

УДК 616-07+616-092+612.824+616.12.008.331.+615.22.

У. В. Юсипчук

ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет»

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ ТА ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, ендотелій, лізиноприл, глутаргін.

Резюме. У 63 хворих на артеріальну гіпертензію вивчена динаміка клінічного перебігу захворювання, периферійного та мозкового кровотоку, функціонального стану ендотелію при застосуванні глутаргіну в комбінації з лізиноприлом. Встановлено, що застосування глутаргіну дозволяє підвищити ефективність антигіпертензивної терапії, позитивно впливає на стан центральної та периферійної гемодинаміки. Описано можливість підвищення ендотеліальних протективних властивостей лізиноприлу при застосуванні глутаргіну.

Вступ

Зростання показників захворюваності на хвороби системи кровообігу насамперед пов'язане зі зростанням числа пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском (АТ) [3, 6]. Артеріальна гіпертензія (АГ) – найбільш поширене хронічне захворювання в Україні, яке посідає провідне місце в структурі непрацездатності, інвалідності та смертності населення. Масштаби даної неінфекційної епідемії вражаючі: майже 20–25% всього дорослого населення має підвищений АТ, тобто страждає тією чи іншою формою АГ, при чому частіше нездужають найбільш працездатні люди віком 30–60 років, стан здоров'я яких суттєво впливає на трудові та економічні резерви країни. Неконтрольована АГ вважається одним із найбільш вагомих чинників зменшення тривалості життя населення, тому ця проблема вимагає системного ставлення до неї і розв'язання на загальнодержавному рівні. Ризик виникнення ускладнень та смерті зростає відповідно до числа супутніх факторів ризику АГ. В українській популяції, за результатами досліджень, проведених співробітниками Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, лише 1 % пацієнтів із підвищеним АТ не має додаткових факторів ризику (ФР). У кожного восьмого пацієнта АГ поєднується з одним, у кожного четвертого – з двома, у 61 % пацієнтів – з трьома і більше ФР [8].

Результати численних міжнародних досліджень показали, що інгібітори ангіотензинперетворювального фактору (іАПФ) є найбільш ефективними

© У. В. Юсипчук, 2013

ми, здатними зменшувати смертність від серцево-судинних захворювань, забезпечувати органопротективні дії, і тому рекомендовані як антигіпертензивні препарати першого ряду тривалого лікування хворих на АГ [4, 5].

На даний час українською фармацевтичною промисловістю здійснюється випуск лізиноприлу – представника III покоління іАПФ, який за певних клінічних ситуацій забезпечує більшу ефективність лікування порівняно з іншими інгібіторами АПФ. Лізиноприл не метаболізується в печінці, що створює ще одну перевагу перед іншими іАПФ [2, 7]. При тривалому лікуванні ефективність препарату зберігається. При раптовій відміні препарату значного підвищення артеріального тиску не спостерігалось [1].

Відомо, що антигіпертензивне лікування спрямоване не лише на зниження АТ, а й на активну органопротекторну дію, у тому числі на стимування процесів ремоделювання стінки мозкових і периферійних судин. У механізмі ремоделювання важлива роль належить дисфункції ендотелію, яка визначає тяжкість перебігу АГ та є маркером прогнозу при серцево-судинних захворюваннях, що потребує пошуку нових патогенетичних підходів до її корекції [7, 11].

Механізм дисфункції ендотелію пов'язаний із порушенням синтезу оксиду азоту (NO). Розробку перспективних підходів до лікування і запобігання АГ пов'язують із нормалізацією функції ендотелію шляхом корекції синтезу оксиду азоту [9].

У процесі синтезу оксиду азоту важлива роль надається L-аргініну, який може суттєво покращу-

вати стан пацієнтів з ураженнями мозкових і периферійних судин. На даний час виникає потреба застосування у хворих на АГ засобів, які б володіли здатністю впливати на дисфункцію ендотелію судин, потенціювати дію антигіпертензивних препаратів із нових позицій патогенезу цього захворювання [1, 2, 10, 12]. Тому, застосування глутаргіну (виробництва ВАТ «Здоров'я», м.Харків), відомого своїми гепатопротекторними властивостями, для лікування АГ є новим напрямком у кардіологічній практиці. Глутаргін, маючи у своєму складі L-аргінін і будучи донатором оксиду азоту, може впливати на дисфункцію ендотелію, яка є головною ланкою в патогенезі розвитку АГ, та підвищувати фармакологічні властивості антигіпертензивних препаратів.

Мета дослідження

Вивчити здатність глутаргіну потенціювати антигіпертензивні, ангіо- і церебропротекторні властивості лізиноприлу в осіб із м'якою та помірною АГ упродовж шести місяців.

Матеріал і методи

В обстеження включено 63 пацієнти віком від 34 до 65 років із м'якою та помірною АГ. Вік хворих у середньому становив $42,04 \pm 4,2$ року. Пацієнтів розподілили на дві групи: 36 осіб отримували лізиноприл; у 27 осіб до лізиноприлу додавали глутаргін. Лізиноприл застосовували в добовій дозі 5-10 мг, залежно від антигіпертензивного ефекту. Глутаргін призначали по 250 мг тричі на день. Обстеження пацієнтів та контроль ефективності терапії проводили на початку дослідження, через один і шість міс. лікування.

Допплерографію мозкових судин виконували на апараті «ТCD» MODEL 500 („Multigon”, USA), використовуючи датчик 2 МГц. Оцінювали максимальні, середні швидкості кровотоку в середній мозковій артерії (СМА), а також передній і задній мозкових (ПМА і ЗМА), оцінювали пікову систолічну швидкості в стегнових артеріях.

Судиннорухову функцію ендотелію та стан периферійних судин визначали на ультразвуковому апараті Cranzbullaer Loci-Q 500 (Німеччина), користуючись лінійним датчиком 7,5 МГц. Проводили визначення дисфункції ендотелію на основі ендотелійзалежної і ендотелійнезалежної вазодилатації плечової артерії.

Плечову артерію, згідно з методикою, описаною D.Celemajier і співавторами, візуалізували в поздовжньому розрізі на 2-3 см дистальніше ліктьового згину, при цьому діаметр плечової артерії вимірювали в діастолу в стані спокою (після 10-15 хв відпочинку). Стимулом, який викликав

залежну від ендотелію дилатацію периферійних артерій, була реактивна гіперемія, яка створювалася манжетою, накладеною проксимальніше місця виміру. На 3 хв створювався тиск, який був на 40-50 мм рт.ст. вище систолічного АГ. Діаметр артерії оцінювали зразу після зняття манжети, потім через 60 с. Після відновлення розміру діаметра артерії хворий отримував 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Вимір повторювали через 2 хв. Реакцію на пришвидшення кровотоку оцінювали як різницю діаметрів на фоні реактивної гіперемії (створеної манжетою) і вихідного; реакцію на нітрогліцерин (ендотелійнезалежну) як різницю діаметра на другій хвилині після прийому нітрогліцерину і вихідного.

Статистичну обробку результатів проводили на персональному комп'ютері Pentium-III з використанням пакета статистичних програм «Statistica» для Windows 98.

Обговорення результатів дослідження

На основі аналізу клінічних особливостей перебігу артеріальної гіпертензії в процесі лікування лізиноприлом та комбінованого лікування лізиноприлом і глутаргіном ми встановили, що сприятлива динаміка ряду клінічних ознак прослідковувалася вже після одномісячного періоду лікування. Слід зауважити, що нівелювання ознак патології було більш вираженим у групі хворих, які приймали лізиноприл і глутаргін, як наведено в таблиці 1.

Аналізуючи динаміку цефалічного синдрому, встановили зменшення в 6,25 раза при поєднаній терапії, а при застосуванні тільки лізиноприлу – 5,8 раза. Оцінюючи динаміку суб'єктивних ознак дисциркуляторних змін судин головного мозку в пацієнтів після піврічного періоду застосування лізиноприлу, ми виявили зменшення в 4,6 раза скарг на запаморочення, шум у вухах виникав у вісім разів рідше, розлади пам'яті турбували 2,4 раза рідше. Поєднання в лікуванні глутаргіну з лізиноприлом більшою мірою сприяло позитивній динаміці, ніж монотерапія лізиноприлом.

Аналізуючи клінічну маніфестацію кардіалгічного синдрому, встановили, що лікування двома препаратами через півроку дало змогу констатувати зменшення кількості хворих, яких турбував біль у ділянці серця в 19 разів, а при застосуванні тільки лізиноприлу – у 9 разів.

Наприкінці піврічного періоду спостереження в процесі лікування лізиноприлом порушення сну турбувало втричі менше пацієнтів, дратівливість – у 4 рази, швидка втомлюваність – у 2,9 раза, зниження працездатності – у 2,9 раза менше, відчуття тривоги й депресія турбували в 4,6 раза рідше, ніж до лікування.

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів артеріальної гіпертензії у пацієнтів під впливом лікування лізиноприлом і глутаргіном

Ознака, (%)	Застосоване лікування					
	Лізиноприл (n=36)			Лізиноприл+глутаргін (n=27)		
	до лікуван.	через 1 міс.	після лікуван.	до лікуван.	через 1 міс.	після лікування
Головний біль	29 (81,0)	24 (66,7)	5 (13,8)	25 (92,6)	21(77,8)	4 (14,8)
Запаморочення	14 (38,9)	8 (22,2)	3 (8,3)	19 (70,4)	14 (51,9)	4 (14,8)
Шум у вухах	17 (47,2)	14 (38,9)	2 (5,6)	20 (74,1)	15 (55,6)	2 (7,4)
Розлади пам'яті	19 (52,8)	17 (47,2)	8 (22,2)	19 (70,4)	16 (59,2)	5 (18,5)
Порушення сну	25 (68,6)	22 (61,1)	8 (22,2)	22 (81,5)	19 (70,4)	3 (11,1)
Дратівливість	24 (66,7)	22 (61,1)	6 (16,7)	22 (81,5)	19 (70,4)	5 (18,5)
Парестезії	17 (47,2)	14 (38,9)	3 (8,3)	17(63,0)	14 (51,9)	2 (7,4)
Кардіалгія	25 (69,4)	18 (50,0)	2 (5,6)	19 (70,4)	14 (51,9)	1(3,7)
Швидка втомлюваність	32 (88,9)	25 (69,4)	11 (30,6)	26 (96,3)	21(77,8)	8 (29,6)
Відчуття тривоги	25 (69,4)	21(58,3)	6(16,7)	22(81,5)	19 (70,4)	5 (18,5)
Депресія	21 (58,3)	18 (51,4)	6(16,7)	20(74,1)	16 (59,2)	5 (18,5)
Серцебиття	22 (61,1)	21(58,3)	3(8,3)	18 (66,6)	16 (59,2)	2 (7,4)

Примітка. У дужках вказаний (%) відсоток осіб до числа обстежених

Таблиця 2

Динаміка показників доплерографії мозкових та периферійних судин у хворих на артеріальну гіпертензію в процесі лікування лізиноприлом і глутаргіном (M±m)

Показник, од. виміру	Лізиноприл (n=36)			Лізиноприл + глутаргін (n=27)		
	до лікуван.	через 1 міс	через 6 міс	до лікуван.	через 1 міс	через 6 міс
Максимальна швидкість СМА, см/с	119,6± 2,1	116,8± 0,9 p ₁ >0,2	112,4± 1,4 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02	119,5± 2,4	116,5± 1,8 p ₁ >0,5	108,1± 2,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Середня швидкість СМА, см/с	89,3± 2,3	86,9± 1,8 p ₁ >0,5	83,1± 1,9 p ₁ <0,05 p ₂ >0,2	89,4± 2,5	86,1± 2,4 p ₁ >0,2	80,1± 1,9 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Максимальна швидкість ПМА, см/с	97,2± 1,8	96,2± 1,6 p ₁ >0,5	95,8± 1,5 p ₁ >0,5 p ₂ >0,5	99,2± 1,8	98,9± 1,9 p ₁ >0,5	95,2± 1,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,2
Середня швидкість ПМА, см/с	65,1± 2,2	63,8± 2,2 p ₁ >0,5	62,6± 1,8 p ₁ >0,2 p ₂ >0,5	65,8± 2,2	63,5± 1,8 p ₁ >0,5	61,1±1,9 1,9 p ₁ >0,2 p ₂ >0,5
Максимальна швидкість ЗМА, см/с	82,2± 2,1	81,4± 1,9 p ₁ >0,5	78,4±0,9 0,9 p ₁ >0,2 p ₂ >0,2	82,5± 2,5	80,8± 1,7 p ₁ >0,5	76,1± 1,8 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Пікова систолічна швидкість у стегнових артеріях, см/с	95,1± 0,9	94,6± 1,5 p ₁ >0,5	92,2± 0,8 p ₁ <0,05 p ₂ >0,2	95,6± 1,9	94,3±1,8 1,8 p ₁ >0,5	89,4± 1,6 p ₁ <0,02 p ₂ >0,05

Примітка. Вірогідність показника порівнянно з величинами: p₁- до лікування; p₂ – через 1 місяць після лікування

Таблиця 3

Динаміка показників кровотоку по плечовій артерії в процесі лікування лізиноприлом і глутаргіном (M±m)

Показник, од. виміру	Лізиноприл (n=10)		Лізиноприл+глутаргін (n=18)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Діаметр плечової артерії, см	0,40±0,05	0,43±0,06 p>0,5	0,39±0,02	0,44±0,01 p>0,2
Діаметр плечової артерії при реактивній гіперемії, см	0,41±0,02	0,49±0,02 p<0,05	0,42±0,01	0,55±0,03 p<0,001
Діаметр плечової артерії під час проби з нітрогліцерином, см	0,49±0,04	0,47±0,02 p>0,5	0,48±0,02	0,42±0,01 p<0,02

Примітка. р-вірогідність показника порівнянно з величинами до лікування

Особливо прогностично сприятливим стало поєднане застосування двох препаратів, що зумовило зменшення питомої ваги пацієнтів із клінічними ознаками астено-вегетативного синдрому таким чином: порушення сну турбувало в 7,3 рази менше, дратівливість – у 4,4, відчуття тривоги й депресія - у 4,4 рази.

Вказана динаміка клінічних ознак захворювання супроводжувалася зниженням офісних рівнів артеріального тиску. Відмічено зниження систолічного артеріального тиску з (174,43 ± 1,72) мм рт. ст. до (149,2 ± 1,61) мм рт.ст. у групі хворих, які отримували тільки лізиноприл (p < 0,05), і з (179,52 ± 1,54) до (130,78 ± 1,76) у групі хворих, які поєднували лізиноприл із глутаргіном (p < 0,05). При цьому мало місце вірогідне зниження АТ, яке було більш значимим у групі осіб, де застосовували глутаргін.

Аналізуючи показники доплерографії мозкових і периферійних судин, відзначено позитивну динаміку параметрів кровотоку. Монотерапія лізиноприлом зумовила зменшення максимальної швидкості кровотоку по середній мозковій артерії до (112,4 ± 1,4) см/с, а середньої до (83,1 ± 1,9) см/с, що є вірогідним порівнянно з вихідними величинами цих показників (p < 0,01; p < 0,05) (табл. 2). Поєднання лізиноприлу і глутаргіну справило позитивний ефект на кровоток по середній мозковій артерії, сприяючи зменшенню його максимальної і середньої швидкостей відповідно до (108,1 ± 2,2) см/с (p < 0,001) і (80,1 ± 1,9) см/с (p < 0,001).

При проведенні доплерографії стегнової артерії отримали результати, що засвідчують тенденцію до оптимізації периферійного кровотоку як під впливом лізиноприлу, так і при поєднаному застосуванні лізиноприлу з глутаргіном. Підставою для такого висновку є отримане нами наприкінці спостереження сповільнення пікової систолічної швидкості в стегнових артеріях до 92,2 ± 0,8 (p < 0,05) та 89,4 ± 1,6 (p < 0,02).

При поєднанні глутаргіну і лізиноприлу діаметр плечової артерії при створенні реактивної

гіперемії збільшився в середньому до 0,56 ± 0,03 см (p < 0,001). При проведенному дослідженні в більшості пацієнтів різниця між діаметром плечової артерії після створення реактивної гіперемії і початковим, виражена у відсотках, становила понад 10%, що дає підстави розцінювати такий результат як нівелювання ознак ендотеліальної дисфункції.

Після проведеного лікування лізиноприлом у комбінації з глутаргіном розширення плечової артерії на тлі реактивної гіперемії було вірогідно більшим, ніж після прийому нітратів. Це також свідчить на користь покращання судинорелаксуючої функції ендотелію.

Отже, поєднане застосування лізиноприлу і глутаргіну у хворих на АГ поряд із антигіпертензивним ефектом, демонструє позитивний вплив на динаміку клінічних показників артеріальної гіпертензії, на реалізацію функціональної спроможності ендотелію, сприяє покращанню судинного кровотоку в мозкових і периферійних артеріях.

Висновки

1. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію лізиноприлом і глутаргіном супроводжується вираженим антигіпертензивним ефектом.

2. Використання глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію сприяє покращенню мозкового та периферійного кровотоку.

3. Лізиноприл у поєднанні з глутаргіном сприяє зменшенню проявів дисфункції ендотелію периферійних судин.

Перспективи наукових досліджень

Дані результати створюють передумови для подальшого дослідження поєднаної терапії лізиноприлу з глутаргіном.

Література. 1. Клініко-гемодинамічні аспекти відновлювального лікування артеріальної гіпертензії у хворих похилого віку / О.М. Алипова, О.І. Токаренко, О.О. Токаренко,

О.Ф. Королькова // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2011. – Т.2, №78. – С. 17-23. 2. Гогин Е.Е. Артериальная гипертония и гипертоническая болезнь (диагностический синдромный и диагноз нозологический) / Е.Е. Гогин // Терапевтический архив – 2010. – Т.82, № 4. – С. 5-10. 3. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І.М. Горбась // Артериальная гипертония. – 2008. – № 2. – С. 13-18. 4. Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава // Медицина неотложных состояний. – 2007. – №3. – С. 8-12. 5. Коваленко В.М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В.М. Коваленко, С.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренко. – К.: МОРІОН, 2010. – С. 262-269. 6. Зміни добового моніторингу артеріального тиску під впливом лікування інгібіторами АПФ / В.І. Кошля, С.М. Дмитрієва, С.М. Пузік [та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2011. – №78, Т.2. – С. 153-158. 7. Опыт применения метода суточного мониторирования артериального давления в диагностике лабильной артериальной гипертонии у лиц молодого возраста / Г.И. Нечаева, Ю.В. Терещенко, Е.Н. Логинова, М.И. Шупина // Укр. кардіол. ж. – 2011. – №5. – С. 50-54. 8. Плекова О.М. Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії / О.М. Плекова // Внутрішня медицина. – 2007. – №2. – С. 116-121. 9. Фролов В.М. Новый отечественный гепатопротектор глутаргин: клиническая эффективность и перспективность лечебного применения / В.М. Фролов // Новости медицины и фармации. – 2003. – №8. – С. 5-6. 10. Aursulesei V.A. Model for studying arterial stiffness in essential arterial hypertension / V. Aursulesei, G. Datcu, M.D. Datcu // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2009. – Vol. 113, № 3. – P. 667-672. 11. Combination therapy in hypertension / A.H. Gradman, J.N. Basile, B.L. Carter [et al.] // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol.4. – P. 42-50. 12. Mallick S. Home blood pressure monitoring in clinical practice: a review / S. Mallick, R. Kanthety, M. Rahman // Amer. J. Med. – 2009. – Vol.122, №9. – P. 803-810

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПУТЕМ
ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА
АНГИОТЕЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
И ДОНАТОРОВ ОКСИДА АЗОТА**

У. В. Юсипчук

Резюме. У 63 больных АГ изучена динамика клинического течения заболевания, периферического и мозгового кровотока, функционального состояния эндотелия при применении глутаргина в комбинации с лизиноприлом. Установлено, что применение глутаргина позволяет повысить эффективность антигипертензивной терапии, положительно влияет на состояние центральной и периферической гемодинамики. Описаны возможности повышения эндотелиопротективных свойств лизиноприла при применении глутаргина.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, эндотелий, лизиноприл, глутаргин.

**OPTIMIZATION OF TREATING PATIENTS WITH
ARTERIAL HYPERTENSION BY MEANS OF USING
INHIBITORS OF THE ANGIOTENSIN-CONVERTING
ENZYME AND DONATORS OF NITRIC OXIDE**

U. V. Yusypchuk

Abstract. The dynamics of the clinical course of the disease, the peripheral and cerebral blood flow, the functional condition of the endothelium when using glutargin in combination with lisinopril have been studied in 63 patients with arterial hypertension. It has been established that the use of glutargin makes it possible to raise the efficacy of antihypertensive therapy, exerting a positive effect on the state of the central and peripheral hemodynamics. Possibilities of raising the endothelioprotective properties of lisinopril, when using glutargin have been described.

Key words: hypertension, blood pressure, endothelium, lisinopril, glutargin.

SHEE “National medical University (Ivano-Frankivsk)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №2 (44). - P.192-196.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. В. К. Тащук

© У.В. Юсипчук, 2013