

УДК: 616-002.4+616.12+616-08+616.12-008-331.1+613.25

Гаман І.О.

ВПЛИВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ НА ГУМОРАЛЬНІ МАРКЕРИ СУБКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,

При виборі тактики лікування артеріальної гіпертензії особлива увага приділяється не тільки оцінці стану центральної гемодинаміки, а й виявленню ранніх ознак ураження органів-мішеней серця та нирок. Мета дослідження – оцінити вплив комплексного антигіпертензивного лікування з включенням антагоніста кальцію фелодипіну, блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від рівня інсуліну в крові. Матеріали і методи. Обстежено 54 хворих на артеріальну гіпертензію. Проведено добове моніторування артеріального тиску, пероральний глюкозо-толерантний тест, визначення рівня глюкози (глюкозооксидазний метод) та ендогенного інсуліну, В-типу натрійуретичного пептиду, С-реактивного протеїну, фактору некрозу пухлин- α в крові (імуноферментний метод) і рівня мікроальбумінурії/протеїнурії. Результати дослідження. Для хворих на артеріальну гіпертензію в умовах інсулінорезистентності не тільки із спонтанною, а й з реактивною гіперінсулінемією характерним є низький рівень контролю артеріального тиску, переважання несприятливого добового профілю артеріального тиску «non dipper» (56%), що супроводжується порушенням функціонального кардіоренального взаємозв'язку з підвищенням рівня В-типу натрійуретичного пептиду в крові та розвитком мікроальбумінурії/протеїнурії і активацією імунного запалення. Використання комплексу фелодипіну, ірбесартану, аторвастатину дозволяє досягнути підвищення контролю артеріального тиску до 61% випадків, збільшення частоти добового профілю артеріального тиску «dipper» до 77% випадків, зменшити інтенсивність системного запалення за рівнями прозапального цитокіну фактору некрозу пухлин-альфа, С-реактивного протеїну, знизити рівень В-типу натрійуретичного пептиду та досягнути регресу рівня мікроальбумінурії/протеїнурії, зокрема у хворих із гіперінсулінемією. Висновки. 1. Рівень гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней збільшується у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності. Мікроальбумінурія/протеїнурія розвивається у хворих не тільки із спонтанною, а й з реактивною гіперінсулінемією. 2. Застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину сприяє досягненню контролю артеріального тиску у 61% випадків у хворих на артеріальну гіпертензію із інсулінорезистентністю, а також зменшує інтенсивність системного запалення за цитокіновим профілем (фактор некрозу пухлин- α) та за рівнем С-реактивного протеїну в крові, сприяє зниженню рівня В-типу натрійуретичного пептиду, зменшенню мікроальбумінурії/протеїнурії, що свідчить про достатній не тільки гемодинамічний, а й кардіоренальний протективний вплив такого медикаментозного поєднання.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, органи-мішені, гуморальні маркери ураження, мікроальбумінурія, лікування.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюджена патологія серцево-судинної системи серед дорослого населення в економічно розвинених країнах і визнана неінфекційною епідемією XXI століття [2]. Відомо також, що інсулінорезистентність (ІР) є обтяжуючим чинником перебігу АГ [7].

На сучасному етапі при виборі тактики лікування АГ особлива увага приділяється виявленню ранніх ознак ураження органів-мішеней серця та нирок. Такі показники, як підвищений рівень циркулюючих в крові В-типу натрійуретичного пептиду (ВНП) та цитокінів, поява мікроальбумінурії (МАУ) вважаються інтегральним маркером кардіоренального взаємозв'язку і застосовуються в медичній практиці в якості критеріїв виявлення прогресування АГ [11].

Порушення метаболізму натрійуретичних пептидів при серцево-судинних захворюваннях свідчить не лише про ураження міокарда, а й нирок [14].

Розвиток МАУ пов'язується з ендотеліальною дисфункцією гломерул нефронів, що в цілому

корелює із системною ендотеліальною дисфункцією [5]. Показник МАУ використовується в якості «діагностичного вікна» для низки патологічних станів, зокрема, ішемічної хвороби серця (ІХС), гострого коронарного синдрому, діастолічної чи систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), серцевої недостатності та для оцінки загального серцево-судинного ризику при АГ [5].

Системне низькоінтенсивне імунне запалення із активацією прозапальних цитокінів, зокрема, зі збільшенням у крові рівня фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та неспецифічного гострофазового реагента С-реактивного протеїну (СРП) вважаються також важливим компонентом патогенезу АГ та ІХС [8,13].

Складним завданням є вибір середників для антигіпертензивної терапії у хворих із метаболічними порушеннями, оскільки засоби повинні відповідати певним вимогам: мати позитивний або нейтральний вплив на вуглеводний, ліпідний обмін, чутливість тканин до інсуліну, володіти протекторними властивостями щодо органів-мішеней, перш за все попереджувати розвиток чи сприяти регресу гіпертрофії міокарда ЛШ і нефропатії [2].

У рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2013) [11] пропонується застосовувати для лікування хворих на АГ із метаболічними порушеннями антигіпертензивні препарати першого ряду: діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністи кальцію (АК), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), бета-адреноблокатори.

На сьогодні доцільність використання комбінації антигіпертензивних препаратів стає незаперечною, особливо при лікуванні пацієнтів високого серцево-судинного ризику.

Інтенсивне лікування із включенням засобів, що впливають на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, сприяє зниженню серцево-судинного ризику у хворих на АГ із ІР [2,11]. Окрім того, за результатами багатоцентрових досліджень (RENAAL, IRMA 2, LIFE IDNT, ONTARGET, TRANSCEND) [10], застосування середників класу БРА II супроводжується високим рівнем контролю АТ, низькою частотою небажаних ефектів. Окрім того, ірбесартан – препарат тривалої дії, – володіє кардіо-, ренопротективними та плейотропними властивостями [4,10]. Селективно блокуючи рецептори ангіотензину II 1 типу, ірбесартан гальмує розвиток гіпертрофічних і проліферативних процесів у стінці судин і в міокарді. Його нефропротекторні властивості зумовлені зниженням фільтраційного тиску, покращенням ефективного ниркового плазматому в еферентних артеріолах ниркових клубочків, зменшенням МАУ/протеїнурії. В той же час, стимуляція рецепторів ангіотензину II 2 типу супроводжується зменшенням інтенсивності запального процесу зі зниженням рівня СРП [12,13].

Важливе місце у лікуванні хворих на АГ з ІР займають АК пролонгованої дії [18]. В основі гіпотензивної дії АК лежить механізм неконкурентної блокади повільних кальцієвих каналів в кардіоміоцитах і гладком'язових клітинах судинної стінки, в результаті чого відбувається стійке зниження тону артерій та особливо артеріол із подальшим зменшенням загального периферичного судинного опору (ЗПСО), системного АТ [18].

Фелодипін – селективний АК IIа покоління з переважною дією на судини. У дослідженні FEVER [15] доведено, що фелодипін володіє антигіпертензивним, кардіо- та ренопротективним ефектами. Зниження системного АТ відбувається за рахунок зменшення ЗПСО, помірної натрійуретичної та діуретичної дії. Завдяки зниженню навантаження на серце та блокаді навантаження кардіоміоцитів іонами кальцію, фелодипін зумовлює регрес гіпертрофії ЛШ, покращує його діастолічну функцію, а в нирках – сприяє підвищенню швидкості клубочкової фільтрації та зниженню рівня МАУ [3].

Статинотерапія, позитивно впливаючи на показники ліпідного спектру крові при дисліпідемії,

значно зменшує кардіометаболічний ризик. Аторвастатин, окрім корекції дисліпідемії, володіє ще й плейотропними властивостями, в основі яких лежить антиоксидантна і протизапальна активність [9].

Проте, недостатньо вивченим залишається питання про вплив поєднаного застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на АГ із ІР, що й обумовило мету нашого дослідження.

Мета дослідження

Оцінити вплив комплексного антигіпертензивного лікування з включенням АК фелодипіну, БРА II ірбесартану та аторвастатину на гуморальні маркери субклінічного ураження органів-мішеней у хворих на АГ залежно від рівня інсуліну в крові.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 54 хворих (11 чоловіки, 43 жінки; середній вік 63 ± 11 роки) з ІР відповідно до критеріїв ВООЗ (1999), АТ III (2001). Наявність АГ верифікували на основі типової клінічної картини, результатів офісного вимірювання артеріального тиску (АТ) та добового моніторування АТ (ДМАТ) відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування АГ (2012), Європейського товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2013).

Всім хворим було проведено пероральний глюкозотолерантний тест із паралельним визначенням рівня глюкози глюкозооксидазним методом та рівня ендogenous інсуліну (ЕІ), ВНП, СРП, ФНП- α імуноферментним методом, аналізатор PR 2100 (SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR, France), тест «Elisa», (Germany).

Наявність МАУ/протеїнурії визначали в добовій сечі за допомогою тест-смужок URISCAN (YD Diagnostics, Корея).

Залежно від рівня інсулінемії хворих було розділено на 3 групи: 1 група – 25 хворих із нормальним рівнем ЕІ в крові (8-20 мкОд/мл); 2 група – 10 хворих з реактивною гіперінсулінемією (ГІ) (рівень ЕІ в крові натще в межах норми, через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл); 3 група – 19 хворих із спонтанною ГІ (рівень ЕІ натще та через 2 години після навантаження глюкозою >20 мкОд/мл). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідного віку.

Хворі отримували АК фелодипін по 2,5-10 мг/добу, БРА II ірбесартан по 150-300 мг/добу, аторвастатин по 10-20 мг/добу впродовж року. Добові дози препаратів підбирали індивідуально для отримання оптимального ефекту. Хворі були обстежені на початку дослідження та через рік лікування.

Статистичне опрацювання отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного проце-

сора «Microsoft Excel». Оцінку вірогідності розходження середніх величин проводили за допомогою парного t-критерія Стьюдента. Достовірними вважались показники при $p < 0,05$. Проводили парний факторний кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – r.

Результати та їх обговорення

Виявлено відмінності базальних рівнів офісного АТ та показників ДМАТ у хворих при врахуванні рівня ЕІ в крові (табл.1). Зокрема, у хворих 1 групи середньодобовий САТ (САТ сд.) перевищував рівень у контролі на 15,15% ($p < 0,05$), середньодобовий ДАТ (ДАТ сд.) – на 21,67% ($p < 0,05$). У 2 групі рівень САТ сд. виявився підвищеним на 24,54% ($p < 0,05$), ДАТ сд. – на 23,09% ($p < 0,05$); у 3 групі – на 27,14% і 25,39% відповідно порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про недостатній контроль АТ у всіх обстежених хворих, причому у хворих без ІР переважно за показниками ДАТ, в той час як за наявності ГІ – в рівній мірі підвищення САТ і ДАТ або з переважанням підвищення САТ.

Аналіз варіантів перебігу АГ із врахуванням добового профілю АТ за показниками САТ дозволив виявити неоднозначне їх поширення залежно від рівня ЕІ в крові. Серед всіх обстежених хворих добовий профіль «dipper» зустрічався у 17 (31,5%) випадках, переважно у 1 групі ($p < 0,05$). Варіант «over-dipper» виявлено в 2 (3,7%); профіль «night-peaker» – 5 (9,2%) випадках ($p < 0,05$). Найпоширенішим виявився добовий профіль «non-dipper» – 30 (55,6%) випадків, переважно у 2 і 3 групах ($p < 0,05$). Отже, перебіг АГ тяжчий у хворих з ІР за наявності не тільки спонтанної ГІ (3 група), а й реактивної ГІ (2 група), порівняно з хворими без інсулінорезистентності (1 група).

Серед біохімічних маркерів ураження серця у хворих із ІР важливим визнано рівень ВНП в крові [16,17]. Натрійуретичний пептид синтезується у м'язових клітинах передсердь у відповідь на підвищення АТ, приймає участь у регуляції водно-електролітного обміну шляхом зменшення концентрації натрію в судинному руслі і збільшення натрійурезу. Рівень ВНП у крові збільшується також при дисфункції ЛШ і при застійній серцевій недостатності [17].

При аналізі показників вмісту ВНП в плазмі крові було виявлено різний його рівень в залежності від рівня ЕІ. Так, у хворих 1 групи показник ВНП мав тенденцію до зростання і виявився підвищеним лише на 15,87% порівняно із показником у контролі ($p < 0,1$). У хворих 2 групи відмічено достовірне збільшення рівня ВНП на 28,90%, у хворих 3 групи – на 33,08% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Рівень ВНП у хворих 3 групи перевищував на 14,85% відповідний показник у 1 групі ($p < 0,05$).

Підвищення ВНП в крові у міру наростання важкості ІР можна пояснити з однієї сторони як відповіддю на формування ішемії тканин, а з ін-

шої сторони – збільшенням тиску наповнення в ЛШ, що приводить до погіршення мікроциркуляції в міокарді передсердь, порушення окисно-відновних процесів [16].

Імунне запалення запускається і підтримується активацією цитокінів. Зокрема, активація прозапальних цитокінів запускається ФНП- α , який стимулює гострофазову реакцію, сприяє збільшенню продукції СРП та інших медіаторів системного запалення, а також викликає ІР шляхом пошкодження інсулінових рецепторів [1]. Нами виявлено підвищення рівня ФНП- α у всіх групах, проте різної інтенсивності. Зокрема, у хворих 1 групи показник ФНП- α перевищував рівень у контролі на 52,53% ($p < 0,05$); у 2 та 3 групах – у 1,6 і 1,8 рази відповідно ($p < 0,05$), що розцінювалось нами, як підтвердження обтяжуючого впливу ІР на перебіг АГ за рахунок активації прозапальної ланки цитокінів.

У всіх хворих відмічено збільшення в плазмі крові вмісту СРП. Зокрема, у хворих 1 групи показник СРП перевищував рівень у контролі у 5,0 разів, у 2 та 3 групах – у 6,0 – 6,5 разів ($p < 0,05$). Причому, рівень СРП у хворих 3 групи перевищував відповідний показник у 1 та 2 групах на 29,0% ($p < 0,05$) і 12,0% ($p < 0,05$) відповідно.

Отже, у хворих на АГ інтенсивність імунного запалення за показниками СРП та ФНП- α зростає уже за наявності реактивної ГІ, що підтверджує літературні дані про роль системного запалення у формуванні ендотеліальної дисфункції при АГ, особливо в умовах ІР [1,13].

Проведено кореляційний аналіз між рівнем ЕІ в крові та рівнем гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней. Виявлено прямі кореляційні зв'язки різної сили між вмістом ЕІ натще та рівнями ВНП, ФНП- α і СРП в крові. Зокрема, у хворих без ІР (1 група) кореляційні зв'язки були помірної сили: $r = 0,4859$; $r = 0,5068$; $r = 0,4340$ ($p = 0,0001$); у хворих із ІР та реактивною ГІ (2 група) – середньої сили: $r = 0,5975$; $r = 0,6853$; $r = 0,5708$ ($p = 0,0001$); у хворих із спонтанною ГІ (3 група) – сильні кореляційні зв'язки: $r = 0,7993$; $r = 0,8256$; $r = 0,7679$ ($p = 0,0001$) відповідно. Наші результати свідчать, що для виявлення інтенсивності імунного запалення у хворих на АГ необхідно проводити глюкозо-толерантний тест, тому що його активація відбувається не тільки в умовах спонтанної ГІ, а вже на етапі реактивної ГІ.

Важливим маркером ураження нирок у хворих на АГ є наявність МАУ [3,5,6]. Аналіз показника МАУ/протеїнурії у хворих на АГ з ІР залежно від рівня ЕІ в крові показав, що МАУ/протеїнурія розвинулась у 5 (20,0%)/2 (8,0%) (1 група); 3 (30,0%)/1 (10,0%) (2 група); 8 (36,8%)/3 (15,8%) (3 група) випадках ($p < 0,05$). Отже, ймовірність розвитку МАУ/протеїнурії зростає в більшій мірі у хворих із ІР, як при спонтанній, так і при реактивній ГІ, порівняно із хворими на АГ з нормальним рівнем ЕІ (без інсулінорезистентності).

Таким чином, для хворих на АГ в умовах ІР

не тільки із спонтанною ГІ, а й з реактивною ГІ, характерним виявився низький рівень контролю АТ, переважання несприятливого добового профілю АТ «non dipper», що супроводжується порушенням функціонального кардіо-ренального взаємозв'язку з підвищенням рівня ВНП в крові та розвитком МАУ/протеїнурії і активацією імунного запалення з підвищенням рівнів ФНП-α та СРП.

Аналіз результатів дослідження через рік лікування за показниками ДМАТ (табл. 1) в цілому свідчить про позитивний антигіпертензивний

вплив комплексної терапії у всіх хворих. Зокрема, через рік терапії рівень САТ сд. у 1 групі знизився на 16,96% порівняно з базальним рівнем, у 2 групі – на 15,71%, у 3 групі – на 15,59% відповідно ($p < 0,05$). Аналогічні закономірності відмічені для рівня ДАТ сд. ($p < 0,05$). Використання впродовж року фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину дало можливість досягти цільового рівня АТ в 61% випадків: у 16 (64%) (1 група); 6 (60%) (2 група); 11 (57,9%) (3 група) випадках ($p < 0,05$).

Таблиця 1.

Динаміка середньодобових показників АТ у хворих на АГ з ІР під впливом лікування (M±m)

Показник, одиниці виміру	Контроль (n=20)	до лікування	через 1 рік
		1 група (n=25)	
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	143,80±9,49*	119,41±9,42**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	83,23±9,81*	67,84±5,57**
2 група (n=10)			
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	148,83±12,62*	125,45±8,67**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	83,83±7,29*	69,61±5,21**
3 група (n=19)			
САТ сд., мм рт.ст.	119,50±5,28	151,93±9,76*	128,24±8,75**
ДАТ сд., мм рт.ст.	68,10±5,53	85,39±8,15*	72,02±4,48**

Примітки: 1. * ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з контролем;

2. ** ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

Під впливом лікування зменшилася кількість хворих із несприятливими профілями АТ. Зокрема, у процесі лікування число хворих із профілем «dipper» зросло до 77% і 66% відповідно у 2 і 3 групах.

Проведено аналіз впливу антигіпертензивного лікування з включенням аторвастатину на гуморальні маркери ураження органів-мішеней за рівнем ВНП, ФНП-α і СРП у хворих на АГ з ІР залежно від рівня ЕІ в крові (табл. 2).

При оцінці динаміки показника ВНП у процесі лікування було виявлено суттєву залежність його рівня в крові від типу інсулінемії. Під впливом лікування впродовж року рівень ВНП знизився у хворих 1 групи на 21,23% і коливався в межах контролю ($p < 0,05$); у 2 і 3 групах зменшився на 10,65% та 11,72% відповідно порівняно з базальними рівнями ($p < 0,05$). Причому, у хворих із досягнутим контролем АТ рівень ВНП нормалізувався ($p < 0,05$).

Таблиця 2.

гуморальні маркери ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІР під впливом лікування (M±m)

Показник, одиниці виміру	Контроль (n=20)	до лікування	через 1 рік
		1 група (n=25)	
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	120,23±10,37	94,70±7,18**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	7,84±0,82*	5,23±0,64**
СРП, мг/л	5,14±0,41	7,42±0,75*	2,49±0,24**
2 група (n=10)			
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	133,75±9,71*	119,51±3,34**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	8,54±0,45*	5,85±0,35**
СРП, мг/л	5,14±0,41	8,54±0,35*	4,61±0,22**
3 група (n=19)			
ВНП, нг/мл	103,76±8,28	138,08±8,14*	121,90±5,54**
ФНП-α, нг/мл	1,45±0,15	9,62±0,56*	5,58±0,62**
СРП, мг/л	5,14±0,41	9,56±0,54*	4,11±0,75**

Примітки: 1. * ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з контролем;

2. ** ($p < 0,05$) – достовірність різниці порівняно з показником до лікування.

Аналогічна направленість змін виявилась характерною для показників ФНП-α та СРП. Зокрема, рівень ФНП-α достовірно знизився на 33,29% (1 група); 31,49% (2 група); 41,99% (3 група) ($p < 0,05$), що свідчить про бажане зниження активності прозапальної ланки цитокінів [6] і що особливо важливо у хворих із ІР.

Підтвердженням протизапальної дії комплексу фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину є позитивна динаміка показника СРП. Рівень СРП

достовірно знизився у 3,0 (1 група); 1,9 (2 група); 2,3 (3 група) рази ($p < 0,05$), що розцінювалось нами як прояв позитивних гемодинамічних впливів гіпотензивних засобів у поєднанні із плейотропним протизапальним ефектом аторвастатину [13].

Бажані зміни показників гемодинаміки та гуморальних маркерів запалення супроводжувались покращенням функціонального стану нирок. Застосування вказаного комплексу протя-

гом року сприяло зменшенню частоти виявлення МАУ/протеїнурії з 28% до 0% випадків за умови нормального рівня ЕІ (1 група) та з 93% до 54% випадків у хворих із ГІ (2 і 3 група).

Висновки

1. Для хворих на артеріальну гіпертензію в умовах ІР не тільки із спонтанною, а й з реактивною ГІ характерним є низький рівень контролю АТ, переважання несприятливого добового профілю АТ «non dipper» (56%), що супроводжується порушенням функціонального кардіоренального взаємозв'язку з підвищенням рівня ВНП в крові та розвитком МАУ/протеїнурії і активацією імунного запалення. Рівень гуморальних маркерів субклінічного ураження органів-мішеней збільшується у міру наростання тяжкості інсулінорезистентності. Мікроальбумінурія/протеїнурія розвивається у хворих не тільки із спонтанною, а й з реактивною ГІ.

2. Застосування фелодипіну, ірбесартану та аторвастатину сприяє досягненню контролю АТ у 61% випадків у хворих на АГ із ІР, а також зменшує інтенсивність системного запалення за цитокіновим профілем (ФНП-α) та за рівнем СРП в крові, сприяє зниженню рівня ВНП, зменшенню МАУ/протеїнурії, що свідчить про достатній не тільки гемодинамічний, а й кардіоренальний протективний вплив такого медикаментозного поєднання.

Література

1. Амбросова Т.Н. Взаимосвязь активности ФНО-α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. // Т.Н. Амбросова, О.Н. Ковалева, Т.В. Ашеулова // Ліки України. – 2009. – № 1(127). – С. 120-123.
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» - К., 2012. – 129 с.
3. Березин А.Е. Терапевтический потенциал фелодипина – дигидропиридинового производного блокаторов медленных кальциевых каналов – у пациентов с артериальной гипертензией / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2012. – № 6. – С. 36-41.

4. Forni V. Long-term use and tolerability of irbesartan for control of hypertension / V. Forni, G. Wuerzner, M. Pruijm, M. Burnier // Integrated Blood Pressure Control. – 2011. – V.4. – P. 417-26.
5. Коркушко О.В. Патологические аспекты нарушения функционального состояния почек при гипертонической болезни – роль дисфункции сосудистого эндотелия / О.В. Коркушко, В.А. Визир, Р.Л. Кулинич // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 2. – С. 39-43.
6. Кулішов С. К. Прозапальні фактори у хворих на артеріальну гіпертензію як об'єкт медикаментозного втручання / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соломатіна, Н. М. Запорожська // Укр. мед. Часопис. – 2008. – № 2 (64). – III/IV – С. 51-53.
7. Купчинская Е. Г. Артериальная гипертензия у пациентов с метаболическим синдромом / Е. Г. Купчинская // Практична ангіологія. – 2012. – № 5-6. – С. 38-45.
8. Серкова В.К. С-реактивный протеин как критерий неспецифической воспалительной реакции у пациентов с гипертонической болезнью / В.К. Серкова, Амер Махмуд Салим Альзуби // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – №3. – С. 33–37.
9. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та застосування статинів у світлі нових досліджень та рекомендацій / Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 2 (40). – С. 23-31.
10. Сіренко Ю.М. Відкрите рандомізоване порівняльне паралельне клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного та брендового комбінованих препаратів ірбесартану та гідрохлортиазиду при гіпертонічній хворобі II-III ступеня / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко, С.А. Поліщук, П.І. Сідоренко // Артеріальна гіпертензія. – 2015. – № 2 (40). – С. 70-81.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
12. Addison A. Angiotensin Receptor Blockers: Pharmacology, Efficacy, and Safety / A. Addison, Helmy Siragy, Shawna Nesbitt // Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – Issue 9. – P. 677-686.
13. Del F. A. The effect of angiotensin receptor blockers on C-reactive protein and other circulating inflammatory indices in man / F.A. Del, S. Cianchetti, A. Celi // Vasc Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 12 – P. 5233-5242.
14. Junichiroa H. Central pulse pressure links microalbuminuria with plasma B-type natriuretic peptide elevation: causal implication for cardiorenal syndrome in hypertension / H. Junichiroa, I. Sadayoshib // Journal of Hypertension. – 2014 – Vol. 32, Issue 8. – P. 1665–1671.
15. Liu L. For the FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu // J Hypertension. – 2005. – Vol. 23. – P. 2157–2172.
16. Olsen M. H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study / M. H. Olsen, K. Wachtell, C. Tuxen // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 1597-1604.
17. Wei T. Plasma BNP levels are determined by the severity of left ventricular systolic dysfunction but not the types of underlying heart disease / T. Wei, C. Zeng, Q. Chen // Acta Cardiol. – 2005. – Vol. 60, № 3. – P. 303-306.
18. William J. Calcium Channel Blockers / J. William, C. Elliott, S. Venkata // Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – Issue 9. – P. 687-689.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ГУМОРАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ
Гаман И.О.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, органы-мишени, гуморальные маркеры поражения, микроальбуминурия, лечение.

При выборе тактики лечения артериальной гипертензии особое внимание уделяется не только оценке состояния центральной гемодинамики, но и выявлению ранних признаков поражения органов-мишеней сердца и почек. Цель исследования – оценить влияние комплексного антигипертензивного лечения с включением антагониста кальция фелодипина, блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана и аторвастатина на гуморальные маркеры субклинического поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня инсулина в крови. Материалы и методы. Обследовано 54 больных артериальной гипертензией. Проведено суточное мониторирование артериального давления, пероральный глюкозо-толерантный тест, определение уровня глюкозы (глюкозооксидазный метод), эндогенного инсулина, В-типа натрийуретического пептида, С-реактивного протеина, фактора некроза опухолей-α в крови (иммуноферментный метод) и уровня микроальбуминурии/протеинурии. Результаты исследования. Для больных артериальной гипертензией в условиях инсулинорезистентности не только со спонтанной, но и с реактивной гиперинсулинемией характерен низкий уровень контроля артериального давления, преобладание неблагоприятного суточного профиля артериального давления «non dipper» (56%), что сопровождается нарушением функциональной

кардио-ренальной взаимосвязи с повышением уровня В-типа натрийуретического пептида в крови и развитием микроальбуминурии/протеинурии, активацией иммунного воспаления. Использование комплекса с включением фелодипина, ирбесартана, аторвастатина позволяет достичь повышения контроля артериального давления до 61% случаев, увеличение частоты суточного профиля артериального давления «dipper» до 77% случаев, уменьшить интенсивность системного воспаления по снижению уровня провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей-альфа, С-реактивного протеина и В-типа натрийуретического пептида, а также достичь регресса уровня микроальбуминурии/протеинурии, особенно у больных с гиперинсулинемией. Выводы. 1. Уровень гуморальных маркеров субклинического поражения органов-мишеней увеличивается по мере нарастания тяжести инсулинорезистентности. Микроальбуминурия/ протеинурия развивается у больных не только со спонтанной, но и с реактивной гиперинсулинемией. 2. Применение фелодипина, ирбесартана и аторвастатина способствует достижению контроля артериального давления в 61% случаев у больных артериальной гипертензией с инсулинорезистентностью, а также уменьшает интенсивность системного воспаления по показателю цитокинового профиля (фактор некроза опухолей- α) и по уровню С-реактивного протеина в крови, способствует снижению уровня В-типа натрийуретического пептида, уменьшению микроальбуминурии/протеинурии.

Summary

INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY ON HUMORAL MARKERS OF SUBCLINICAL TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND INSULIN RESISTANCE

Haman I.O.

Key words: arterial hypertension, target organ damage, humoral markers, microalbuminuria, treatment.

When choosing tactics for the treatment of arterial hypertension, special attention is paid not only to assessing the state of central hemodynamics, but also to revealing early signs of the target organ damage of the heart and kidneys. The aim of the study was to evaluate the effect of complex antihypertensive therapy with the inclusion of felodipine, a calcium antagonist, irbesartan, an angiotensin II receptors blocker, and atorvastatin, on humoral markers of subclinical target organ damage in patients with hypertension, depending on the blood insulin levels. Materials and methods. 54 patients with hypertension were examined. Daily monitoring of blood pressure, oral glucose tolerance test, glucose level (glucose oxidase method) and endogenous insulin, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α in blood (immuno assay) and microalbuminuria/proteinuria levels were measured. Results. The patients with hypertension against insulin resistance, with not only spontaneous but also with reactive hyperinsulinemia, are characterized by a low level of blood pressure control, the prevalence of unfavourable daily non-dipper blood pressure profile (56%) that is accompanied by impaired functioning of cardio-renal interrelation with an increase in the blood B-type natriuretic peptide levels and the development of microalbuminuria / proteinuria, activation of immune inflammation. The use of the complex with the inclusion of felodipine, irbesartan, atorvastatin allowed us to achieve an increase in blood pressure control to 61% of the cases, an increase in the frequency of the daily dipper blood pressure profile to 77% of the cases and to reduce the intensity of systemic inflammation by decreasing the levels of proinflammatory cytokine tumour necrosis factor-alpha, C-reactive protein and the B-type natriuretic peptide, as well as to achieve a regression of microalbuminuria / proteinuria levels, especially in the patients with hyperinsulinemia. Conclusions. 1. The level of humoral markers of subclinical target organ damage increases with an increase in the severity of insulin resistance. Microalbuminuria / proteinuria develop in the patients who have not only spontaneous, but also reactive hyperinsulinemia. 2. The use of felodipine, irbesartan and atorvastatin contributes to the control of blood pressure in 61% of the cases in hypertension with insulin resistance, and also reduces the intensity of systemic inflammation in terms of the cytokine profile (tumour necrosis factor- α) and the blood C-reactive protein levels, contributes to a decrease in B-type natriuretic peptide and microalbuminuria/proteinuria.