

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПАЦІЄНТІВ

Доц. В. Г. ПСАРЬОВА¹, доц. Н. М. КИРИЧЕНКО¹,
проф. М. М. КОЧУЄВА^{2,3}, канд. мед. наук А. В. РОГОЖИН^{2,3}

¹ Сумський державний університет,

² Харківська медична академія післядипломної освіти,

³ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Подано результати дослідження ефективності антигіпертензивної терапії при коморбідності гіпертонічної хвороби й ожиріння залежно від фізичної активності пацієнтів. Установлено, що у складі комплексного 6-місячного лікування гіпертензивних пацієнтів з ожирінням фізична активність позитивно впливала на динаміку показників серцево-судинного ремоделювання, антропометричних і біохімічних даних.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, ожиріння, антигіпертензивна терапія, фізична активність.

Проблема наявності у пацієнтів коморбідної патології — гіпертонічної хвороби (ГХ) та ожиріння потребує призначення ефективного медикаментозного і немедикаментозного лікування.

Як зазначено в Європейських рекомендаціях ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) (2018), важливим елементом терапії пацієнтів є здоровий спосіб життя незалежно від рівнів артеріального тиску (АТ), включаючи обмеження солі, помірність алкоголю, здорове харчування, регулярні фізичні вправи, контроль ваги і припинення паління [4].

При цьому, за даними епідеміологічних досліджень, регулярні аеробні фізичні вправи можуть бути ефективні як для попередження, так і терапії АГ, а також для зменшення серцево-судинного ризику і смертності [5].

Результати метааналізу рандомізованого клінічного дослідження щодо самооцінки рівня фізичної активності пацієнтами продемонстрував, що у загальній популяції силові вправи, регулярні фізичні вправи на витривалість, а також ізометричні навантаження сприяли зниженню систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ у спокої на 1,8/3,2; 3,5/2,5 та 10,9/6,2 мм рт. ст. відповідно [5]. Регулярні фізичні вправи меншої інтенсивності і тривалості приводили до меншого зниження АТ, ніж тренування середньої і високої інтенсивності, але асоціювалися зі зниженням смертності на 15% у когортних дослідженнях [6, 7]. Згідно з наявними даними, пацієнтам з АГ слід рекомендувати як мінімум 30 хв помірних динамічних аеробних фізичних навантажень (ходьба, біг, їзда на велосипеді або плавання) 5–7 дн, а також виконання силових вправ 2–3 рази на тиждень. Для додаткового ефекту здоровим особам рекомендується поступове збільшення аеробних фізичних навантажень середньої інтенсивності до 300 хв на тиждень або

високої інтенсивності — до 150 хв (або еквівалентна комбінація різних варіантів навантажень) [8].

Як зазначено в Європейських рекомендаціях із ведення пацієнтів з АГ (2018) [4], при призначенні медикаментозної терапії перевага надається поєднанню кількох лікарських засобів в одній таблетці. При цьому починати антигіпертензивну терапію рекомендується з призначення комбінацій двох препаратів: у більшості пацієнтів це інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатор рецепторів ангіотензину II у поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком. Якщо зазначеної комбінації недостатньо для досягнення цільових рівнів АТ, пацієнту призначають третій антигіпертензивний препарат (тіазидний/тіазидоподібний діуретик або БКК) залежно від того, який лікарський засіб застосовувався у подвійній терапії [4].

Мета нашого дослідження — оцінити ефективність антигіпертензивної терапії при коморбідності ГХ та ожиріння залежно від фізичної активності пацієнтів.

Було обстежено 200 пацієнтів з ГХ і ожирінням віком від 40 до 60 років, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Критерії включення у дослідження: ГХ II стадії, 2-го ступеня; ожиріння I ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) — 30–34,9 кг/м²), ожиріння II ступеня (ІМТ — 35,0–39,9 кг/м²), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF (2005)): охоплення талії (ОТ) > 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок; хронічна серцева недостатність (ХСН) I–II функціональних класів (ФК); збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ); нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допустима лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів 40–60 років.

Критерії виключення з дослідження: наявність супровідної патології у пацієнтів із ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, тяжкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ГХ III стадії, 3-го ступеня; ожиріння III ступеня; цукровий діабет 1-го і 2-го типів; ХСН III–IV ФК; помірно знижена і знижена ФВ ЛШ; знижена ШКФ, наявність протеїнурії; вік пацієнтів менше 40 і більше 60 років; відмова пацієнтів від участі.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунок ІМТ, кг/м²:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

Пацієнтам проводилося також вимірювання ОТ, охоплення стегон (ОС) і розраховувався індекс талія/стегно (ІТС) як співвідношення ОТ до ОС.

Офісний АТ вимірювався триразово на обох плечових артеріях (з різницею у 1–2 хв) після 5-хвилинного сидіння пацієнта у спокійній обстановці. Рівень АТ, що оцінювався, розраховувався як середнє значення двох останніх показань.

Пульсовий АТ оцінювався як різниця між САТ і ДАТ.

Середній АТ обчислювався за формулою:

$$\text{АТ}_{\text{сер}} = 0,42 \times (\text{САТ} - \text{ДАТ}) + \text{ДАТ}.$$

Інсулінорезистентність (ІР) визначалася за моделлю НОМА:

$$\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза крові (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові (мкОД/л)} / 22,5.$$

Рівні загального холестерину (ХС) крові, тригліцеридів (ТГ) і ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) установлювали ферментативним методом за допомогою наборів HumaStar 200 (Human, Німеччина). Рівні ХС ЛПНЩ розраховували за формулою:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ} / 2,2.$$

Рівні С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) визначалися в сироватці крові шляхом проведення імуноферментного аналізу. Функціональний стан жирової тканини оцінювався за рівнями у крові лептину та адипонектину. Лептин визначався у сироватці крові за допомогою наборів Leptin ELISA (DRG Diagnostics, Німеччина). При встановленні рівнів адипонектину використовували тест-систему AviBion Human Adiponectin (Acpr30) Elisa Kit (Ani Biotech Oy Orgenium Laboratories Business Unit, Фінляндія). Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), а антиоксидантного захисту –

за загальною антиоксидантною активністю (при проведенні спектрофотометрії).

Ультразвукові дослідження серця виконано на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical Co., Ltd., Франція) в одно-, двомірному і доплерівських режимах з кольоровим картуванням за загальноприйнятими методиками. Оцінювалися об'єми лівого і правого передсердь, кінцеві систолічний (КСД) і діастолічний діаметри (КДД) ЛШ, кінцевий діастолічний тиск у ЛШ, ФВ ЛШ, індекс відносно товщини стінок ЛШ (ВТС), індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ). Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку в імпульсному й тканинному доплерівських режимах із визначенням таких показників: максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ (Е), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення ЛШ (А), відношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення ЛШ (Е/А), часу ізвольомічного розслаблення ЛШ (IVRT), часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), середнього тиску в легеневій артерії по Kitabatake (ЛА-Р), співвідношення піків Е і е на мітральному клапані при спектральному й тканинному доплерівських режимах (Е/е).

Ступінь ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) визначався у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях із 15-хвилинною перервою між пробами за методикою D. S. Celermajer у модифікації О. В. Іванової. У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10% від початкового діаметра. Одночасно проводилося вимірювання товщини інтима-меді сонної артерії (ТІМ СА) на рівні біфуркації (ТІМ СА биф.) та 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) СА визначалася W-Track-методом, а ШПХ черевної аорти (ЧА) – з використанням фазованого датчика з частотою 2–4 МГц.

Як немедикаментозне лікування усім пацієнтам призначалася дієтотерапія, спрямована на зниження АТ до цільових рівнів і корекцію маси тіла. Пацієнтам було рекомендовано збільшення фізичної активності, переважно за рахунок ходіння у швидкому темпі не менше 45 хв на добу.

Згідно з Європейськими рекомендаціями з ведення пацієнтів з АГ 2018 [4] лікування починалося з призначення подвійної антигіпертензивної терапії: комбінації ІАПФ і антагоніста кальцію. Оскільки обстежені пацієнти були віком молодше 65 років, то першочерговими цільовими рівнями АТ у них були значення < 140/90 мм рт. ст. із подальшим зниженням АТ < 130/80 мм рт. ст. при добрій переносимості лікування.

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням

Таблиця 1

Порівняльна оцінка антропометричних і гемодинамічних показників у групах пацієнтів із різною фізичною активністю

Показник	Низька фізична активність, $n = 29$	Достатня фізична активність, $n = 73$	p
Вага	95,862±8,043	87,781±8,525	0,000
ІМТ	33,342±2,626	30,309±1,981	0,000
ОТ	99,552±5,262	98,178±7,292	0,359
ОС	108,414±6,062	109,452±7,360	0,502
ІТС	0,922±0,081	0,902±0,098	0,330
САТ	126,655±1,653	126,370±1,671	0,437
ДАТ	77,241±1,023	77,479±1,029	0,294
ЧСС	68,483±3,398	68,877±3,484	0,605
Пульсовий АТ	49,414±1,937	48,890±1,933	0,221
Середній АТ	97,995±0,917	98,013±0,936	0,929

комп'ютерної програми STATISTICA. Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M — середнє арифметичне, а σ — середньоквадратичне відхилення. При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовувався t -критерій Ст'юдента. Для оцінки зсуву змінних після лікування використовувався критерій Ст'юдента для пов'язаних груп або непараметричний T -критерій зсуву (критерій Вілкоксона).

Першочергово рівні АТ пацієнтів оцінювалися через 3 міс від початку призначеної терапії. Було встановлено, що лише 102 із 200 пацієнтів досягли цільових рівнів АТ після подвійної антигіпертензивної терапії, а решта (98 пацієнтів) потребувала додаткового призначення третього (а частина — навіть й четвертого) антигіпертензивного препарату. Ми оцінювали показники лише тих пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ на подвійній антигіпертензивній терапії.

Під час візиту 102 пацієнтів до лікаря через 3 міс після лікування виявилось, що 73 мали фізичну активність у повному об'ємі, а 29 — часткову.

Друге повторне обстеження пацієнтів проводилося через 6 міс від призначеної терапії, під час якого, окрім рівнів АТ, оцінювалися антропометричні, біохімічні і кардіогемодинамічні показники. Результати їх динаміки у групах пацієнтів з низькою і достатньою фізичною активністю показали їх різницю при різному ступені фізичної активності (табл. 1–3). Зокрема, за відсутності різниці рівнів АТ і ЧСС через 6 міс після проведеного лікування пацієнти з достатньою фізичною активністю мали достовірно меншу вагу ($87,781 \pm 8,525$ і $95,862 \pm 8,043$ кг відповідно, $p = 0,000$) і нижчий ІМТ ($30,309 \pm 1,981$ і $33,342 \pm 2,626$ кг/м² відповідно, $p = 0,000$).

Таблиця 2

Порівняльна оцінка показників серцево-судинного ремоделювання у групах пацієнтів із різною фізичною активністю

Показник	Низька фізична активність, $n = 29$	Достатня фізична активність, $n = 73$	p
ТІМ СА	0,880±0,083	0,858±0,075	0,204
ТІМ СА біф.	1,308±0,145	1,242±0,136	0,133
ШПХ СА	8,234±1,165	7,496±0,851	0,001
ШПХ ЧА	7,984±1,004	7,516±0,966	0,032
ЕЗВД	7,054±0,984	8,189±1,276	0,055
ТМШПд	1,142±0,097	1,065±0,113	0,002
ТМШПс	1,332±0,142	1,273±0,141	0,058
ТЗС ЛШд	1,122±0,103	1,073±0,123	0,064
ТЗС ЛШс	1,561±0,279	1,468±0,295	0,148
КДД ЛШ	5,019±0,312	4,876±0,294	0,033
КСД ЛШ	3,163±0,196	3,036±0,226	0,009
ФВ	66,435±3,605	67,645±3,123	0,095
ММЛШ	259,764±58,056	228,340±57,898	0,065
ІММЛШ	126,391±30,397	114,540±27,225	0,058
ВТС	0,451±0,026	0,438±0,031	0,052
ЛА-Р сер. за Кітабо-таке	15,908±2,699	14,892±2,978	0,114
Е	71,099±8,229	69,379±13,831	0,533
А	76,900±9,554	75,303±12,083	0,526
Е/А	0,931±0,103	0,942±0,224	0,802
DT	0,144±0,066	0,132±0,031	0,225
IVRT	0,109±0,026	0,105±0,021	0,369
е тк	11,910±1,857	12,735±2,945	0,165
Е/е	6,073±0,918	5,583±1,075	0,033

Результати порівняльної оцінки показників серцево-судинного ремоделювання показали, що пацієнти з достатньою фізичною активністю мали кращу порівняно з тими, хто мав низьку фізичну активність, динаміку показників стану судинної стінки, що підтверджувалося достовірно нижчою ШПХ СА ($p = 0,001$) і ШПХ ЧА ($p = 0,032$), а також достовірно вищим ступенем ЕЗВД ($p = 0,000$). Слід зазначити, що у досліджуваних групах встановлено також різницю показників структурно-функціонального стану міокарда: пацієнти з достатньою фізичною активністю мали достовірно менші КДД ЛШ ($p = 0,033$), КСД ЛШ ($p = 0,009$) і ММЛШ ($p = 0,015$), що визначають ступінь ремоделювання серця, а також достовірно нижче співвідношення Е/е ($p = 0,033$), яке розглядається як інтегральний показник діастолічної функції. Порівняльну оцінку показників серцево-судинного ремоделювання у групах подано у табл. 2.

Таблиця 3

**Порівняльна оцінка біохімічних показників
у групах із різною фізичною активністю**

Показник	Низька фізична активність, $n = 29$	Достатня фізична активність, $n = 73$	p
ХС	5,699±0,510	5,663±0,437	0,722
ТГ	1,809±0,269	1,888±0,406	0,333
ЛПНЩ	4,407±0,630	4,491±0,633	0,544
ЛПВЩ	1,031±0,080	1,077±0,106	0,037
Цукор крові	4,767±0,261	4,629±0,249	0,015
Інсулін крові	10,035±3,411	10,250±3,501	0,779
НОМА-IR	2,106±0,663	2,092±0,673	0,923
НЬА1с	4,893±0,319	4,800±0,416	0,278
Загальний антиоксидантний захист	1,231±0,068	1,312±0,073	0,000
МДА	29,583±3,714	30,330±2,866	0,279
ДК	26,268±1,982	27,307±3,196	0,106
ІЛ-6	109,960±5,821	104,533±6,504	0,000
СРБ	4,575±0,803	3,900±0,517	0,000
Адипонектин	6,576±0,465	7,994±0,819	0,000
Лептин	13,076±2,175	10,203±1,637	0,000

Оцінка біохімічних показників свідчить, що після проведеного лікування пацієнти з достатньою фізичною активністю мали достовірно вищий рівень антиатерогенних ЛПВЩ ($p = 0,037$), нижчий рівень цукру крові ($p = 0,015$), нижчу прозапальну активність (різниця ІЛ-6 та СРБ становили $p = 0,000$) та більш виражений антиоксидантний захист ($p = 0,000$) порівняно з пацієнтами, які мали низьку фізичну активність (табл. 3). Крім того, при достатній фізичній активності гіпертензивних пацієнтів з ожирінням дисбаланс адипокінів був менш вираженим, ніж при низькій фізичній активності, що виявлялося достовірно вищими рівнями адипонектину ($p = 0,000$) і нижчими рівнями лептину ($p = 0,000$).

Таким чином, у результаті дослідження встановлено, що при проведенні 6-місячної комплексної терапії фізична активність гіпертензивних пацієнтів з ожирінням додатково позитивно впливала на динаміку антропометричних і біохімічних показників, а також показників серцево-судинного ремоделювання.

Ураховуючи встановлені особливості позитивного впливу фізичної активності на динаміку показників при проведенні 6-місячної подвійної антигіпертензивної терапії, необхідно відзначити перспективність вивчення ступеня впливу фізичної активності при застосуванні потрійної антигіпертензивної терапії, а також після більшої тривалості лікування гіпертензивних пацієнтів з ожирінням.

Список літератури

1. 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. Jordan, V. Yumuk, M. Schlaich [et al.] // *J. Hypertens.*— 2012.— Vol. 30.— P. 1047–1055.
2. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K. M. Flegal, B. K. Kit, H. Orpana, B. I. Graubard // *JAMA.*— 2013.— Vol. 309.— P. 71–82.
3. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva [et al.] // *Circ. Res.*— 2015.— Vol. 116.— P. 991–1006.
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart J.* — 2018.— Vol. 00.— P. 1–98.— doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
5. *Cornelissen V. A. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis / V. A. Cornelissen, N. A. Smart // J. Am. Heart Assoc.*— 2013.— Vol. 2.— e004473.
6. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality / M. F. Leitzmann, Y. Park, A. Blair [et al.] // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 167.— P. 2453–2460.
7. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review / A. Rossi, A. Dikareva, S. L. Bacon, S. S. Daskalopoulou // *J. Hypertens.*— 2012.— Vol. 30.— P. 1277–1288.
8. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.*— 2016.— Vol. 23.— P. 636–648.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ОЖИРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФИЗИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ**

В. Г. ПСАРЕВА, Н. Н. КИРИЧЕНКО, М. Н. КОЧУЕВА, А. В. РОГОЖИН

Представлены результаты исследования эффективности антигипертензивной терапии при коморбидности гипертонической болезни и ожирения в зависимости от физической активности паци-

ентов. Установлено, что в составе комплексного 6-месячного лечения гипертензивных пациентов с ожирением физическая активность позитивно влияла на динамику показателей сердечно-сосудистого ремоделирования, антропометрических и биохимических данных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, антигипертензивная терапия, физическая активность.

EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY DEPENDING ON PHYSICAL ACTIVITY

V. G. PSAROVA, N. M. KYRYCHENKO, M. M. KOCHUIEVA, A. V. ROHOZHYN

The results on effectiveness of antihypertensive therapy in comorbidity of arterial hypertension and obesity, depending on the patients physical activity have been presented. It has been found that physical activity as a component of the combined 6-month treatment of hypertensive patients with obesity influenced the dynamics of cardiovascular remodelling, anthropometric and biochemical indices.

Key words: arterial hypertension, obesity, antihypertensive therapy, physical activity.

Надійшла 21.06.2019