см/с	48,0	17,0	48,0	14,5	>0,05	54,0	22,5	45,0	15,0	<0,05
A, см/с	54,0	21,0	56,0	16,0	>0,05	53,0	20,5	54,0	21,0	>0,05
E/A	0,9	0,61	0,8	0,53	<0,05	1,07	0,6	0,8	0,38	<0,05
DT, мс	210,0	86,5	220,0	74,0	<0,05	190,0	74,0	205,0	71,3	>0,05
IVRT, мс	124,0	30,0	120,0	23,5	>0,05	117,0	45,0	120,0	38,5	>0,05
E/E'	7,5	3,03	7,1	2,0	>0,05	9,95	4,1	7,48	3,0	<0,05
Ю ЛП мл/м <sup>2</sup>	32,0	13,0	31,0	12,0	>0,05	31,0	13,5	31,0	11,0	>0,05
Vmax ТК, м/с	1,7	0,8	1,6	0,76	>0,05	1,8	0,9	1,75	0,85	>0,05

**Таблиця 3.** Аналіз показників морфофункціонального стану БЦА у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 50)					Друга група (n = 58)				
	M0		M12		p	M0		M12		p
	Me	IQR	Me	IQR		Me	IQR	Me	IQR	
KIM справа, мм	0,96	0,3	0,9	0,23	<0,05	0,95	0,21	0,9	0,17	<0,05
KIM зліва, мм	1,0	0,27	0,93	0,24	<0,05	1,1	0,2	1,0	0,21	<0,05
PSV ЗСА справа, см/с	71,1	22,3	67,0	16,2	<0,05	67,0	14,5	61,0	17,0	<0,05
PSV ЗСА зліва, см/с	70,8	22,0	68,0	18,8	<0,05	68,3	17,2	65,0	16,6	<0,05
RI ЗСА справа	0,75	0,06	0,72	0,08	<0,05	0,73	0,07	0,7	0,07	<0,05
RI ЗСА зліва	0,77	0,09	0,72	0,08	<0,05	0,73	0,07	0,7	0,07	<0,05
PSV ВСА справа, см/с	62,0	20,6	60,0	21,3	<0,05	63,9	17,1	61,0	17,0	<0,05
PSV ВСА зліва, см/с	63,6	10,6	60,0	10,0	<0,05	60,1	15,8	58,0	16,0	<0,05
RI ВСА справа	0,68	0,09	0,63	0,09	<0,05	0,65	0,07	0,64	0,08	<0,05
RI ВСА зліва	0,66	0,08	0,61	0,08	<0,05	0,65	0,09	0,61	0,07	<0,05
PSV ХА справа, см/с	40,5	9,5	38,5	9,5	<0,05	39,8	15,7	40,2	17,5	<0,05
PSV ХА зліва, см/с	41,7	9,7	41,7	8,8	>0,05	38,9	12,0	39,0	14,0	<0,05
RI ХА справа	0,66	0,05	0,62	0,04	<0,05	0,66	0,05	0,64	0,08	<0,05
RI ХА зліва	0,66	0,05	0,61	0,06	<0,05	0,65	0,07	0,63	0,06	<0,05

**Таблиця 4.** Динаміка відсотка стенозування екстракардіальних відділів БЦА у пацієнтів з ІХС, ПІК і ГХ за період спостереження

Зміна % стенозу за 12 місяців	Перша група (n = 50)			Друга група (n = 58)		
	M0	M12	p	M0	M12	p
ЗСА справа	30,6	28,0	<0,05	33,3	32,3	<0,05
ЗСА зліва	35,3	33,2	<0,05	35,9	34,9	<0,05
ВСА справа	31,5	30,0	<0,05	40,9	39,2	<0,05
ВСА зліва	45,3	43,5	<0,05	38,0	36,0	<0,05

даціями Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації 2016 року [13], визначили тиск наповнення ЛШ, ознаки збільшення перенавантаження ЛШ виявили у 3 пацієнтів першої та 5 хворих другої групи. Розподіл ознак не відповідав нормальному закону, тому статистичний аналіз здійснили непараметрично з визначенням критерію знакових рангів Вілкоксона для зв'язаних вибірок.

У першій групі зафіксували вірогідне зменшення співвідношення E/A, невірогідне ( $p > 0,05$ ) – E/E'. Під час аналізу показників діастолічної функції в другій групі встановили високо вірогідне ( $p < 0,05$ ) зниження E/A, E/E', Ю ЛП при призначенні фіксованої комбінації лізиноприлу з амлодипіном (табл. 2). Під час аналізу даних на візиті M12 не виявили значущу різницю за розподілом типів діастолічної функції між групами дослідження.

Здійснили аналіз різниці частот розподілу діастолічної функції в межах груп, коли порівнювали ЕхоКГ показники на візиті M0 і M12. Не зафіксували статистично

значущі зміни за розподілом типів діастолічної функції за період спостереження (рис. 1, 2).

Під час аналізу параметрів морфофункціонального стану екстракраніальних артерій у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ виявили, що обидві комбінації препаратів високо ефективні протягом періоду спостереження щодо зменшення товщини КІМ, PSV, RI (табл. 3).

У першій групі під час УЗД екстракраніальних відділів БЦА виявили атеросклеротичне ураження правої ЗСА у 36 % пацієнтів, лівої ЗСА – у 26 %; у другій групі – у 29,3 % і 43,1 % відповідно. Атеросклеротичне ураження в першій групі зафіксували у 20,0 % правої ВСА, лівої ВСА – 28,0 %, у другій групі – 56,9 % і 51,7 % відповідно. Загалом стенозування ЗСА, ВСА >50 % за діаметром виявили в 14 % осіб першої групи, 20 % – другої. Решта пацієнтів мала стенози артерій до 50 %. Проаналізували зміни атеросклеротичного ураження екстракраніальних відділів БЦА за період спостереження. Оскільки

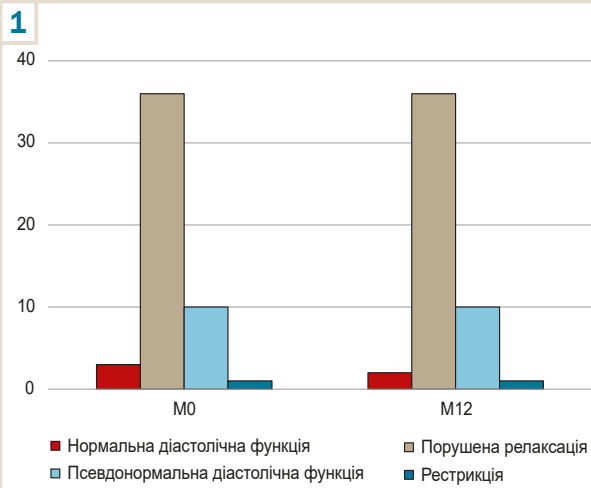


Рис. 1. Розподіл типів діастолічної функції на візитах M0 і M12 у першій групі.

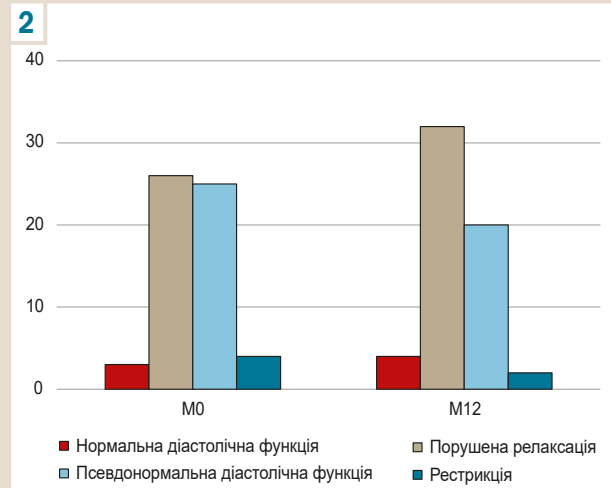


Рис. 2. Розподіл типів діастолічної функції ЛШ на візитах M0 і M12 у другій групі.

розподіл даних не відповідав критеріям нормальності, достовірність результатів оцінювали за допомогою двофакторного рангового дисперсійного аналізу Фрідмана для пов'язаних вибірок. В обох групах виявили регрес стенозування ЗСА, ВСА з більшою статистичною значущістю для другої групи (табл. 4).

## Обговорення

У 14 міжнародних рандомізованих дослідженнях [4], проаналізовано дані понад 122 000 пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), нестабільну стенокардію або яким здійснено перкутанне коронарне втручання. Виявили, що у пацієнтів із доведеною ІХС поширеність ГХ становила від 30 % до 70 %, що відповідає нашим даним. У результаті базового багатоцентрового дослідження VALVACE [5] підтверджено високу ефективність призначення валсартану порівняно з іАПФ, але в цих дослідженнях не використовували фіксовані комбінації препаратів.

У нашому дослідженні призначення фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів довело свою ефективність щодо контролю артеріального тиску, впливу на регрес показників гіпертрофії, діастолічної дисфункції, атеросклеротичного стенозу БЦА. Ці дані зіставні з тими, що одержали в попередніх дослідженнях [9,10,17].

Результати оцінювання впливу іАПФ та БРА на діастолічну функцію ЛШ суперечливі [17]. Так, внутрішньосерцева гемодинаміка в пацієнтів із клінічним діагнозом серцева недостатність реагувала на призначення іАПФ, але залежно від вихідних даних. У разі рестриктивного наповнення ЛШ спостерігали зменшення порожнин ЛШ, ЛП і продовження часу IVRT. Однак, якщо на початку дослідження визначали наповнення ЛШ за типом порушення релаксації, порушення діастолічної функції суттєво не змінювалося. Отже, найбільшу різницю результатів дослідження виявили в пацієнтів із рестриктивним наповненням.

Таку саму закономірність спостерігали і в нашому дослідженні: в пацієнтів першої групи переважав перший тип порушення діастолічної функції, тому на тлі терапії зафіксували менш виражене зниження таких показників, як E/A, E/E' та ІО ЛП, порівняно з другою групою, де визначили більше випадків порушень релаксації ЛШ.

У дослідженні VALIDD [18], що включало майже 350 пацієнтів, вивчали, чи покращить антигіпертензивна терапія валсартаном на додаток до стандартної терапії діастолічну функцію ЛШ в осіб із гіпертонією та ознаками діастолічної дисфункції. Оцінювали зміни швидкості ранньої релаксації, що виміряна за допомогою тканинної доплерографії, через 38 тижнів спостереження. Валсартан не тільки ефективно знижував артеріальний тиск, але й показав кардіопротекторний вплив у пацієнтів із ГХ, оскільки посилював регресію гіпертрофії ЛШ, покращував скорочуваність і розслаблення міокарда ЛШ. У нашому дослідженні визначили подібні закономірності під час застосування фіксованих комбінацій, але в групі фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом дані були більш вірогідними.

У дослідженні ASCOT через 16 років після закінчення оцінили виживаність пацієнтів, які отримували амлодипін та іАПФ [19]. Рівень смертності від усіх причин становив 2,95 на 100 людино-років у групі амлодипіну й іАПФ. Результати нашого дослідження опосередковано вказують, що у пацієнтів, які одержували амлодипін із лізиноприлом, враховуючи дані міокардіальної функції та вплив на стан БЦА, є можливість досягнути кращої виживаності, ніж у разі застосування амлодипіну й валсартану.

Відомості про ефективність призначення фіксованих комбінацій іАПФ або БРА з амлодипіном на внутрішньосерцеву гемодинаміку недостатні.

## Висновки

1. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів з ІХС, ПІК, ГХ ефективне щодо зворотного розвитку гі-

пертрофії ЛШ, із високою значущістю – щодо зменшення МШП ЛШ, ІКДР, ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ. У пацієнтів першої групи виявили вірогідний регрес ВТС ЛШ ( $p < 0,05$ ), розміру ЗС ЛШ ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками пацієнтів другої групи ( $p < 0,05$ ).

2. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом було ефективнішим щодо впливу на діастолічну функцію ЛШ: статистично вірогідно зменшилося Е/А, Е/Е' та ІО ЛП ( $p < 0,05$ ).

3. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом або з БРА валсартаном у пацієнтів із ІХС, ПІК і ГХ ефективно щодо зменшення товщини КІМ, зниження швидкості PSV, RI, що встановили під час аналізу цих показників морфофункціонального стану екстракраніальних артерій.

4. Призначення фіксованої комбінації амлодипіну з іАПФ лізиноприлом ефективніше щодо регресу атеросклеротичного ураження ЗСА, ВСА ( $p < 0,05$ ).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у створенні рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ГХ, ІХС, ПІК із додаванням до схеми лікування фіксованих комбінацій препаратів.

#### Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Запобігання надсмертності хворих високого кардіоваскулярного ризику шляхом модифікації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань в Україні», держреєстрація № 0116U007635 (2016–2023).

#### Конфлікт інтересів: відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2023

Після доопрацювання / Revised: 28.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 04.07.2023

#### Відомості про авторів:

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Бондарчук С. А., аспірант каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0928-0833

Лобач Л. Є., канд. мед. наук, асистент каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-0152-2690

#### Information about authors:

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Bondarchuk S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Lobach L. Ye., MD, PhD, Assistant of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

#### References

- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Ker-

- ins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration (2021). SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European heart journal*, 42(25), 2455-2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
- Ferreira, J. P., Gireld, N., Bozec, E., Machu, J. L., Boivin, J. M., London, G. M., Zannad, F., & Rossignol, P. (2016). Intima-Media Thickness Is Linearly and Continuously Associated With Systolic Blood Pressure in a Population-Based Cohort (STANISLAS Cohort Study). *Journal of the American Heart Association*, 5(6), e003529. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003529>
- Takamura, K., Fujimoto, S., Mita, T., Kawaguchi, Y. O., Kurita, M., Kadowaki, S., Kamo, Y., Aoshima, C., Nozaki, Y. O., Takahashi, D., Kudo, A., Hiki, M., Tomizawa, N., Ikeda, F., Satoh, H., Watada, H., & Minami-no, T. (2022). Identification of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical medicine*, 11(5), 1226. <https://doi.org/10.3390/jcm11051226>
- Peters, S., Trümmel, M., Meyners, W., Koehler, B., & Westermann, K. (2005). Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. *International journal of cardiology*, 98(2), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.05.062>
- Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Rydén, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badariene, J., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Crowley, J., Davletov, K., Deckers, J., De Smedt, D., De Sutter, J., ... EUROASPIRE Investigators\* (2019). Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European journal of preventive cardiology*, 26(8), 824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- De Bacquer, D., Ueda, P., Reiner, Ž., De Sutter, J., De Smedt, D., Lovic, D., ... for the EUROASPIRE IV and V National Coordinators. (2022). Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model: results from a prospective study in 27 countries in the WHO European region-The EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of preventive cardiology*, 29(2), 328-339. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
- Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., de Ferranti, S. D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jiménez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Mackey, R. H., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2017). Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10), e146-e603. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Rea, F., Corrao, G., Merlino, L., & Mancia, G. (2018). Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *European heart journal*, 39(40), 3654-3661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy420>
- Salam, A., Kanukula, R., Atkins, E., Wang, X., Islam, S., Kishore, S. P., Jaffe, M. G., Patel, A., & Rodgers, A. (2019). Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension*, 37(9), 1768-1774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002096>
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsov, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

- Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
14. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., Collet, J. P., Czerny, M., De Carlo, M., Debus, S., Espinola-Klein, C., Kahan, T., Kownator, S., Mazzolai, L., Naylor, A. R., Roffi, M., Röther, J., Sprynger, M., Tendera, M., Tepe, G., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*, 39(9), 763-816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
  15. Sprynger, M., Rigo, F., Moonen, M., Aboyans, V., Edvardsen, T., de Alcantara, M. L., Brodmann, M., Naka, K. K., Kownator, S., Simova, I., Vlachopoulos, C., Wautrecht, J. C., Lancellotti, P., & EACVI Scientific Documents Committee (2018). Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 19(11), 1195-1221. <https://doi.org/10.1093/ehjci/iej103>
  16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett, H. J. M., Taylor, D. W., Haynes, R. B., Sackett, D. L., Peerless, S. J., Ferguson, G. G., Fox, A. J., Rankin, R. N., Hachinski, V. C., Wiebers, D. O., & Eliasziw, M. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England journal of medicine*, 325(7), 445-453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>
  17. Sayin, B. Y., & Oto, A. (2022). Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiology and therapy*, 11(2), 203-230. <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00260-y>
  18. Malnick, S. D., & Somin, M. (2007). The VALIDD study. *Lancet*, 370(9591), 931-932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61434-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61434-2)
  19. Gupta, A., Mackay, J., Whitehouse, A., Godec, T., Collier, T., Poulter, S., Poulter, N., & Sever, P. (2018). Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet*, 392(10153), 1127-1137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8)