

ДОБОВИЙ МОНІТОРІНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ, ПІД ДІЄЮ ЛІКУВАННЯ

Канд. мед. наук Т. М. РУДЕНКО¹, Ю. О. СМІЯНОВА¹, О. М. ВЛАСЕНКО²,
О. О. БУТІКОВА², канд. мед. наук Я. Ю. САМБУРГ²

¹ Сумський державний університет,

² Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Вивчено динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску і ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з дисліпідемією, під впливом комбінованої терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту периндоприлом, β-блокатором небівололом та аторвастатином. Відзначено позитивний вплив обраної комбінованої терапії на добовий профіль артеріального тиску та рівень ліпопротеїнів крові.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, варіабельність артеріального тиску, дисліпідемія.

За офіційними даними МОЗ України (2014), кількість дорослих в країні, які мають ті чи інші хвороби системи кровообігу, сягає 26,7 млн (або 57,5% населення), з них 9,6 млн є особами працездатного віку. Власне на артеріальну гіпертензію (АГ) страждає 12,1 млн із цієї когорти хворих. Протягом 2013 р. в Україні було зафіксовано понад 50,5 тис. випадків інфаркту міокарда та близько 112 тис. випадків гострого порушення мозкового кровообігу, які було розцінено як ускладнення АГ. Необхідно зазначити, що ці патології потребують вартісного лікування та тривалого реабілітаційного періоду. Саме адекватна та систематична антигіпертензивна терапія допомагає уникнути ураження органів-мішеней, поліпшити якість життя хворих на АГ та зберегти їх працездатність.

При визначенні тактики лікування і виборі тих чи інших гіпотензивних препаратів необхідний індивідуалізований підхід до пацієнта з урахуванням властивих саме йому додаткових чинників: ступеня АГ, наявності ураження органів-мішеней, асоційованих клінічних станів, факторів ризику, які можливо або неможливо модифікувати тощо [1].

Ефективна антигіпертензивна терапія є одним із найважливіших чинників зниження серцево-судинного ризику (ССР). Сучасні підходи до лікування АГ вимагають призначення лікарських засобів, здатних забезпечити підтримку цільового рівня артеріального тиску (АТ) протягом 24 год, тому дуже важливим є добове моніторування АТ як метод оцінки якості антигіпертензивної терапії [2, 3]. Відомо, що у нормотензивних пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та у пацієнтів із помірною АГ спостерігаються виражені циркадні варіації АТ. Зазвичай максимальні значення АТ реєструють в денні години, потім АТ поступово знижується, сягаючи мінімуму після опівночі, потім АТ досить різко зростає у ранні ранкові години, після

пробудження. Відсутність фізіологічного зниження АТ під час сну пов'язують зі збільшенням поширеності атеросклеротичних ускладнень і гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), а також із порушенням функції вегетативної нервової системи. Добовий індекс (ДІ) відображає варіабельність АТ та показує різницю між середніми значеннями АТ в денний і нічний час у відсотках [4].

Одним з основних факторів ризику ураження органів-мішеней за наявності АГ є дисліпідемія (ДЛП). Серед хворих на АГ частота порушень холестеринного обміну — гіперхолестеринемія, підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), гіпертригліцеридемія і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) — сягає 80% [5].

Застосування гіпотензивних засобів у хворих із АГ, незалежно від її етіології, повинно визначатися позитивним впливом на добовий профіль АТ, особливостями фармакокінетики гіпотензивних препаратів, їх доброю переносимістю й комплексом. У більшості випадків досягти антигіпертензивного ефекту за допомогою монотерапії неможливо, особливо це стосується пацієнтів із високим ССР. Одночасне призначення препаратів із різними механізмами дії дає змогу впливати на різні патогенетичні механізми розвитку АГ, що підвищує вірогідність нормалізації рівня АТ і його добового профілю більше ніж у 80% хворих та зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а у поєднанні із заходами щодо впливу на фактори ризику зменшує ймовірність виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та мозкового інсульту на 88 і 80% відповідно [6].

Мета цієї роботи — вивчити особливості показників добового профілю АТ у хворих на АГ у поєднанні з ДЛП, оцінити вплив комбінованої терапії інгібітором ангіотензинперетворюючого

ферменту (іАПФ) периндоприлом, β -блокатором (БАБ) небівололом та аторвастатином на добовий профіль АТ та рівень ліпопротеїнів.

Обстежено 60 хворих на АГ віком від 60 до 80 років (середній вік — $73,54 \pm 0,56$ року), із них 24 (40%) чоловіків та 36 (60%) жінок. Діагноз АГ встановлено на підставі клініко-інструментального обстеження за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2013) та наказом МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384. У дослідження не включали хворих із гіпертонічною хворобою III ст., цукровим діабетом, хронічною серцевою недостатністю III–IV ст. (НУНА) і хворих, в анамнезі яких спостерігалися побічні явища, пов'язані з прийомом іАПФ, БАБ і статинів. Початку обстеження та лікування передувало отримання інформованої згоди хворого на участь у дослідженні. Для оцінювання впливу комбінованого застосування гіпотензивних препаратів на клініко-лабораторні показники хворі були рандомізовані на дві групи за критерієм наявності порушень ліпідного обміну у вигляді підвищення вмісту загального холестерину (ХС), ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, а також зниження вмісту ХС-ЛПВЩ.

Поєднання АГ і ДЛП визначено у 30 (50%) хворих (перша група), АГ без зміни ліпідного спектра плазми крові була діагностована у 30 (50%) хворих (друга група). АГ II ст. діагностовано у 21 (70%) пацієнта за наявності ДЛП і у 19 (63%) хворих з ізольованою АГ, АГ III ст. — у 9 (30%) хворих першої і 11 (37%) — другої групи. Тривалість АГ у хворих у середньому дорівнювала $12,5 \pm 1,2$ року, 15 (25%) пацієнтів були проінформовані про наявність у них підвищеного АТ понад 10 років тому, тривалість АГ від 5 до 10 років зафіксовано у 26 (43%) обстежених, менш ніж 5 років — у 19 (32%).

Клінічна ефективність комбінованого лікування оцінювалася за даними добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за стандартною методикою (АВРМ 02М MEDITECH, Угорщина). Виділяли стандартні типи добового профілю АТ: dipper — при достатньому зниженні АТ у нічні години (фізіологічний тип, ДІ 10–20%); non-dipper — за наявності недостатнього зниження АТ у нічний час (ДІ < 10%); night-peaker — у випадках, коли нічний АТ перевищував денний, та over-dipper — при значному, надмірному зниженні АТ у нічні години (ДІ > 20%). Пацієнти перебували в умовах однакової фізичної активності, планово не приймали нітровомисні препарати, а також дотримувалися дієти з виключенням продуктів із надлишковим вмістом нітратів і нітритів.

Рівень ХС, ХС-ЛПВЩ і тригліцеридів (ТГ) визначали за допомогою ензиматичного колориметричного методу з використанням набору реагентів виробництва «Ольвекс діагностикум» (Росія). Рівень ХС-ЛПДНЩ обчислювали за формулою W. T. Friedewald: загальний ХС — ХС-ЛПВЩ — ТГ/2,2. Кров для біохімічного дослідження забирали вранці, через 10 год після

останнього прийому їжі з літрової вени з використанням одноразових систем типу Vacutest у контейнери без антикоагулянта.

Протягом 16 тиж хворі отримували одночасно три препарати: периндоприл — 8 мг/добу, небіволол — 5 мг/добу, аторвастатин — 10 мг/добу.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного пакету Statistica 6,0 for Windows. Значення досліджуваних показників представлено медіаною (Me) та інтерквартильним розмахом: 25% — нижній квартиль і 75% — верхній [25%; 75%]. Статистичні відмінності визначали при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння показників у двох групах застосовувалися методи непараметричної статистики: U-критерій Манна — Уїтні для незв'язаних вибірок, критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок, аналіз зв'язку (кореляції двох ознак) за методом Спірмена [7].

За даними ДМАТ вихідний рівень середньодобового САТ у хворих першої групи становив 153,0 [145,0; 163,0] мм рт. ст. Через 12 тиж лікування середній САТ досягнув значення 127,0 мм рт. ст. [118,0; 132,0] ($p = 0,002$), рівень середнього ДАТ знизився від початкового 93,0 [87,0; 98,0] до 78,0 [69,0; 84,0] мм рт. ст. ($p = 0,003$). У другій групі через 12 тиж лікування відбулося статистично значуще зниження середнього САТ від 149,0 [142,0; 158,0] до 125,0 [118,0; 131,0] мм рт. ст. ($p = 0,004$), а середнього ДАТ — від 89,0 [83,0; 95,0] мм рт. ст. до 73,0 [67,0; 82,0] ($p = 0,003$). При аналізі добового профілю АТ у хворих на АГ, поєднану з ДЛП, та ізольовану АГ встановлено, що у хворих першої групи була збільшена частота несприятливих типів добового профілю САТ (non-dipper та night-peaker) до 80% ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами другої групи, що є потенційно небезпечним в аспекті розвитку судинних (особливо церебральних) ускладнень. Дослідження добового профілю САТ у хворих першої групи до початку лікування показало, що фізіологічний тип dipper спостерігався у 6 (20%) пацієнтів, а патологічні типи non-dipper та night-peaker — у 15 (50%) і 9 (30%) хворих відповідно. У хворих другої групи добовий профіль САТ типу dipper визначено у 10 (33%), а типи non-dipper та night-peaker — у 12 (40%) і 8 (27%) хворих відповідно. Після проведеної 12-тижневої терапії у першій групі збільшилася кількість пацієнтів із добовим типом профілю САТ dipper — 26 (85%) хворих ($p < 0,01$), при цьому зменшилася питома вага пацієнтів із типом добового профілю САТ non-dipper до 12% ($p < 0,01$) і night-peaker — до 3% ($p < 0,05$) відповідно. Для хворих другої групи виявилось характерним збільшення кількості хворих із добовим профілем САТ dipper до 26 (88%) хворих ($p < 0,01$) за рахунок зменшення кількості хворих із добовим профілем САТ за типами non-dipper до 3 (9%) ($p < 0,01$) і night-peaker до 1 (3%) пацієнта ($p < 0,01$) відповідно. Загалом після 12-тижневого курсу гіпотензивної терапії цільовий рівень АТ (<130/90 мм рт. ст.) було досягнуто у 87% хворих ($p < 0,01$)

за відсутності достовірної різниці між групами, нормалізація показників в обох групах супроводжувалася переходом добового профілю САТ із патологічного (non-dipper та night-peaker) у фізіологічний (dipper).

Порушення нормального циркадного ритму АТ супроводжувалося підвищенням атерогенного потенціалу плазми крові у пацієнтів першої групи у вигляді позитивного кореляційного взаємозв'язку добового профілю САТ за типом non-dipper і вмістом ТГ ($r = 0,42, p < 0,05$) та концентрацією ХС-ЛПДНЩ ($r = 0,51, p < 0,05$) відповідно, а також коефіцієнта атерогенності (КА) ($r = 0,45, p < 0,05$) (таблиця).

Проведена 12-тижнева комбінована антигіпертензивна терапія (периндоприл, небіволлол, аторвастатин) показала, що в динаміці у хворих першої групи поряд зі збільшенням кількості хворих із фізіологічним профілем САТ за типом dipper до 85% від вихідного відбулася нормалізація показників ліпідного обміну: рівень загального ХС знизився на 27,6% ($p < 0,01$); ХС-ЛПНЩ – на 30,8% ($p < 0,01$); ХС-ЛПДНЩ – майже на 48% ($p < 0,001$); КА – на 19,7% ($p < 0,05$) в першу чергу завдяки зменшенню вмісту загального ХС. Також спостерігалася чітка тенденція до зниження вмісту ТГ на 6,2% ($p > 0,05$) і підвищення вмісту ХС-ЛПВЩ на 6,3% ($p > 0,05$).

Застосування статинів для лікування АГ із порушенням ліпідного обміну дає змогу використовувати їх плейотропні ефекти на загальні механізми, які лежать в основі патогенезу як ІХС, так і АГ. Окрім ліпідознижувального ефекту, аторвастатин пригнічує процес хронічного системного (асептичного) запалення за рахунок зниження виділення активованими макрофагами прозапальних цитокінів, а також здатність до тромбоутворення на локальному та системному рівнях, збільшує судинорозширювальний резерв артерій [8, 9].

Наразі іАПФ є «золотим стандартом» для лікування АГ. Механізм позитивної дії периндоприлу пов'язаний не лише з його блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і модулюванням метаболізму брадикініну, але і з його здатністю попереджати ремоделювання серця, нирок, резистивних судин за рахунок пригнічення утворення ангіотензину II в ендотелії (вплив на тканинну РААС) із забезпеченням повноцінного довготривалого захисту органів-мішеней [10]. Периндоприл має потужну «доказову базу» (дослідження PROGRESS, EUROPA, ASCOT-BPLA, ADVANCE) і неодноразово продемонстрував свою перевагу перед іншими іАПФ щодо досягнення повноцінного контролю АТ: при одноразовому прийомі препарату забезпечується 24-годинний контроль АТ із нормалізацією циркадного ритму за рахунок впливу на його добову варіабельність, що надає можливість попередити ранковий «сплеск» АТ. Препарат покращує систолічну функцію лівого шлуночка серця і нормалізує центральний аортальний тиск, який є додатковим фактором

Динаміка показників ліпідного профілю хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з дисліпідемією

Показник	Перша група, $n = 30$	
	до лікування	після лікування
ХС ммоль/л	6,6[5,7; 7,2]	4,78* [4,33; 5,06]
ТГ ммоль/л	2,24[1,88; 2,5]	2,13 [1,98; 2,35]
ХС ЛПДНЩ	0,94 [0,89; 1,06]	0,49*[0,34; 0,64]
ХС ЛПНЩ	4,68[0,34; 0,62]	3,24* [2,95; 3,37]
КА	3,55[2,68; 4,41]	2,87* [2,39; 3,48]
ХС ЛПВЩ	1,43[1,28; 1,78]	1,52 [1,39; 1,76]

* $p < 0,05$.

ризиком розвитку серцево-судинних катастроф (мозкового інсульту, інфаркту міокарда, раптової смерті) [11]. Під впливом периндоприлу зростає утворення окису азоту (NO) зі збільшенням його біодоступності, що забезпечує більш виражену вазодилатуючу дію препарату. При довгостроковому застосуванні периндоприлу доведено відсутність у препарату тахіфілаксії та «синдрому відміни», низьку частоту розвитку кашлю та загальну добру переносимість, що забезпечує високу прихильність пацієнтів до лікування [12]. Терапевтичний ефект периндоприлу реалізується як клінічно значуще поліпшення прогнозу у хворих із високим ССР за рахунок зниження смертності від серцево-судинних подій і загальної смертності у всіх вікових групах хворих з АГ незалежно від рівня АТ і наявності метаболічних порушень.

Високоселективний β -адреноблокатор небіволлол реалізує свою дію через феномен «зворотної сенситизації», відновлюючи сприйнятливості до фізіологічних сигналів симпатичної іннервації, блокуючи токсичну дію катехоламінів. Небіволлол також відновлює синтез NO шляхом блокади β -адренорецепторів і безпосередньо збільшує співвідношення синтез/розпад NO в ендотелії судин, викликаючи вазодилатацію [13]. Метаболічну нейтральність небіволлолу продемонстровано в ряді клінічних досліджень у пацієнтів із метаболічним синдромом (МС) і ЦД 2-го типу, де було визначено, що препарат є нейтральним щодо впливу на ХС і ліпопротеїни, за винятком достовірного зниження ТГ [14].

Наразі комбінованій терапії АГ відводиться центральне місце в лікуванні хворих високого і дуже високого ризику з будь-яким початковим рівнем АТ. Ураховуючи фармакодинамічні властивості периндоприлу, небіволлолу та аторвастатину, їх поєднане застосування взаєморозширює і підсилює терапевтичний ефект кожного з компонентів запропонованої комбінованої терапії за відсутності побічних реакцій.

Проведене дослідження дає змогу зробити такі висновки:

для хворих на АГ, поєднану з ДЛП, порівняно з групою хворих на ізольовану АГ, визначено

достовірне переважання несприятливих добових профілів САТ за типом non-dipper та night-peaker;

у хворих на АГ з ДЛП підвищення атерогенного потенціалу плазми крові супроводжувалося позитивним кореляційним взаємозв'язком добового профілю САТ за типом non-dipper і вмістом ТГ, концентрацією ХС-ЛПДНЩ, КА;

після проведення комбінованої 12-тижневої терапії (периндоприл — 8 мг/добу + небіволол — 5 мг/добу + аторвастатин — 10 мг/добу) серед хворих на АГ з ДЛП достовірно збільшилася кількість пацієнтів із фізіологічним добовим профілем САТ за типом dipper за рахунок зменшення осіб із патологічними типами добового профілю САТ (non-dipper і night-peaker). У хворих з ізольованою АГ було виявлено аналогічну тенденцію: після лікування визначено достовірне збільшення кількості пацієнтів із добовим профілем САД за

типом dipper за рахунок зменшення кількості осіб із добовим профілем САД за типом non-dipper та night-peaker від вихідного, за відсутності достовірної різниці між групами;

комбінована антигіпертензивна терапія (периндоприл, небіволол, аторвастатин) у пацієнтів з АГ і ДЛП достовірно впливає на параметри ліпідного профілю за рахунок нормалізації показників ХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПДНЩ, КА, тобто має дію на один із патогенетичних механізмів ремоделювання органів-мішеней;

тривала комбінована терапія периндоприлом, небівололом і аторвастатином нормалізує добовий ритм АТ та знижує атерогенний потенціал плазми крові, що робить патогенетично обґрунтованим таке лікування, сприяє профілактиці серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із АГ та дає змогу зменшити ССР.

Список літератури

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна постанова, заснована на доказах: практ. рек. / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія.— 2012.— № 1.— С. 96–152.
2. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring / G. Parati, G. S. Stergiou, R. Asmar [et al.] // J. Hum. Hypertens.— 2010.— Vol. 24.— P. 779–785.
3. Ахунова С. Практические аспекты метода суточного мониторирования артериального давления / С. Ахунова, И. Кирилук // Практическая медицина.— 2011.— № 3.— С. 104–112.
4. Севергіна І. О. Оцінка інформативності показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу із ішемічною хворобою серця / І. О. Севергіна // Крим. терапевт. журн.— 2010.— Т. 2, № 2.— С. 120–124.
5. Джеріева І. С. Артеріальна гіпертензія и метаболіческие нарушения / И. С. Джеріева, Н. И. Волкова // Клин. медицина.— 2010.— № 2.— С. 4–8.
6. Север П. Потенциальная синергия гиполипидемического и гипотензивного лечения в Англоскандинавском исследовании исходов заболеваний сердца (ASCOT) / П. Север, Б. Далейф, Н. Паултер // РМЖ.— 2008.— Т. 16, № 20.— С. 1306–1313.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— 2-е изд. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич.— К.: Морион. 2001.— 408 с.
8. Colhoun H. M. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / H. M. Colhoun, D. J. Betteridge, P. N. Durrington // Am. J. Kidney Dis.— 2009.— Vol. 54, № 5.— P. 810–819.
9. Березин А. Е. Перспективы снижения резидуального кардиоваскулярного риска. Потенциальные возможности статинов / А. Е. Березин // Therapia.— 2009.— № 3 (35).— С. 43–48.
10. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril / R. Ferrari // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.— 2005.— № 3.— P. 15–29.
11. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet.— 2003.— № 362.— P. 782–788.
12. Fox K. Benefits of perindopril all along the cardiovascular continuum: the level of evidence / K. Fox // Eur. Heart J.— 2008.— № 10 (Suppl. G).— G4–G12.
13. Gielen W. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics / W. Gielen, T. J. Cleophas, R. Agrawal / Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.— 2006.— Vol. 44 (8).— P. 344–357.
14. Flather M. D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. D. Flather, M. C. Shibata, A. J. Coats // Eur. Heart J.— 2005.— Vol. 26.— P. 215–225.

СУТОЧНИЙ МОНИТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ДАВЛЕННЯ І ЛІПІДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНИХ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЕЙ, СОЧЕТАННОЮ С ДИСЛІПІДЕМІЕЙ, ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Т. Н. РУДЕНКО, Ю. О. СМІЯНОВА, Е. М. ВЛАСЕНКО, Е. А. БУТИКОВА, Я. Ю. САМБУРГ

Изучена динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и липидного обмена у больных артериальной гипертензией, сочетанной с дислипидемией, под действием

комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом, β -блокатором небивололом и аторвастатином. Отмечено положительное влияние выбранной комбинированной терапии на суточный профиль артериального давления и уровень липопротеинов крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, вариабельность артериального давления, дислипидемия.

DAILY BLOOD PRESSURE FEATURES IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA UNDER INFLUENCE OF TREATMENT

T. M. RUDENKO, Yu. O. SMIANOVA, O. M. VLASENKO, O. O. BUTIKOVA,
Ya. Yu. SAMBURH

The parameters of daily blood pressure monitoring and lipid metabolism were investigated in patients with arterial hypertension combined with dyslipidemia under the influence of combination therapy with ACE-inhibitor perindopril, β -blocker nebivolol and atorvastatin. Positive influence of the selected combined therapy on the daily profile of blood pressure and blood lipoprotein level was noticed.

Key words: arterial hypertension, one day monitoring of blood pressure, variability of blood pressure, dyslipidemia.

Надійшла 28.09.2016