

**ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ
ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЛОСАРТАНОМ ТА
ЛОСАРТАНОМ У СПОЛУЧЕННІ ІЗ
АМЛОДІПІНОМ НА ЦИРКАДНІ РИТМИ
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЦЕНТРАЛЬНУ
ГЕМОДИНАМІКУ У ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

**В.Є.Сабадаш, Т.В.Сисойкіна, Т.О.Дядічева,
Г.С. Ліпатнікова**

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Головними медіко-соціальними проблемами на Україні, Росії та в Європі є ріст захворюваності та поширеності серцево-судинних захворювань: артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), церебро - судинних захворювань що призводить до високої первинної інвалідності, високої смертності хворих працездатного віку, зменшенню тривалості життя [1,2]. В Україні в 2009 р. кількість хворих, страждаючих на серцево-судинні захворювання, складало (становило) 25,9 млн, а це 56 % населення, серед них 9,6 млн осіб працездатного віку. Найбільш поширена артеріальна гіпертензія - 11,9 млн осіб (працездатного віку 5 млн) [1,2]. На сьогодні добуве моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) все частіше визнається необхідним для встановлення діагнозу і ведення хворих із артеріальною гіпертензією (АГ). Необхідно відзначити переваги використання ДМАТ:

- дані ДМАТ точніше відображають рівень АТ в умовах звичайного життя пацієнтів;
- середні значення АТ, отримані при ДМАТ, тісніше пов'язані з ураженням органів-мішеней, ніж дані клінічних вимірювань;
- дані ДМАТ до початку лікування можуть мати прогностичне значення у розвитку серцево-судинних ускладнень;
- регрес ураження органів-мішеней тісніше пов'язаний зі зміною середньодобових значень АТ, ніж із рівнем клінічного АТ [4,5,9].

Ренін -ангіотензин - альдостеронова система (РААС) грає ключову роль у розвитку артеріальної гіпертензії та розвитку її ускладнень. РААС можна заблокувати на різних рівнях каскаду за допомогою інгібіторів реніну, інгібіторів ангіотензин - перетворюючого ферменту (ІАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) [3,6]. На цей час доказано, що синтез 40 % тканинного ангіотензину II (А II) в судинах серця та нирках реалізується через альтернативні шляхи - хімазний та інші. Таким чином можна пояснити той факт, що рівень А II на фоні застосування ІАПФ в майбутньому починає зростати майже до вихідного, що спричиняє розвиток резистентної АГ та відсутності ефекту ІАПФ. БРА блокують ефекти А II на рівні рецепторів, незалежно від джерела А II, в протипагу ІАПФ, які блокують тільки продукцію А II через АПФ [7,8]. Активація альтернативних шляхів утворення А II грає значну роль в процесі серцево-судинного ремоделювання у тому числі надмірної гіпертрофії серцевого м'яза [4,5,9]. Таким чином актуальним є контроль за ефективністю антигіпертензивних препаратів що складається з двох компонентів: визначення циркадних ритмів добового артеріального тиску та гіпертрофії серцевого м'яза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДХ "Луганський державний медичний університет" "Медична реабілітація хворих зі сполученою патологією (№ держреєстрації 0109U004608).

Мета - порівняльне визначення ефективності лікування хворих на м'який та середньо-тяжкий перебіг АГ блокатором ангіотензинових рецепторів лосартан (KRKA) та сполученням лосартану із антагоністом кальцію амлодіпіном на циркадні ритми артеріального тиску, центральну гемодинаміку, в динаміці тривалого амбулаторного лікування хворих.

Матеріал і методи дослідження

Досліджено 120 хворих гіпертонічною хворобою з м'яким і середнетяжким плином захворювання у віці 45-65 років. Середній стаж захворювання становив 15 ± 2 роки. Добовий моніторинг артеріального тиску здійснювався з використанням монітора Omron RX- I (Німеччина). Центральна гемоди-

наміка - ехокардіографом Aloka- 780 у В- режимі сканування серця й тетраполярною грудною реографією. Усі хворі були розподілені на 2 рівні групи: перша - хворі які отримували тільки лосартан 100 та друга - лосартан 100 з амлодипіном. Доза амлодипіну становила 5 мг. Ехокардіографічні та реографічні дослідження проводились до призначення вищеназваної терапії та через півроку лікування.

Отримані результати та їх обговорення

За результатами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у всіх обстежених хворих які одержували лосартан та лосартан з амлодипіном), вихідний середньодобовий систолічний тиск (САТ) становило $175,5 \pm 3,2$ і $173,4 \pm 3,3$ мм.рт.ст., середньоденний САТ - $179,3 \pm 4,1$ і $178,5 \pm 3,8$, середньонічний САТ- $168,7 \pm 4,3$ і $169,6 \pm 4,1$ відповідно групам порівняння (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка САТ під впливом лікування лосартаном та в поєднанні із амлодипіном

Показники	Середньодобовий САТ мм.рт.ст.		Середньоденний САТ мм.рт.ст.		Середньонічний САТ мм.рт.ст.	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
лосартан - 100	$175,5 \pm 3,2$	$145,2 \pm 2,3$	$179,3 \pm 4,1$	$143,2 \pm 2,5$	$168,7 \pm 4,3$	$146,4 \pm 3,1$
p		<0,05		<0,05		<0,05
лосартан - 100 + амлодипін	$173,4 \pm 3,3$	$131,4 \pm 3,1$	$178,4 \pm 3,8$	$125,3 \pm 2,7$	$169,6 \pm 4,1$	$133,5 \pm 2,9$
p		<0,05		<0,1		<0,05
P між групами		9,5%		12,5%		7,6%
		<0,05		<0,05		<0,05

Середньодобовий діастолічний тиск (ДАТ) становило - $104,4 \pm 5,2$ і $103,5 \pm 4,9$ мм.рт.ст., середньоденний ДАТ - $95,4 \pm 3,3$ і $96,5 \pm 3,4$, середньонічний ДАТ- $105,6 \pm 3,7$ і $104,5 \pm 3,5$ відповідно групам порівняння. Після лікування лосартаном достовірно знижувались показники систолічного артеріального тиску: середньодобовий (САТ) становило- $145,3 \pm 2,3$ мм.рт.ст., середньоденний САТ- $143,2 \pm 2,5$, середньонічний САТ- $146,4 \pm 3,1$. Після лікування лосартаном -100 в поєднанні з амлодипіном більш виражено знижувалися циркадні показники

систоличного артеріального тиску: середньодобовий (САТ) становило- $131,4 \pm 3,1$ мм.рт.ст.; середньоденний САТ- $125,3 \pm 2,7$ середньонічний САТ- $133,5 \pm 2,9$. Лікування лосартаном -100 достовірно знижувались циркадні показники діастолічного артеріального тиску: середньодобовий (ДАТ) становило - $82,3 \pm 2,2$ мм.рт.ст., середньоденний ДАТ - $80,2 \pm 2,4$, середньонічний ДАТ- $83,4 \pm 2,8$. Лікування лосартаном -100 в поєднанні з амлодипіном більш виражено знижувало циркадні показники діастолічного артеріального тиску: середньодобовий (ДАТ) становило - $71,4 \pm 2,4$ мм.рт.ст., середньоденний ДАТ - $69,2 \pm 2,6$ мм. рт. ст., середньонічний ДАТ- $73,2 \pm 3,1$ мм. рт. ст. (табл.2).

Таблиця 2

Динаміка ДАТ під впливом лікування лосартаном та в поєднанні з амлодипіном

Показники	Середньодобовий ДАТ мм.рт.ст.		Середньоденний ДАТ мм.рт.ст.		Середньонічний ДАТ мм.рт.ст.	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
лосартан - 100	$104,4 \pm 5,2$	$82,3 \pm 2,2$	$95,4 \pm 3,3$	$80,2 \pm 2,4$	$105,6 \pm 3,7$	$83,4 \pm 2,8$
p		<0,05		<0,05		<0,05
лосартан - 100 + амлодипін	$103,5 \pm 4,9$	$71,4 \pm 2,4$	$96,5 \pm 3,4$	$69,2 \pm 2,6$	$104,5 \pm 3,5$	$73,2 \pm 3,1$
p		<0,05		<0,05		<0,05
p між групами		13,2%		13,7%		12,2%
		<0,05		<0,05		<0,05

В динаміці лікування хворих на артеріальну гіпертензію лосартаном -100 позитивно достовірно зменшувались показники кінцево-діастолічного (КДО) з $175,3 \pm 9,4$ мл до $135,3 \pm 5,2$ мл і кінцево-систоличного (КСО) з $90,3 \pm 3,3$ мл до $76,1 \pm 3,5$ мл об'ємів лівого шлуночку. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію лосартаном -100 з амлодипіном більш виражено, чим при лікуванні тільки лосартаном зменшувало показники кінцево-діастолічного (КДО) з $178,4 \pm 9,5$ мл до $105,4 \pm 4,3$ і кінцево-систоличного (КСО) з $93,4 \pm 2,5$ мл до $53,4 \pm 2,8$ об'ємів лівого шлуночку. Фракція викиду (ФВ) суттєво не змінювалась, але мала тенденцію до зменшення при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію лозартаном-100 з $48,5 \% \pm 9,3$ до $43,8 \% \pm 3,2$, а лозартаном - 100 з амлодипіном тенденцію до

збільшення з $47,6 \% \pm 9,4$ до $49,3 \% \pm 2,7$, завдяки більшому зменшенню кінцево-систоличного об'єму лівого шлуночка. Загальний периферичний судинний опір достовірно знижувався при лікуванні лозартаном з $3120 \pm 103,3$ н. с. см⁻⁵ до $2540 \pm 127,5$. Більш значне зменшення периферичного судинного опору відмічалось у хворих які лікувались лозартаном-100 з амлодипіном з $3135 \pm 102,3$ н. с. см⁻⁵ до $2112 \pm 112,7$ (табл.3).

Таблиця 3

Динаміка показників центральної гемодинаміки під впливом лікування лозартаном та в поєднанні з амлодипіном

Показники	КДО мл		КСО мл		ФВ %		ЗПСО н. с. см ⁻⁵	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
лосартан - 100	175,3 ± 9,4	135,3 ± 5,2	90,3 ± 3,3	76,1 ± 3,5	48,5 ± 9,3	43,8 ± 3,2	3120 ± 103,3	2540 ± 127,5
p		<0,05		<0,05		>0,05		<0,05
Лосартан – 100 + амлодипін	178,4 ± 9,5	105,4 ± 4,3	93,4 ± 2,5	53,4 ± 2,8	47,6 ± 9,4	49,3 ± 2,7	3135 ± 102,3	2112 ± 112,7
p		<0,1		<0,05		>0,05		<0,1
p між групами		22,1% <0,05		29,8% <0,05		11,2% >0,05		16,9% <0,05

Визначались показники ремодуляції міокарду та діаметри лівого передсердя та правого шлуночку в діастолу (табл.4).

Таблиця 4

Динаміка показників ремодуляції міокарду під впливом терапії лозартаном та лосартана з амлодипіном

Показники	ЛП(см)		ПШ(см)		МШП(см)		ЗСЛШ(см)	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
Лосартан - 100	4,0 ± 0,10	3,70 ± 0,11	2,57 ± 0,12	2,31 ± 0,11	1,56 ± 0,05	1,35 ± 0,05	1,67 ± 0,1	1,39 ± 0,05
p		7,5 %, <0,05		10,1% <0,05		13,5% <0,05		16,8% <0,05
Лосартан 100 + амлодипін	4,1 ± 0,11	3,41 ± 0,10	2,59 ± 0,06	2,0 ± 0,10	1,57 ± 0,11	1,2 ± 0,1	1,66 ± 0,1	1,30 ± 0,05
p		16,8% <0,05		22,8% <0,05		23,6% <0,05		21,7% <0,05

В динаміці лікування лосартаном визначено зменшення діаметру лівого передсердя на 7,5 %, лосартаном з амлодипіном на 16,8 % ($p < 0,05$). Діаметр правого шлуночку у діастолу зменшувався під впливом лозартана на 10,1% та лозартана з амлодипіном 22,8%. Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки достовірно зменшувалась при лікуванні як лосартаном так і лозартана з амлодипіном (табл.4).

Висновки

1. Лікування хворих на м'яку та середньої тяжкості форми гіпертонічної хвороби блокатором рецепторів ангіотензину лосартаном позитивно впливало на циркадні ритми артеріального тиску. У хворих зменшувались рівні середньодобового, середньоденного та середньонічного артеріальних тисків. Значення середньодобового артеріального тиску зменшувалось в основному за рахунок середньоденного.

2. Лікування хворих на гіпертонічну хворобу лосартаном з амлодипіном спричиняло більш значний позитивний ефект на циркадні ритми артеріального тиску та показники центральної гемодинаміки: вірогідно зменшувались КСО лівого луночка, та ЗПСО. ФВ - підвищувалась. Діастолічні діаметри ЛП та ПШ вірогідно зменшувались під впливом лікування хворих

3. В динаміці довгострокового лікування хворих лосартаном та лосартаном з амлодипіном позитивну динаміку мали показники ремодуляції міокарду - товщина міокарду міжшлуночкової перегородки та задньої стінки лівого шлуночка зменшувались.

4. Хворим на гіпертонічну хворобу м'якої та помірної тяжкості можна рекомендувати довгострокове лікування блокаторами рецепторів ангіотензину та антагоністами кальцію пролонгованої дії в якості не тільки гіпотензивної, а і кардіопротекторної комбінації.

5.Перспективним та планами подальших наших досліджень буде розробка ефективних методів лікування гіпертонічної хвороби.

Література

1. Варламова Т.А. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах / Т.А. Варламова, Г.С. Жуковский, А.В. Капустина [и др.] // Кар-

диология. -1997. - № 9. - Режим доступу : http://www.rmj.ru/articles_2634.htm

2. Шальнова С.А. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации./ С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова, В.В.Константинов В.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2006. - № 4. - С.45-50.

3.Chryasant G.S. Modern status of AR inhibitors in problem of cardio-vascular diseases treatment / G.S.Chryasant, A.Desai //Journal of Human Hypertension. - 2005. - № 3. - P. 1-11.

4.Ganau A., Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J Roman [et al.] //J. Amer. Coll. Cardiology. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.

5.Hansson L. for the STOP-Hypertension Study Group. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity: the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2-Study (STOP-Hypertension-2) / L. Hansson, L.H.Lindholm, T. Ekblom [et al.] //Lancet. - 1999. - Vol. 354. - P. 1751-1756.

6.Julis S. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension / S. Julis, S Majahalme, P. Palatini // Hypertension. - 2001. - Vol. 14, №11. - P. 310-316.

7. Luscher T.F. Endothelial dysfunction: the role and impact of the renin-angiotensin system / T.F. Luscher //Heart. - 2000. - Vol. 84 (Suppl. I). - P. 20-22.

8. Palmien V. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass / V. Palmien, G. de Simone, M.J Roman [et all.] //Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 1032-1040.

9.Roman M.J. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults / M.J. Roman, T.G.Pickering, J.E. Schwartz [et all] //J. Amer. Coll. Cardiology. - 1996. - Vol. 28. - P. 751-756.

Резюме

Сабадаш В.Є., Сисойкіна Т.В., Дядичева Т.О., Ліпатнікова Г.С.
Порівняльна ефективність впливу гіпотензивної терапії лосартаном та лосартаном в сполученні із амлодипіном на циркадні ритми артеріального тиску, центральну гемодинаміку, ремодуляцію міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу.

В роботі подано дослідження циркадних ритмів артеріального тиску, показників центральної гемодинаміки, регресії гіпертрофії міокарду лівого шлуночка у хворих з м'яким та помірним плинном гіпертонічної хвороби під впливом терапії блокатором рецепторів ангіотензину II та його комбінації з амлодипіном.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, циркадні ритми артеріального тиску, центральна гемодинаміка, ремодулювання міокарду, блокатори рецепторів ангіотензину.

Резюме

Сабадаш В.Е., Сысойкина Т.В., Дядичева Т.А., Липатникова А.С.
Сравнительная эффективность гипотензивной терапии лосартаном и его комбинации с амлодипином на циркадные ритмы АД, центральную гемодинамику, ремодуляцию миокарда у больных с гипертонической болезнью.

В работе представлено исследование циркадных ритмов артериального давления, показателей центральной гемодинамики, регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка у больных с мягким и умеренным течением гипертонической болезни под влиянием лечения блокатором рецепторов ангиотензина лосартаном и сочетанием его с амлодипином.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, циркадные ритмы артериального давления, центральная гемодинамика, ремодуляция миокарда, блокаторы рецепторов ангиотензина.

Summary

Sabadash V.Ye., Sisoykina T.V., Dyadicheva T.A., Lipatnikova A.S.
Comparative efficiency of hypotensive therapy by losartan and its combination with amlodipin on circadian rhythms of blood pressure, central hemodynamics, myocardium remodeling of the patients with essential arterial hypertension.

In the article was revealed of the circadian rhythms of blood pressure, the indices of the central hemodynamics, regression of the hypertrophy of the myocardium of the patients with mild and moderate course of primary hypertension under the influence of treatment by angiotensin II receptors blocker losartan and combination of it with amlodipin.

Key words: primary arterial hypertension, circadian rhythm of blood pressure, central hemodynamics, myocardium remodeling, angiotensin receptors blockers.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.Д.Лук'янчук