

Гетерогенність гемокоагуляційних порушень в похилому віці у хворих на гіпертонічну хворобу при комбінованому антигіпертензивному лікуванні

В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, В.С. Потаскалова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Стимульована агрегація тромбоцитів, зазнаючи найбільшого реагування з боку адреналінового індуктора, підтвердила провідну роль нейрогормонального впливу в генезі гіпертонічної хвороби. Тромбогенність плазми у хворих похилого віку свідчить про високу ймовірність тромботичних ускладнень в групі *non-dipper*. Комбінована антигіпертензивна терапія еналаприлом та амлодипіном у людей середнього та похилого віку підвищує їхній антикоагулянтний потенціал.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, комбінована терапія, тромбогенність плазми.

Погіршення демографічної ситуації в більшості країн світу зумовлено неухильним зростанням у популяції захворювання на артеріальну гіпертензію (АГ) і постарінням населення [11]. За статистичним прогнозом ООН, до 2025 року чисельність людей старших за 60 років перевищить 1 млрд чоловік і це – 15% від усього населення планети [10, 20].

Відомо, що на АГ страждають 30–35% дорослого населення індустріально розвинених країн, проте серед осіб похилого віку поширеність її сягає 40–50% [5, 8, 11]. За даними офіційної статистики в Україні на АГ страждає 32,2% дорослого населення країни.

Існуючі наукові дані щодо АГ в осіб похилого віку накопичувались доволі повільно і не завжди мали декларативний характер. Підвищення артеріального тиску (АТ) з віком весь час спонукало до розроблення і проведення клінічних досліджень. Багатоцентрові дослідження EWPHE (1985), STOP Hypertension (1992), STOP-2, MRC (1992), SHEP (1996) із залученням пацієнтів у віці 60 років, більшість з яких були жінки, свідчили, що на фоні антигіпертензивного лікування смертність від усіх причин зменшилася на 30%, від застійної серцевої недостатності – на 20%, від мозкового інсульту – на 33%, від серцевої недостатності – на 40–50% (Rungurajan U., Kochar M.S., 2000). У достроково завершеному дослідженні HYVET (2001) активне лікування АГ у хворих старше 80 років супроводжувалося зниженням загальної та серцево-судинної смертності, числа фатальних інсультів, коронарних подій [21, 23]. Все це знайшло своє відображення в останніх рекомендаціях по провадженню пацієнтів із АГ похилого віку (ACCF/АНА, 2011).

Дискусія щодо цільових рівнів АТ у хворих похилого віку ведеться здавна. Уже понад півстоліття як результат адаптаційної відповіді для підтримання перфузії органів був запропонований за емпіричною формулою (100+вік) належний рівень систолічного АТ (САТ) у людей похилого віку. Погляди відтоді із року в рік кардинально міня-

лись. Проте за даними Framingham Study САТ був визнаний незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень упродовж всього життя.

Пошук щодо значущості АТ з віком балансував між діастолічним і систолічним його рівнем. Нещодавно виявлена позитивна залежність між віком і АТ визначила ведучу роль САТ у формуванні АГ у людей, старших за 50 років, у той час як рівень діастолічного АТ (ДАТ) був пріоритетним у більш молодшій популяції (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1991; FHS, 2002). Поодинокі повідомлення свідчать, що після 70 років діастолічна гіпертензія поширена менше ніж у 10% всіх хворих на АГ. Як доповнення, в осіб похилого віку зв'язок між ДАТ і кардіоваскулярним ризиком є бімодальним, однаковим, як при його підвищенні більше 90 мм рт.ст., так і при – зниженні біля 70 мм рт.ст. І в результаті за будь-якого підвищеного рівня САТ і зниженого ДАТ збільшується кардіоваскулярний ризик (ACCF/АНА, 2011).

З віком поступове підвищення САТ пов'язано зі збільшенням жорсткості аорти, частково зі збільшенням колагену і зменшенням еластичних фібрил та формуванням ізольованої систолічної гіпертензії [3, 9]. Так, доведено, що під час формування ізольованої АГ зростання пульсового АТ (ПАТ) більше 60 мм рт.ст. є несприятливим у розвитку цереброваскулярних подій [8]. Пульсовий АТ в осіб похилого віку виявився сильнішим фактором ризику за рівень САТ і ДАТ або значення середнього АТ.

Нещодавно з урахуванням вікових особливостей всі три показники були визнані порівнюваними предикторами у віці 50–59 років як перехідного періоду; а у віці 60–79 років ДАТ, негативно впливаючи на кардіоваскулярний ризик, підніс роль ПАТ прогностично вище за рівень САТ (ACCF/АНА, 2011).

Звісно, що АГ в осіб похилого віку носить об'ємозалежний характер, а гіпоренінова її форма краще відповідає на лікування діуретиками, антагоністами кальцію (Оновлені рекомендації ESC, 2009; NICE, 2011). Ізольована АГ та АГ, ініційована НПЗП, які нерідко застосовують в осіб похилого віку через наявність коморбідних станів, а також псевдогіпертензія характерні для клініки підвищеного АТ в осіб похилого віку. Постпрандіальна і ортостатична гіпотензія, нерідко обтяжуючи перебіг АГ в осіб похилого віку, вимагає особливого лікувального підходу, зокрема застосування половинних, а то й у 3 рази менших доз антигіпертензивних препаратів [1, 11].

Взаємозв'язок недостатнього зниження АТ й розвитку ускладнень чітко продемонстрований для літніх хворих, зокрема із цукровим діабетом, у яких порушення двофаз-

ного ритму АТ свідчать про дисфункцію автономної нервової системи [17]. У дослідженні Syst-Eur кожні 10% збільшення відношення рівня нічного до денного АТ супроводжувалися збільшенням ризику розвитку всіх кінцевих точок на 41% [19]. За даними низки авторів, у хворих на ЦД типу 2 відносний ризик смерті при наявності інвертованого добового ритму АТ більш ніж у 20 разів вищий, ніж у пацієнтів групи *dipper*. Результати Охасамського дослідження показали, що недостатнє нічне зниження АТ й нічну гіпертонію асоціюють зі збільшенням ризику смерті незалежно від рівня середньодобового АТ, через що вивчення добових профілів АТ у людей з АГ різних вікових категорій з огляду на високий ризик тромботичних ускладнень є вельми актуальним.

Незаперечним у покращанні прогнозу в хворих на АГ є зниження підвищеного АТ і досягнення його цільового рівня [4, 9]. Проте сучасна антигіпертензивна стратегія передбачає не лише нормалізацію АТ, а перш за все, попередження життєво загрозливих тромботичних ускладнень, які нерідко обтяжують її перебіг. Здавна відомо, що ускладнення гіпертонічної хвороби (ГХ) здебільшого пов'язані з порушеннями у системі згортання крові [2], а з віком зростає ступінь абсолютного ризику серцево-судинних подій [10]. Ось чому сьогодні велику увагу приділяють більш детальному вивченню механізмів тромбоутворення, як складової ускладнень ГХ через призму гемостазіологічних зрушень.

З огляду на те, що ефективність різних антигіпертензивних препаратів зумовлена не лише зниженням АТ, але також зменшенням ризику тромбозу, який досить високий у хворих на ГХ, виявлення змін з боку тромбоцитарно-плазмового гемостазу під впливом антагоністів кальцію (АК) та ІАПФ як найбільш преферентних препаратів у лікуванні АГ в осіб похилого віку є актуальним. Незважаючи на доведений в дослідженнях ASCOT, ACCOMPLISH високий антигіпертензивний ефект такої комбінації натепер недостатньо повідомлень щодо їхнього сумарного впливу на тромбоцитарно-плазмовий гемостаз [22].

Встановлений антитромбоцитарний ефект АК пояснюється блокуванням надходження кальцію в тромбоцити, пригнічення АДФ і колагеніндукованої агрегації. Зокрема, амлодипін опосередковано через покращання гемодинаміки впливає на тромбоцити, навіть за відсутності прямої дезагрегуювальної дії. У той же час Spencer С. [15] не знайшов значних відмінностей у гемореологічних параметрах і тромбоцитарній функції протягом шестимісячного застосування двох порівнюваних комбінацій (амлодипін і периндоприл щодо атенололу і тіазидового діуретика). Разом з тим, Mizuno Y.I. і співавтори [18] вважають, що така комбінація АК з одночасною блокадою ренін-ангіотензинової системи значно зменшує число індикаторів серцево-судинних подій, знижуючи ПАТ і систолічний тиск в аорті. Доведено, що у людей похилого віку з ізольованою систолічною гіпертензією рівень густини крові зростає, а рівні САТ і ПАТ є важливими детермінантами кровотоку.

Поодинокі роботи присвячені вивченню фібринолітичної активності крові під впливом антигіпертензивних препаратів. І досі залишається суперечливим вплив на фібриноліз діуретиків і β-блокаторів. Позитивний фібринолітичний ефект відзначений у АК й ІАПФ супроводжується активацією фібринолізу. Це зумовлено інгібіцією з-меншенням PAI-1 через вплив ІАПФ і збільшенням t-PA через прямий вплив АК на ендотелій судин [14, 16]. Якщо ефект ІАПФ на фібриноліз певною мірою розкритий (пов'язаний з інгібіцією ангіотензину (АТ II), що стимулює експресію PAI-1; інгібіцією деградації брадикініна, потенційного сти-

мулятора продукції t-PA; покращанням чутливості до інсуліну), то механізми впливу АК на t-PA ще до кінця не розкриті і продовжують вивчатись. Ураховуючи, що у прогресуванні ГХ відіграє роль не стільки рівень АТ, скільки висока ймовірність тромботичних ускладнень, вивчення впливу АК та ІАПФ на різні ланки системи плазмового і тромбоцитарного гемостазу у хворих на ГХ, особливо похилого віку, є важливим.

Недостатньо вивчені у хворих на ГХ є регуляторні механізми ініціації тромбоутворення і участі системи тромбоцитарно-плазмового гемостазу, особливо в осіб похилого віку, поряд з оцінкою добових ритмів АТ спонукали нас не лише до вивчення плазмово-тромбоцитарного гемостазу, але й підбору антигіпертензивних препаратів з ймовірним позитивним впливом на агрегацію тромбоцитів і підвищення антикоагулянтного і фібринолітичного потенціалу плазми крові.

Мета дослідження: комплексне вивчення, порівняльне оцінювання стану та динаміки параметрів згортання крові у хворих на ГХ II стадії із урахуванням добового ритму АТ на фоні комбінованого антигіпертензивного лікування еналаприлом та амлодипіном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 220 хворих на ГХ II стадії, серед яких 127 пацієнтів середнього (45–59 років) віку і 93 хворих похилого (60–74 роки) віку, які знаходились на стаціонарному двотижневому лікуванні у профільних відділеннях клінічних баз кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця протягом 2004–2009 років. Контрольну групу склали по 15 хворих для кожної з обстежених груп, співставних з основними за віком та статтю. До контрольної групи були залучені хворі без АГ, які знаходились на стаціонарному лікуванні.

Усього було обстежено 82 чоловіка та 45 жінок середнього віку і 33 чоловіка та 60 жінок похилого віку, що відповідно склало 64,6% та 35,4% у середньому віці і 35,5% та 64,5% у похилому віці. Діагноз та стадію ГХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензій (2007).

Лікування ГХ проводилося протягом 14 діб на фоні базисної терапії. Використовували препарат еналаприл у дозі 10 мг двічі на добу під час приймання їжі та амлодипін у дозі 5 мг і їхню комбінацію. Базисне лікування включало гіпотіазид у дозі 12,5 мг на добу зранку. Ефективність застосованих препаратів та їхньої комбінації визначали за динамікою основних показників ДМАТ на фоні динамічного оцінювання показників тромбоцитарно-плазмового гемостазу.

Серед інструментальних та лабораторних гемостазіологічних методів дослідження використовували: добовий моніторинг показників АТ (ДМАТ). Показники ДМАТ визначали за допомогою портативного реєстратора АВРМ-04 (фірма «Meditech», Угорщина) відповідно до стандартного протоколу. Крім того, у групах обстежених середнього і похилого віку виділяли 2 групи добового профілю АТ: *dipper* – при достатньому зниженні АТ вночі (ДІ – 10–20%); *non-dipper* – при недостатньому зниженні АТ в нічний час (ДІ – 0–10%). Показники ДМАТ визначали у хворих до і після двотижневого лікування. Дані порівнювали з показниками осіб відповідних контрольних груп.

З метою оцінювання тромбоцитарного гемостазу визначали показники агрегаційної активності тромбоцитів. Агрегаційну активність тромбоцитів визначали кількісним методом за Борном на агрегометрі SOLAR AP-

2110 (фірма «СОЛАР», Білорусь). Також визначали стан спонтанної й індукованої агрегації тромбоцитів. У якості індуктора агрегації були застосовані АДФ (фірми «Ренам») у кінцевій концентрації 1×10^{-5} ммоль/л та адреналін у кінцевій концентрації 1 мкг/мл. Обчислювали наступні параметри агрегації: ступінь спонтанної та індукованої агрегації (%); швидкість агрегації (ША, %/хв); час максимальної агрегації (ЧМА, хв). Для оцінювання стану плазмового гемостазу визначали показники плазмового гемостазу: фібриноген (ФГ) за клотинговим методом на гемокоагулометрі Amelung. Використовувались реагенти фірми «Human», Німеччина; антитромбін III (АТ III) за оптичним методом за допомогою фільтрофотометра Humalyzer Junior фірми Human GmbH, Germany. Фібринолітичну активність плазми визначали за методом Ковальського як час еуглобулінового лізису фібринового згустку в бідній тромбоцитами плазмі.

Результати обстежень обробляли методами варіаційної статистики шляхом визначення для кожного варіаційного ряду середньої арифметичної величини «М» та середнього квадратичного відхилення «σ» із використанням 95% ДІ. Статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета програми Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

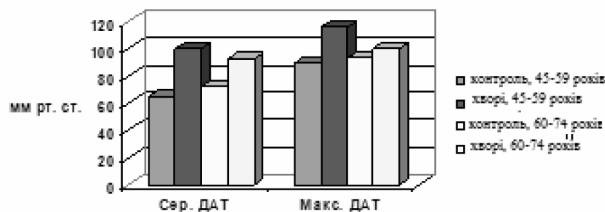
Під час порівняння показників ДМАТ у хворих обстежених груп виявлено, що у пацієнтів із ГХ похилого віку відзначали менший середньодобовий та максимальний ДАТ відповідно на 7,4% ($p < 0,05$) і 13,1% ($p < 0,05$) порівняно із хворими середнього віку. Максимальний ДАТ у пацієнтів середнього віку був вищим на 29,3% і склав $115,61 \pm 20,96$ мм рт.ст. (95% ДІ 121,05–110,17), а ДІ САТ та ДАТ нижчий у 19% хворих на 10,7% і становив $9,6 \pm 7,44$ (95% ДІ 11,53–7,67) і у 18% хворих на 17,8% і дорівнював $13,84 \pm 8,06$ (95% ДІ 15,93–11,75) відповідно.

Установлено, що із збільшенням віку зменшується ДАТ при стабільно підвищеному САТ, що узгоджується з даними літератури [10, 12, 13], і це слід враховувати під час призначення антигіпертензивного лікування для уникнення гіперперфузії життєво важливих органів. Виявлені особливості параметрів ДМАТ вкотре підтверджують ізолюваний характер ГХ і її поширеність в осіб похилого віку.

Аналізуючи ДМАТ хворих середнього та похилого віку за різними добовими профілями АТ, за більшістю показників не встановлено достовірної відмінності між групами *dirreg* та *non-dirreg*. Проте, аналізуючи показники ДМАТ пацієнтів середнього та похилого віку, нами виявлено, що в групі недостатнього зниження нічного АТ середній АТ у хворих похилого віку нижчий (відповідно $124 \pm 6,81$ мм рт.ст. проти $110,5 \pm 12,03$ мм рт.ст.) на 11,2% ($p < 0,05$).

Ураховуючи приналежність до групи *non-dirreg*, ДІ в групі пацієнтів похилого віку був достовірно вищим (на 47%) і склав $5,74 \pm 3,71$ порівняно з групою пацієнтів середнього віку ($3,04 \pm 0,5$; $p < 0,05$). За відсутності істотних змін більшості показників ДМАТ у хворих середнього та похилого віку групи *dirreg* лише середня частота серцевих скорочень у хворих похилого віку була меншою на 8,6% ($p < 0,05$) і становила $60,75 \pm 7,45$ уд/хв проти $66,47 \pm 7,28$ уд/хв (мал. 1).

Добовий профіль АТ у хворих на ГХ II стадії середнього віку характеризувався співвідношенням типів *dirreg* і *non-dirreg* 52,4% і 47,6%. У хворих на ГХ похилого віку ці співвідношення були 46,7% і 53,3%. Це свідчить про переважання в структурі добового ритму АТ хворих похилого



Мал. 1. Вихідні показники ДМАТ у хворих на ГХ II стадії різних вікових категорій

віку групи *non-dirreg* порівняно з хворими середнього віку.

Таким чином, при порівнянні показників ДМАТ у хворих середнього і похилого віку групи *non-dirreg* слід підкреслити, що між двома групами спостерігали зміни АТ, зокрема, у хворих старшого віку знижується АТ, а саме – середній рівень, на 11,1% ($p < 0,05$) достовірно до хворих середнього віку.

Аналізуючи показники спонтанної агрегації тромбоцитів, було встановлено неоднорідність процесів агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ середнього віку та похилого віку відносно обстежених груп контролю. А при порівнянні спонтанної агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих середнього і похилого віку звертало на себе увагу те, що показник спонтанної агрегації (СА) у хворих похилого віку достовірно перевищував аналогічний показник у пацієнтів середнього віку на 25,4% ($p < 0,05$) (відповідно $3,21 \pm 1,65\%$ відносно $2,56 \pm 1,71\%$). Також відзначали підвищення ША за умов спонтанної агрегації тромбоцитів на 31% ($p < 0,05$), яке у пацієнтів похилого віку склало $2,19 \pm 1,69\%/хв$ проти $1,51 \pm 1,23\%/хв$. Було виявлено прискорення агрегаційного процесу у хворих похилого віку в середньому на 45% ($p < 0,05$) порівняно з хворими середнього віку. Це свідчило, що у хворих похилого віку відбувається достовірне збільшення агрегаційної активності тромбоцитів порівняно з хворими середнього віку.

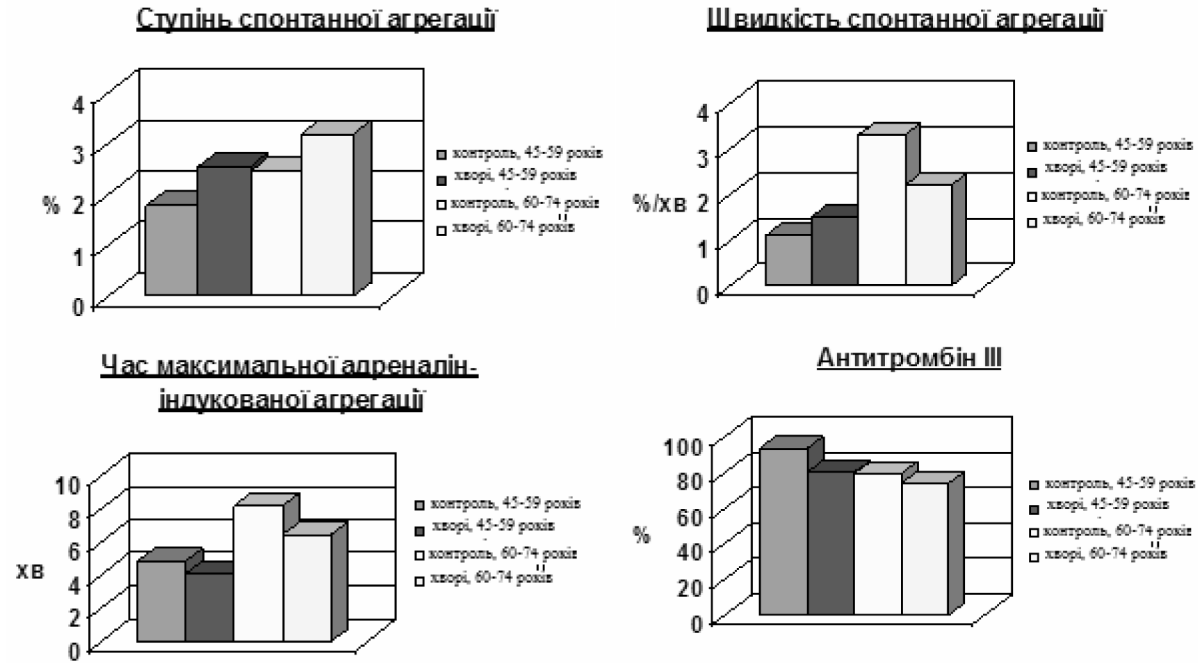
Під час аналізу індукованої агрегації тромбоцитів у хворих середнього віку відбувалось помірне підвищення тромбогенного потенціалу за показниками спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів за винятком адреналін-індукованої агрегації.

Аналізуючи індуковану агрегацію тромбоцитів у людей похилого віку, було встановлено достовірне збільшення АДФ-індукованої агрегаційної активності за показником СА у 78% ($p < 0,001$) хворих на 61,2% ($p < 0,05$) порівняно з контролем. У той час, як міжгрупова відмінність достовірною була за показником ЧМА при адреналін-індукованій агрегації. Так, у хворих похилого віку ЧМА становив $6,44 \pm 2,92$ хв, що на 36,6% ($p < 0,001$) вище за показники хворих середнього віку ($4,08 \pm 2,04$ хв).

У 12% хворих похилого віку ЧМА, індукований АДФ, перевищував на 18% і становив $5,04 \pm 2,4$ хв проти $4,27 \pm 2,14$ хв у пацієнтів середнього віку.

Під час стимуляції агрегаційного процесу адреналіном було встановлено достовірне збільшення ЧМА на 55,9% ($p < 0,001$) у хворих похилого віку відносно хворих середнього віку на фоні тенденції до збільшення агрегаційної активності за показником СА на 22,6% та прискорення ША на 28,3%.

Таким чином, у хворих на ГХ II стадії встановлені вікові відмінності збільшення тромбоцитарної активності, що найбільш виражено проявляється під час стимуляції адреналіном у пацієнтів похилого віку. Отже, істотні зміни з боку адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів підтвер-



Мал. 2. Вихідний стан тромбоцитарно-плазматичного гемостазу у хворих на ГХ II стадії похилого і середнього віку

джують домінуючу роль нейрогормонального впливу в формуванні та прогресуванні ГХ в осіб похилого віку.

У показників плазматичного гемостазу у хворих на ГХ середнього віку виявлена спрямованість у бік підвищення тромбогенного потенціалу крові. Відзначали достовірне зниження вмісту АТ III на 14,5% ($p < 0,05$) у 72% хворих середнього віку за даними альтернативного варіювання, що свідчило про зниження антикоагулянтного потенціалу на фоні достовірного збільшення у плазмі крові фібриногена.

Схожі дані спостерігали під час аналізу плазматичного гемостазу хворих похилого віку. Так, АТ III достовірно знижувався у 48% хворих похилого віку на 7% відносно обстежених груп контролю на фоні пригніченого фібринолізу, який у 64% пацієнтів проявлявся подовженням часу еуглобулінового лізису. Це узгоджується з даними літератури, оскільки відомо, що в міру прогресування ГХ зростає гіперкоагуляція крові за рахунок зниження її антикоагулянтної активності та депресії фібринолізу [6, 7].

Така виявлена тромбогенність плазми крові при дослідженні плазматичного і тромбоцитарного гемостазу в осіб похилого віку свідчить про високу ймовірність розвитку тромботичних ускладнень у цієї категорії хворих.

Отже, у хворих на ГХ II стадії похилого віку виявляють збільшення тромбоцитарної активності крові порівняно з хворими середнього віку, особливо це виражено під час індукції тромбоцитів адреналіном. Під час порівняння спонтанної агрегаційної здатності тромбоцитів у хворих середнього і похилого віку звертало на себе увагу те, що показник ступеня СА у хворих похилого віку достовірно перевищував аналогічний у хворих середнього віку на 25,4% ($p < 0,05$) (мал. 2). Було виявлено прискорення агрегаційного процесу у хворих похилого віку на 45% ($p < 0,05$) порівняно з хворими середнього віку. Це свідчило, що у хворих похилого віку відбувається достовірне збільшення агрегаційної активності тромбоцитів порівняно з хворими середнього віку.

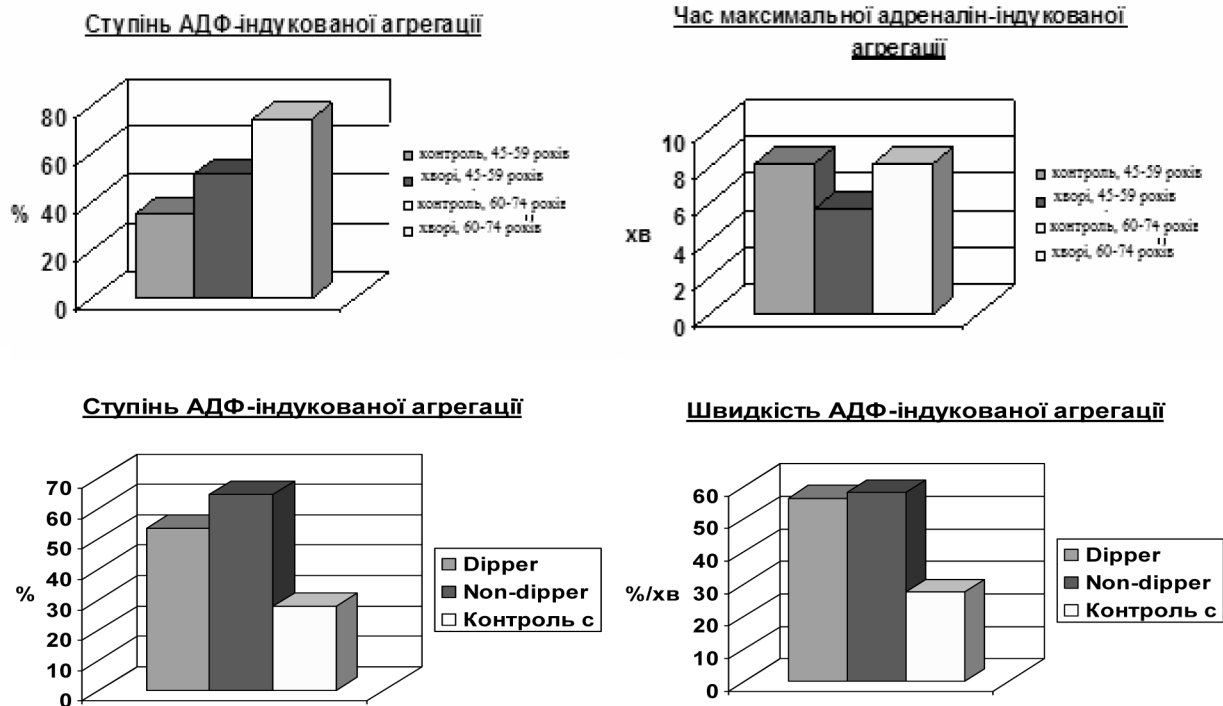
Під час стимуляції агрегаційного процесу адреналіном було встановлено його достовірне уповільнення за показ-

ником ЧМА на 55,9% ($p < 0,001$) у хворих похилого віку щодо хворих середнього віку на фоні тенденції до збільшення агрегаційної активності за показником ступеня СА.

У хворих похилого віку виявлено збільшення агрегаційної активності тромбоцитів на фоні депресії фібринолізу та пригнічення антикоагулянтної ланки, зокрема АТ III, порівняно з даними, отриманими у хворих середнього віку.

Цікавим, на наш погляд, було з'ясування особливості стану показників агрегації тромбоцитів залежно від добового ритму АТ (групи *dipper* та *non-dipper*). У більшості хворих похилого віку обох груп виявлені зміни тромбоцитарного гемостазу у бік підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Однак більш суттєві зміни виявлені у хворих групи *non-dipper*. Це проявлялося достовірним збільшенням СА тромбоцитів, з АДФ-індуктором на 45,2% ($p < 0,05$) у групі *non-dipper* порівняно з групою *dipper* (мал. 3). Схожі зміни відзначали в цій же групі за показником ЧМА під час стимуляції адреналіном (на 43,4% ($p < 0,001$), що свідчило про активацію у цих хворих тромбоцитарного гемостазу. Інші показники індукованої агрегації (ЧМА і ША, визначена за допомогою індукторів з АДФ і адреналіном) суттєво не відрізнялись в обох групах пацієнтів.

Таким чином, у хворих на ГХ II стадії відбувається збільшення тромбоцитарної активності з віком, що найбільш виражено проявляється під час стимуляції АДФ в групі *non-dipper* порівняно з групою *dipper*. Крім того, у хворих старшої вікової групи найбільш суттєві зміни визначають при спонтанній та адреналін-індукованій агрегації порівняно з хворими середнього віку. У хворих середнього віку було виявлено достовірне збільшення агрегаційної активності, як у групі *dipper*, так і *non-dipper* за рахунок показників СА та ША. У групі *dipper* СА, визначена за АДФ, була в 1,9 разу, а у групі *non-dipper* у 2,3 разу більша за нормативні показники. Тобто, при порівнянні хворих груп *dipper* та *non-dipper* визначали збільшення СА при АДФ-індукованій агрегації у групі *non-dipper* на 20,9% ($p < 0,05$) порівняно з групою *dipper*. Разом з тим



Мал. 3. Вихідний стан тромбоцитарного гемостазу залежно від добового ритму АТ у хворих на ГХ II стадії

відбувалося прискорення ША на 3,1% ($p < 0,05$) у пацієнтів групи non-dipper по відношенню до відповідної групи dipper.

Під час порівняння показників плазмового гемостазу у хворих середнього і похилого віку величина АТ III в осіб середнього віку на 7% перевищувала аналогічний показник в осіб похилого віку. У хворих похилого віку, навпаки, відзначали пригнічення фібринолітичної та антикоагулянтної активності.

Важливо було з'ясувати прояви плазмового гемостазу залежно від добового ритму АТ. У хворих середнього віку групи dipper було виявлене достовірне уповільнення показника активності фібринолізу порівняно з контрольною групою. Встановлено достовірне зниження рівня ФГ та АТ III у групі non-dipper порівняно з контролем. У хворих похилого віку було виявлено достовірне зниження рівня ФГ у групі dipper та підвищення у групі non-dipper відносно контролю. Рівень АТ III достовірно знижувався у групі non-dipper порівняно з нормативними показниками.

Монотерапія еналаприлом у хворих обстежуваних груп не супроводжувалась активним антигіпертензивним ефектом.

Монотерапія у людей середнього віку як еналаприлом, так і амлодипіном не впливала на показники спонтанного та індукованого тромбоцитарного гемостазу. У людей похилого віку під час застосування монотерапії еналаприлом найбільш показовою виявилася ША при АДФ-індукованій агрегації тромбоцитів, яка уповільнювалась на 5,3 ($p < 0,05$) (з $53,8 \pm 10,69\%$ /хв до $50,98 \pm 39,71\%$ /хв).

Під час монотерапії амлодипіном у пацієнтів обох груп відзначали помірний гіпотензивний ефект за рахунок зниження середнього САТ у середньому на 8,9% ($p < 0,05$). Вивчаючи спонтанну агрегацію тромбоцитів, у хворих похилого віку було встановлено збільшення ЧМА, індукованого адреналіном, у 2,8 разу ($p < 0,05$) (з $3,29 \pm 0,86$ хв до $9,3 \pm 0,42$ хв).

Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії еналаприлом і амлодипіном у середньотерапевтичних дозах

справляє більш виражений антигіпертензивний ефект порівняно з монотерапією. Комбінація еналаприлу і амлодипіну у хворих похилого віку знижувала середньодобовий ДАТ на 20,3% у 7% пацієнтів (з $92,5 \pm 1,29$ мм рт.ст. до $73,69 \pm 6,77$ мм рт.ст.; $p < 0,05$). Натомість у хворих середнього віку відзначено зниження середньодобового та максимального САТ на 18,1% ($p < 0,001$) і 7,8% ($p < 0,05$) відповідно та ДАТ – на 23,2% ($p < 0,001$) та 11,3% ($p < 0,05$) відповідно до досягнень цільових рівнів ДАТ у 20% хворих.

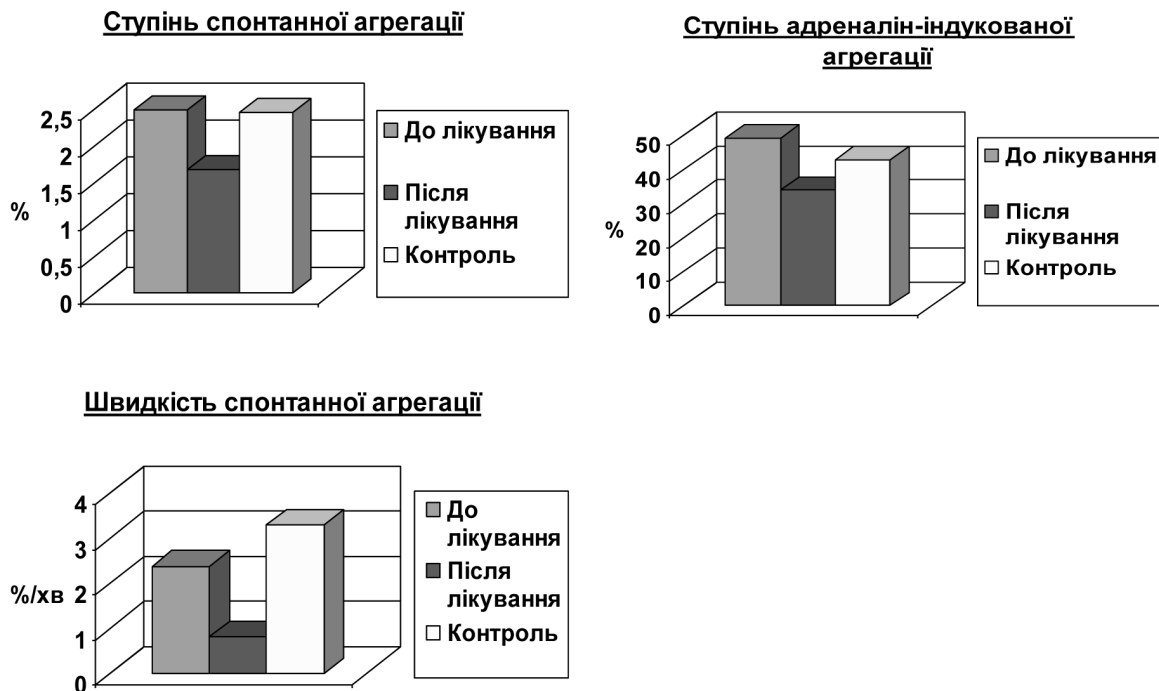
На фоні комбінованої терапії у людей середнього віку СА зменшувалась на 8,6% ($p < 0,05$) (з $2,56 \pm 1,71\%$ до $2,34 \pm 1,05\%$). У цієї вікової категорії СА, індукована АДФ, зменшувалась на 18,3% ($p < 0,01$) (з $57,19 \pm 31,05\%$ до $46,71 \pm 16,54\%$). Таким чином, більшою мірою зменшувалась СА при АДФ-індукованій агрегації по відношенню до спонтанної агрегації тромбоцитів в 2,1 разу.

На фоні комбінованого антигіпертензивного лікування еналаприлом і амлодипіном зростання АТ III у людей середнього та похилого віку відповідно на 9,1% ($p < 0,05$) та 14,1% ($p < 0,01$) є свідченням підвищення антикоагулянтного потенціалу.

Цікавим, з урахуванням профілю АТ, виявилось те, що у людей похилого віку комбінована терапія призводила як до змін спонтанної, так й індукованої агрегації тромбоцитів. Найбільш інформативною в обох випадках виявилася СА.

Відповідно до добових профілів АТ у групі dipper у хворих середнього віку, які отримували комбіновану терапію, відзначали різноспрямовані зміни СА як при спонтанній, так і при адреналін-індукованій агрегації. У першому випадку СА достовірно зменшувалась на 28% – з $2,5 \pm 0,94\%$ до $1,8 \pm 0,91\%$. Натомість при адреналін-індукованій агрегації СА достовірно зростала на 22,9% – з $31,11 \pm 16,5\%$ до $38,24 \pm 23,26\%$.

У групі середнього віку з недостатнім нічним зниженням АТ (група non-dipper) вірогідних змін з боку спонтанної агрегації тромбоцитів на фоні комбінованого лікування



Мал. 4. Зміни показників тромбоцитарного гемостазу в динаміці комбінованого лікування хворих похилого віку залежно від добового ритму АТ

ня не було, в той час як СА при АДФ-індукованій агрегації зменшувалась на 29,9% ($p < 0,05$) (з $64,47 \pm 33,49\%$ до $45,21 \pm 19,08\%$).

У групі *dirrer* похилого віку СА при спонтанній агрегації тромбоцитів зменшилась в 1,5 разу ($p < 0,05$) (з $2,48 \pm 0,70\%$ до $1,67 \pm 0,59\%$). При адреналін-індукованій агрегації тромбоцитів, як і при спонтанній агрегації тромбоцитів, СА зменшилась на 44,8% ($p < 0,05$) – з $49,08 \pm 16,91\%$ до $33,9 \pm 15,9\%$ (мал. 4).

У групі *non-dirrer* похилого віку, які отримували комбіновану терапію, інформативним виявилась ША, яка зменшилась на 65,5% (з $2,38 \pm 1,24\%$ за 1 хв до $0,82 \pm 0,61\%$ за 1 хв; ($p < 0,05$)). У групі *non-dirrer* спонтанна агрегація тромбоцитів змін не зазнала, в той час як СА при АДФ-індукованій агрегації зменшувалась на 29,9% ($p < 0,05$).

При агрегації тромбоцитів з різними індукторами у цієї категорії хворих на фоні проведеного комбінованого лікування показники не змінювались.

Аналізуючи плазмовий гемостаз, найбільш інформативним як у людей середнього, так і похилого віку, виявилось, що АТ III достовірно зростає під час лікування (відповідно на 9,1% та 14,1%). АТ III змінювався також у пацієнтів середнього та похилого віку при різних добових профілях: у групі *dirrer* зменшувалося в середньому відповідно на 10,6% та 14,2% ($p < 0,05$), а у групі *non-dirrer* – на 1,4% та 13,5% ($p < 0,05$) відповідно.

Таким чином, усе це підтверджує у хворих похилого віку групи *non-dirrer* зменшення тромбогенного потенціалу на фоні комбінованого антигіпертензивного лікування еналаприлом і амлодипіном.

ВИСНОВКИ

Під час проведення дослідження нами встановлено вікові відмінності тромбоцитарного гемостазу у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії і гетерогенність цих змін. Стимульована агрегація тромбоцитів, зазначаючи найбільшого реагування з боку адреналінового

індуктора, підтвердила провідну роль нейрогормонального впливу в генезі ГХ в осіб похилого віку. Виявлена тромбогенність плазми крові під час дослідження плазмового і тромбоцитарного гемостазу в осіб похилого віку свідчила про високу ймовірність розвитку тромбоцичних ускладнень у цієї категорії хворих. Істотних змін з урахуванням добового профілю артеріального тиску (АТ) зазнавав тромбоцитарний гемостаз, підтверджуючи більш високу агрегаційну здатність у хворих на ГХ II стадії в групі *non-dirrer*. У людей середнього віку монотерапія як еналаприлом, так і амлодипіном не впливала на показники спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів. Натомість у людей похилого віку при застосуванні монотерапії еналаприлом найбільш показовим є швидкість агрегації (ША) під час використання АДФ-індуктора з вірогідним її уповільненням; проте на фоні застосування амлодипіну вірогідно збільшується час максимальної агрегації, індукований адреналіном. На фоні комбінованого антигіпертензивного лікування еналаприлом і амлодипіном зростає анти тромбін у людей середнього та похилого віку є свідченням підвищення антикоагулянтного потенціалу. Гетерогенність змін з боку тромбоцитарного гемостазу простежувалась і за різних добових профілей АТ на фоні комбінованого антигіпертензивного лікування. Так, у хворих середнього віку групи *dirrer* ступінь спонтанної агрегації має різноспрямовані зміни, як при спонтанній, так і при індукованій агрегації тромбоцитів, відповідно із однаковим достовірним як її зменшенням, так і збільшенням. У той час, як СА при АДФ-індукованій агрегації достовірно зменшувалась, у групі *non-dirrer* спонтанна агрегація тромбоцитів змін не зазнавала. У людей похилого віку групи *non-dirrer* ША достовірно зменшувалась, але при агрегації тромбоцитів із різними індукторами показники не змінювались, що підтверджує високий тромбогенний потенціал у людей похилого віку із ГХ цієї групи.

Гетерогенность гемокоагуляционных нарушений в пожилом возрасте у больных с гипертонической болезнью при комбинированной антигипертензивном лечении
В.З. Нетяженко, Т.И. Мальчевская, В.С. Потаскалова

Heterogeneity hemocoagulation disorders in the elderly patients with essential hypertension and antihypertensive treatment combined
V.Z. Netyazhenko, T.I. Malchevskaya, V.S. Potaskalova

Стимулируемая адреналином агрегация тромбоцитов подтвердила ведущую роль нейрогормонального воздействия в генезе гипертонической болезни. Тромбогенность плазмы у больных пожилого возраста указывает на высокую вероятность тромботических осложнений в группе non-dipper. Комбинированная антигипертензивная терапия эналаприлом и амлодипином у людей среднего и пожилого возраста повышает их антикоагулянтный потенциал.
Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, тромбогенность плазмы.

The main of epinephrine as a platelet inducer confirm the role of neurohormonal influences in pathogenesis of arterial hypertension. In non-dipper old patients the thrombotic plasma potential is higher. The combined antihypertensive therapy with enalapril and amlodipine increased the total anticoagulative potential in middle-age and old patients.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, thrombotic plasma potential.

Сведения об авторах

Нетяженко Василий Захарович – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62.

Мальчевская Татьяна Иосифовна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62.

Потаскалова Виктория Сергеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Асанов Э.О. Проблемы применения НПВП в пожилом возрасте / Э.О. Асанов // Мистецтво лікування. – 2006. – № 3 (29). – С. 27.
- Грицюк А.И. Практическая гемостазиология / А.И. Грицюк, Е.Н. Амосова, И.А. Грицюк – К.: Здоров'я, 1994. – 256 с.
- Долженко М.Н. Особенности диагностики, клинического течения и лечения изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых людей / М.Н. Долженко // Внутрішня медицина. – 2008. – № 4 (10). – С. 32–39.
- Значения добового моніторингування артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко [та ін.]. К., 2001. – 27 с.
- Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз (аналітично-статистичний посібник) / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький – К., 2008. – С. 66–79.
- Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста / В.Ю. Лишневецкая, О.В. Кокрушко, Л.А. Бодрецкая. – Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 1 (8). – С. 42–51.
- Коркушко О.В. Система свертывания крови при старении / О.В. Коркушко, А.Н. Коваленко – К.: Здоровье, 1988. – 216 с.
- Радченко Г.Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 54–62.
- Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є.П. Свищенко, А.Е. Багрій, Л.М. Єна [та ін.]. – [4-е вид.]. – К.: ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», 2008. – 55 с.
- Репин А.Н. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных / А.Н. Репин, Т.Н. Сергиенко, Р.С. Карпов // Системные гипертензии. – 2007. – № 2. – С. 54–61.
- Свищенко Е.П. Артериальная гипертензия в пожилом возрасте / Е.П. Свищенко, Л.А. Мищенко // Мистецтво лікування. – 2006. – № 1 (27). – С. 21–23.
- Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь: вторичные гипертензии / Е.П. Свищенко, В.Н. Коваленко. – К.: Либідь, 2002. – 504 с.
- Свищенко Е.П. Эссенциальная артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная, О.П. Борткевич // Український медичний часопис. – 2008. – № 2 (64). – С. 5–34.
- Effect of telmisartan addition to amlodipine on ankle edema development in treating hypertensive patients // Fogari R., Zoppi A., Maffioli P. // Expert Opin Pharmacother. – 2011. – № 12 (16). – P. 2441–2448.
- Effects of «newer» and «older» antihypertensive drugs on hemorheological, platelet, and endothelial factors. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // C.G. Spencer, D.C. Felmeden, A.D. Blann et al. // J Hypertens. – 2007. – № 20 (6). – P. 699–704.
- Fogari R. Antihypertensive Drugs and fibrinolytic function / R. Fogari, A. Zoppi // Am J Hypertens. – 2006. – Vol. 19. – P. 1293–1299.
- Impact of body mass index and waist circumference on the long-term risk of diabetes mellitus, hypertension, and cardiac organ damage / M. Bombelli, R. Facchetti, R. Sega et al. Mancia // G. Hypertension. – 2011. – № 58 (6). – P. 1029–1035.
- Mizuno Y. Effects of calcium channel and renin-angiotensin system blockade on intravascular and neurohormonal mechanisms of hypertensive vascular disease // Y. Mizuno, R.F. Jacob, R.P. Mason // Am J Hypertens. – 2008. – № 21 (10). – P. 1076–1085.
- Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study / D. Sander, C. Kukla, J. Klingelhüfer et al. // Circulation. – 2000. – № 102 (13). – P. 1536–1541.
- Rungurajan U. Hypertension in women / U. Rungurajan, M.S. Kochar // WMJ. – 2000. – № 99 (3). – P. 65–70.
- Scholze J. Isolated systolic hypertension / J. Scholze // MMW Fortschr Med. – 2009. – № 151 (37) – P. 40–41.
- Stoker M. Effect of scatter factor on motility of epithelial cells and fibroblasts / M. Stoker // J Cell Physiol. – 1989. – № 139 (3). – P. 565–569.
- Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher et al. // N. Engl. J Med. – 2008. – P. 358.

Статья поступила в редакцию 20.06.2013