

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДОБОВОГО МОНІТОРИНГУ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІД ВПЛИВОМ РАМІПРИЛУ І БІСОПРОЛОЛУ ПРИ ПОЄДНАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ І КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКУ

<sup>1</sup>ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти», м. Запоріжжя, Україна

<sup>2</sup>Запорізький обласний онкологічний диспансер, м. Запоріжжя, Україна

**Мета** – дослідити особливості змін добового моніторингу артеріального тиску під впливом раміприлу і бісопрололу при поєднанні артеріальної гіпертензії і колоректального раку.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 36 хворих на артеріальну гіпертензію I і II ступеня.

**Результати.** Проведені дослідження показали, що вихідний стан показників добового моніторингу артеріального тиску характеризувався зростанням рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску відповідно до показників I та II ступеня артеріальної гіпертензії. Особливо ці зміни були виражені в спецперіод. Зростання артеріального тиску супроводжувалось збільшенням індексів часу гіпертензії та варіабельності як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску у всі часові періоди. При цьому рівні даних показників прогресували з наростанням ступеня артеріальної гіпертензії. У процесі 6-місячного лікування раміприлом і бісопрололом у хворих були досягнуті цільові рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску. Водночас відмічалась нормалізація індексів часу гіпертензії та зниження варіабельності систолічного і діастолічного артеріального тиску.

**Висновки.** Таким чином, під впливом поєднаної терапії раміприлом і бісопрололом за даними добового моніторингу артеріального тиску відмічається рівномірний антигіпертензивний ефект і знижується швидкість ранкового підйому артеріального тиску.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, раміприл, бісопролол, показники добового моніторингу артеріального тиску.

### Вступ

Розробка ефективних методів діагностики й лікування артеріальної гіпертензії (АГ) та її наслідків у пацієнтів із колоректальним раком має відігравати ключову роль як у подоланні епідемії АГ в Україні, так і в лікуванні хворих на колоректальний рак.

Артеріальна гіпертензія – одне з найбільш поширених хронічних захворювань, яке зумовлює значні соціальні та економічні проблеми. У зв'язку з цим питання діагностики, лікування та профілактики гіпертонічної хвороби у хворих на колоректальний рак [2, 9, 10] включає розробку найбільш сучасних і раціональних методів діагностики та лікування АГ, застосування нових лікарських засобів для запобігання уражень органів-мішеней і збільшення тривалості життя хворих, що є досить важливим для проведення первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань [1, 7]. При всьому розмаїтті підходів до лікування АГ пріоритетним є застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та бета-адреноблокаторів, а також ефективний та адекватний контроль артеріального тиску

(АГ) і нормалізація його добового профілю [4], оскільки головною метою антигіпертензивної терапії, за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародного товариства гіпертензії, є нормалізація АГ [3].

За даними літератури [5], виникає необхідність застосування таких лікарських засобів, які відповідають критеріям для довгодіючих антигіпертензивних препаратів, одними з яких є раміприл [6] і бісопролол [8], що відноситься до нової генерації інгібіторів АПФ та бета-адреноблокаторів. Водночас, аналіз останніх публікацій свідчить [6], що антигіпертензивні ефекти раміприлу і бісопрололу вивчені недостатньо.

**Мета роботи** – оцінити антигіпертензивну ефективність поєднаної терапії інгібітора АПФ раміприлу і бета-адреноблокатора бісопрололу шляхом дослідження динаміки показників добового моніторингу АГ.

### Матеріали та методи

Дослідження проводились на базі Запорізького обласного онкологічного диспансеру і терапевтичного

відділення КУ «Запорізька міська багатопрофільна клінічна лікарня № 9».

Вплив раміприлу і бісопрололу на показники добового моніторингу АТ вивчався у 36 хворих на АГ, з яких у 20 осіб був I ступінь гіпертензії (1-ша група), у 15 – II ступінь (2-га група). Раміприл призначався один раз на добу в дозі 5 мг, бісопролол – 10 мг. Курс лікування становив 6 місяців.

Добовий профіль АТ визначався за допомогою холтер-монітору артеріального тиску ВАТ-М-41, розробленого МКНВП «Ребус» (м. Боярка, Київська область, Україна). Вивчалися показники середньодобового, середньоденного і середньонічного систолічного і діастолічного АТ.

Матеріал опрацьовувався методами варіаційної статистики на персональному комп'ютері за стандартними програмами.

Статистична обробка отриманих даних проводилась на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Statistica for Windows 6.0 (№ ліцензії AXXR712D833214FAN5). Розраховувалися параметри нормального розподілення: середні вибірки (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середня похибка середньої арифметичної (m) і t-критерій Стьюдента. При співвідношенні  $t < t_{\text{критичного}}$  для заданого рівня значущості ( $\alpha=0,05$ ) по таблиці квантилів t – розподілення визначалася достовірність розбіжностей.

Визначення корелятивних співвідношень проводилось шляхом розрахунку коефіцієнтів парної кореляції (rxy) з урахуванням стандартної похибки (m). Величина кореляції оцінювалася за схемою: 0,29 – слабкий зв'язок; 0,3–0,69 – середній; 0,7–1,0 – сильний. Зі знаком «+» – прямий зв'язок, зі знаком «-» – зворотний.

Усі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

### Результати дослідження та їх обговорення

За даними досліджень, зміни показників добового моніторингу АТ під впливом лікування (табл.) свідчили про досить істотний антигіпертензивний ефект даного лікування. На тлі лікування спостерігалось зниження показників середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного і діастолічного АТ, що відповідно в обстежених з АГ I ступеня становило: для систолічного тиску – 10,3%, 7,8% і 10,4%; для діастолічного – 7,6%, 9,0% і 7,0%. У пацієнтів з АГ

II ступеня зниження АТ було більш істотним, а його середньоденні значення для систолічного тиску відносно даних до лікування знижувались на 10,1%, середньонічні – на 13,6%, середньодобові – на 11,1%. Зниження діастолічного АТ у даній групі становило відповідно 11,3%, 12,0% і 12,3%. Водночас зберігався природний фізіологічний добовий ритм АТ.

Аналіз змін показників добового моніторингу АТ на тлі лікування показав, що водночас вірогідно знижувались денні та нічні індекси часу (ІЧ) гіпертензії, які відображали перевантаження «надлишковим тиском» протягом доби. Так, середньоденні ІЧ систолічного АТ у пацієнтів з АГ I та II ступеня знижувались на 19,6% і 20,1%, середньонічні – на 17,4% і 18,4%, середньодобові – на 18,4% і 19,0%, а для діастолічного тиску зміни даних показників відповідно становили: для денних значень – 20,4% і 21,9%, для нічних значень – 19,1% і 20,6%, для середньодобових – 19,8% і 20,8%.

Позитивним фактом у лікуванні хворих було зниження варіабельності (STD) АТ, яка свідчила про гіперреактивність та відображала стан дезадаптації серцево-судинної системи і, як наслідок, високий ризик ураження органів-мішеней. Слід зазначити, що під впливом лікування раміприлом відмічалось достовірне зниження варіабельності нічних значень діастолічного АТ: 1-ша група – 18,1%, 2-га група – 20,8%. Істотно знижувалась варіабельність денних і середньодобових показників діастолічного тиску відповідно по групах: 16,5% і 18,7% та 18,1% і 20,0%.

Варіабельність систолічного АТ під впливом поєднаної терапії також істотно знижувалась як у пацієнтів з АГ II ступеня, що для денних показників становило 15,0%, нічних – 21,2%, середньодобових – 18,3%, так і в обстежених із ГХ I ступеня відповідно: 16,9%, 14,1% та 16,9%.

Таким чином, під впливом поєднаної терапії раміприлом і бісопрололом за даними добового моніторингу АТ у процесі 6-місячного лікування відмічався багатоплановий коригувальний вплив на параметри добового профілю АТ, у результаті чого істотно знижувались показники систолічного і діастолічного АТ, «навантаження тиском» як у денний, так і, особливо, в нічний час, що давало рівномірний антигіпертензивний ефект і знижувало швидкість ранкового підйому АТ.

Таблиця

Зміни показників добового моніторингу артеріального тиску під впливом раміприлу у хворих на гіпертонічну хворобу в процесі курсового лікування

Показник	АГ I ст. (1-ша група)		АГ II ст. (2-га група)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Середні показники артеріального тиску</i>				
<b>Середньодобовий АТ</b>				
АТ сист. (мм рт. ст.)	136,5±3,6	122,4±3,2*	166,9±5,4	148,3±4,0*
АТ діаст. (мм рт. ст.)	85,8±12,1	79,3±2,6*	104,5±4,3	91,6±4,4*
<b>Середньоденний АТ</b>				
АТ сист. (мм рт. ст.)	145,7±3,9	134,3±3,0	174,9±5,5	157,3±5,8*
АТ діаст. (мм рт. ст.)	89,7±2,5	82,7±2,6	107,1±6,4	95,0±4,4
<b>Середньонічний АТ</b>				
АТ сист. (мм рт. ст.)	131,1±4,8	117,5±5,0	163,5±6,1	141,2±5,7
АТ діаст. (мм рт. ст.)	81,5±2,4	75,8±2,6	101,6±5,7	89,4±3,8
<i>«Навантаження тиском»</i>				
<b>Середньодобовий ІЧ</b>				
ІЧ АТ сист. (%)	46,1±2,1	37,6±12,2*	87,5±3,3	70,9±3,2*
ІЧ АТ діаст. (%)	44,5±1,9	35,7±2,6*	89,4±4,0	70,8±3,3*
<b>Середньоденний ІЧ</b>				
ІЧ АТ сист. (%)	49,6±2,2	39,7±1,6*	91,5±4,2	73,1±3,5*
ІЧ АТ діаст. (%)	44,2±2,8	35,2±1,0*	91,0±3,3	71,1±3,6*
<b>Середньонічний ІЧ</b>				
ІЧ АТ сист. (%)	42,6±2,3	35,2±1,4*	84,2±4,1	68,7±3,5*
ІЧ АТ діаст. (%)	42,5±2,9	34,4±1,8*	88,4±4,9	70,2±2,8*
<i>Варіабельність артеріального тиску</i>				
<b>Варіабельність АТ за 24 год.</b>				
STD АТ сист.	13,6±1,2	11,3±0,8*	15,3±1,2	12,5±0,8*
STD АТ діаст.	10,7±1,1	8,7±0,6*	10,5±0,8	8,4±0,5*
<b>Варіабельність денних значень АТ</b>				
STD АТ сист.	14,0±0,8	11,3±1,0	16,7±1,0	14,2±0,5
STD АТ діаст.	10,9±0,6	9,1±0,4*	10,7±0,8	8,7±0,6
<b>Варіабельність нічних значень АТ</b>				
STD АТ сист.	12,0±1,0	10,3±1,1	14,6±1,1	11,5±0,4*
STD АТ діаст.	10,5±0,5	8,1±0,5*	10,6±0,6	8,4±0,5*

Примітка: \* – розбіжності достовірні ( $p < 0,05 - 0,001$ ) відносно даних до лікування.

**Висновки**

Раміприл у добовій дозі 5 мг у поєднанні з бісопрололом у добовій дозі 10 мг мають виражену антигіпертензивну дію в комплексній терапії хворих на АГ, не спричиняючи ускладнень і підвищуючи ефективність лікування.

Застосування поєднаної терапії раміприлом і бісопрололом у лікуванні хворих на АГ має багатоплановий коригувальний вплив на параметри добового профілю АТ, у результаті чого істотно знижується швидкість ранкового підйому АТ.

**Перспективи подальших досліджень**

Для подальших розвідок щодо призначення раміприлу і бісопрололу у хворих на АГ при колоректальному раку слід вивчити ефективність такого застосування в амбулаторних умовах шляхом довготривалої терапії з урахуванням нейрогуморальних факторів регуляції АТ, зокрема, ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатико-адреналової систем і функціонального стану ендотелію.

**Література**

1. Білецький С. В. Ендотеліальна дисфункція і патологія кардіоваскулярної системи / С. В. Білецький, С. С. Білецький // Внутрішня медицина. – 2008. – № 8. – С. 36–41.
2. Гарин А. М. Лекарственная терапия солидных опухолей / А. М. Гарин, В. С. Базин. – Москва : Московский государственный университет, 2007. – 300 с.
3. Голучова Е. З. Эндотелия – современный биомаркером сердечно-сосудистых заболеваний / Е. З. Голучова // Доказательная кардиологии. – 2011. – № 2. – С. 97–103.
4. Дзяк Г. Активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон у пациентов с гипертонией и хронической сердечной недостаточности под влиянием различного лечения / Г. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков // Украинский кардиологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 58–60.
5. Максимов С. А. Распространенность артериальной гипертензии и уровень удовлетворения жизненных потребностей в различных социально-экономических групп / С. А. Максимов, В. А. Семенихин, О. Ф. Иванова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 1. – С. 212–216.
6. Руководство и клинические протоколы оказания медицинской помощи «Гипертензия» / МЗ Украины от 24.05.2012 г. № 384. – Киев, 2012. – 107 с.
7. Свіщенко Є. П. Гіпертензія. Артеріальна гіпертензія. Адаптація і оновлення клінічних керівництв, заснованих на доказових даних / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрий, Л. М. Єна. – Київ : Асоціація кардіологів України, 2012. – 139 с.
8. Сыркин А. Л. Место биспролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / А. Л. Сыркин, А. В. Добровольский // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 58–61.
9. Угляница К. Н. Онкология / К. Н. Угляница. – Москва, 2007. – 345 с.
10. Hudson Blaes A. Cardiac Complications from Cancer Therapy / Blaes A. Hudson // Minnesota Medicine. – 2010. – № 12. – С. 1712–1721.

Дата надходження рукопису до редакції: 25.03.2016 р.

**Особенности изменения суточного мониторинга артериального давления под влиянием рамиприла и бисопролола при сочетании артериальной гипертензии и колоректального рака**

*В.И. Кошля<sup>1</sup>, А.А. Кузьмичов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

<sup>2</sup>Запорожский областной онкологический диспансер, г. Запорожье, Украина

**Цель** – исследовать особенности изменения суточного мониторинга артериального давления под влиянием рамиприла и бисопролола при сочетании артериальной гипертензии и колоректального рака.

**Материалы и методы.** В исследование включены 36 больных артериальной гипертензией I и II степени.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что исходное состояние показателей суточного мониторинга артериального давления характеризовалось увеличением уровня систолического и диастолического артериального давления в соответствии с показателями I и II степени АГ. Особенно эти изменения были выражены в спещериоде. Увеличение артериального давления сопровождалось увеличением индексов времени гипертензии и вариабельности как систолического, так и диастолического артериального давления во все временные периоды. При этом уровни данных показателей прогрессировали с нарастанием степени артериальной гипертензии. В процессе 6-месячного лечения рамиприлом и бисопрололом у больных были достигнуты целевые уровни систолического и диастолического артериального давления. Одновременно отмечалась нормализация индексов времени гипертензии и снижение вариабельности систолического и диастолического артериального давления.

**Выводы.** Таким образом, проведенные исследования показали, что под влиянием сочетанной терапии рамиприлом и бисопрололом по данным суточного мониторинга артериального давления отмечается равномерный антигипертензивный эффект и снижается скорость утреннего подъема артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рамиприл, бисопролол, показатели суточного мониторинга артериального давления.

**Features changes daily monitoring blood pressure under the influence ramipril and bisoprolol with a combination of hypertension and colorectal cancer**

*V.I. Koshlia<sup>1</sup>, A.O. Kuzmichov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of MCH Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>Zaporizhzhia Regional Oncology Center, Zaporizhzhia, Ukraine

**Purpose** – to investigate features changes daily monitoring blood pressure under the influence ramipril and bisoprolol with a combination of hypertension and colorectal cancer.

**Materials and methods.** The study included 36 patients with arterial hypertension I and II degree.

**Results.** Studies have shown that the initial state of the daily rates of blood pressure monitoring was increasing levels of systolic and diastolic BP, respectively indicators I and II degree of hypertension. Especially, these changes were expressed in spetsperiode. The increase in blood pressure accompanied by accompanied by an increase in the indices of time and variability of hypertension as a systolic and diastolic blood pressure in all periods of time. At this level results indicators progressed with an increase in the degree of hypertension. In Process 6-month treatment with ramipril and bisoprolol in patients with target levels of systolic and diastolic blood pressure were achieved. At the same time noted and the normalization of the indices of time hypertension and reduced variability in systolic and diastolic blood pressure.

**Conclusions.** Thus, studies have shown that under. the influence of combination therapy with ramipril and bisoprolol on results daily monitoring of blood pressure observes even antihypertensive effect and increases speed of morning rise in blood pressure.

**Key words:** arterial hypertension, ramipril, bisoprolol, circadian blood pressure monitoring.

**Відомості про авторів**

**Кошля Володимир Іванович** – д.мед.н., проф., заслужений діяч науки і техніки України, зав. кафедри загальної практики – сімейної медицини ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; бул. Вінтера, 20, Запоріжжя, 69000, Україна.

**Кузьмичов Андрій Олександрович** – лікар-онколог Запорізького обласного онкологічного диспансеру; вул. Кальтурна, 177а, м. Запоріжжя, 69040, Україна.