

УДК 616.12-008.331.1-06:616.12-008.46-085.221/.355

© О. І. Коцюба, М. В. Гребеник, Н. І. Ярема

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЛЬСАРАНУ І ЛІЗИНОПРИЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ВАЛЬСАРАНУ І ЛІЗИНОПРИЛУ НА ВЕГЕТАТИВНУ ТА ДІАСТОЛІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ – Під спостереженням було 84 хворих (дві групи) з II стадією гіпертонічної хвороби (ГХ) і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка (ДДЛШ) та 23 хворих з II стадією ГХ із збереженою діастолічною функцією ЛШ (група порівняння). Проводили дослідження варіабельності ритму серця (ВРС), ехокардіоскопію і добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ). Хворі першої групи отримували індапамід і бисопролол у поєднанні з лізиноприлом, другої групи – індапамід і бисопролол у поєднанні з вальсартаном. При наявності у хворих із ДДЛШ спостерігають зниження таких показників ВРС, як загальна потужність спектра (ТР) на 29,3 % і її високочастотної компоненти (HF) на 43,2 % та підвищення індексу LF/HF ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами зі збереженою діастолічною функцією. Антигіпертензивна терапія з вальсартаном була така ж ефективна як і з лізиноприлом, з поліпшенням діастолічної функції ЛШ в обох групах. Через 6 місяців лікування в обох групах пацієнтів із ГХ із ДДЛШ констатовано значне зниження індексу LF/HF. При цьому підвищення ТР і HF було більш виражене у групі вальсартану, що свідчить про поліпшення вегетативної регуляції серцевої діяльності у цих пацієнтів.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ВАЛЬСАРАНА И ЛИЗИНОПРИЛА НА ВЕГЕТАТИВНУЮ И ДИАСТОЛИЧЕСКУЮ ДИСФУНКЦИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ – Обследовано 84 больных со II стадией гипертонической болезни (ГБ) с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) и 23 больных с II стадией ГБ с сохраненной диастолической функцией ЛЖ (группа сравнения). Проводили исследование вариабельности ритма сердца (ВРС), эхокардиоскопию, суточное мониторирование АД (СМАД). Больные первой группы получали комбинированную терапию индапамидом, бисопрололом в сочетании с вальсартаном, второй группы – индапамидом, бисопрололом в сочетании с лизиноприлом. При наличии у больных с ГБ диастолической дисфункции наблюдают снижение таких показателей ВРС, как общая мощность спектра ТР на 29,3 % и ее высокочастотной компоненты HF на 43,2 %, а также повышение индекса LF/HF ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в группе с сохраненной диастолической функцией ЛЖ. Антигипертензивная терапия с вальсартаном была такая же эффективная как и с лизиноприлом, с улучшением диастолической функции ЛЖ в обеих группах. Через 6 месяцев лечения в обеих группах больных ГБ с ДДЛЖ констатировано значимое снижение индекса LF/HF. При этом более выраженное повышение ТР и HF наблюдалось в группе вальсартана, что свидетельствует об улучшении вегетативной регуляции сердечной деятельности у этих пациентов.

THE PECULIARITIES OF THE VALSARTAN AND LISINAPRIL AFFECT ON THE VEGETATIVE AND DIASTOLIC DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS – 84 patients (2 groups) with the 2-nd stage of essential hypertension (EH) and with left ventricle diastolic dysfunction (LVDD) and 23 patients with the 2-nd stage of EH with the preserved LV diastolic function (comparative group) have been observed. The heart rate variability (HRV), echocardiography and daily blood pressure monitoring (DBPM) have been provided. The patients of the 1-st group were treated with the combined therapy of indapamid, bisoprolol and lizinopril, the 2-nd group was treated with the combined of indapamid, bisoprolol and valsartan. In EH patients with LVDD the decline of such HRV indices as: total power (TP) of spectrum at 26,3 % and high-frequency component (HF) at 43,2 % and increase of LF/HF index ($p < 0,05$)

have been observed if to compare with indices in the group with preserved diastolic function. The combined treatment based on valsartan was as effective, as when lizinopril, was used the improvement of LV diastolic function has been revealed in both groups. After 6 months of combined antihypertensive therapy with valsartan the considerable decline of LF/HF index was determined in both EH patients groups with LVDD, which testifies to the reducing of hypersympathy in these patients. More visible increase of TP and HF has been observed in the valsartan group, which testifies to the improvement of vegetative regulation in these patients.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, варіабельність ритму серця, діастолічна дисфункція, лізиноприл, вальсартан.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, вариабельность ритма сердца, диастолическая дисфункция, лизиноприл, вальсартан.

Key words: essential hypertension, heart rate variability, diastolic dysfunction, lizinopril, valsartan.

ВСТУП Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найзначніших факторів формування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Приблизно у 30 % усіх випадків ХСН при ГХ першопричиною синдрому власне серцевої недостатності є ДДЛШ, яка є найважливішим модифікуючим чинником прогресування діастолічної серцевої недостатності [2]. Лікування пацієнтів із ГХ з ХСН включає діуретики, β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), а також антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) [1, 3, 5]. Проте даних про застосування ІАПФ і АРА II при порушеній діастолічній функції ЛШ недостатньо. При постійному медикаментозному контролі АТ важливою проблемою є не тільки антигіпертензивна ефективність вищевказаних препаратів у хворих з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка, а і їх вплив на вегетативну регуляцію серцевої діяльності.

Метою дослідження стало оцінити динаміку АТ та показників варіабельності ритму серця (ВРС) у пацієнтів із ГХ та ДДЛШ при включенні до комбінованої антигіпертензивної терапії ІАПФ лізиноприлу або АРА II вальсартану.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ До двох основних груп обстежених увійшло 84 хворих з II стадією ГХ, 2 і 3 ступенями АГ та з ДДЛШ. Усім хворим проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження для верифікації діагнозу ГХ, тобто есенціальної АГ, за загальноприйнятими критеріями ВООЗ. До першої групи увійшло 40 хворих (19 чоловіків і 21 жінка), до другої групи – 44 хворих (21 чоловік і 23 жінок). Пацієнти обох груп були подібні за віком: відповідно ($53,7 \pm 3,0$) і ($52,6 \pm 2,8$) року (від 43 до 64 років). До групи порівняння увійшли 23 хворих з II стадією ГХ, 2 ступенем АГ із збереженою діастолічною функцією ЛШ. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок) такого ж віку. Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи АВР-02 (Сольвейг,

Україна). Ехокардіографічне обстеження проводили за стандартною методикою у В-режимі з доплерехокардіографією на апараті Aloka-1400 (Японія). Дослідження ВРС проводили за допомогою системи холтеровського моніторингу ЕКГ КардіоСенс (Україна) відповідно до стандартів Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства електростимуляції і електрофізіології [4].

Хворі першої групи отримували комбіновану терапію діуретиком (індапамід 2,5 мг/добу) і β -адреноблокатором (бісопролол – 5–10 мг/добу в поєднанні з інгібітором АПФ (лізиноприл – 20–40 мг/добу), другої групи – комбіновану терапію тим же діуретиком і β -адреноблокатором у поєднанні з АРА II (вальсартан, 160–240 мг/добу). Повне обстеження хворих проводили при госпіталізації в стаціонар і повторно через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Excel (Microsoft USA). Середні значення показників представлені з їх стандартними похибками ($M \pm m$). Проводили кореляційний аналіз показників. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з лізиноприлом, середньодобовий систолічний АТ (САТ) знизився на $(22,3 \pm 1,2)$ мм рт. ст., а діастолічний АТ (ДАТ) – на $(16,3 \pm 1,1)$ мм рт. ст. Ефективність призначеної схеми лікування з включенням лізиноприлу підтверджувалася достовірним зменшенням індексу часу (ІЧ) для САТ і ДАТ за добу, денний і нічний періоди. Через 6 місяців лікування цільового рівня зниження АТ було досягнуто у 55,7 % хворих і у 28,8 % пацієнтів ДАТ зменшився більше ніж на 10 мм рт. ст.

У другій групі пацієнтів, які отримували комбіновану терапію з вальсартаном, зниження рівнів середньодобових САТ і ДАТ, а також зниження добового, денного і нічного ІЧ для САТ і ДАТ достовірно не відрізнялися від групи лізиноприлу. Через 6 місяців лікування в цій групі хворих цільового рівня зниження АТ було досягнуто у 56,3 і в 29,5 % хворих ДАТ зменшився більше ніж на 10 мм рт. ст.

Проведено аналіз показників ВРС у пацієнтів із ГХ зі збереженою діастолічною функцією ЛШ (група порівняння) та у хворих на ГХ з ДДЛШ (рис. 1). У всіх групах пацієнтів із ГХ виявлено достовірне зменшен-

ня значень загальної потужності спектра (ТР) ВРС і всіх її компонент порівняно з контрольними показниками здорових людей. При цьому максимальне зниження ТР спостерігали у хворих на ГХ з ДДЛШ: ТР була на 43,1 % нижча від контрольних показників ($p < 0,05$) і на 26,9 % нижче порівняно з ТР у хворих із збереженою діастолічною функцією ЛШ.

Рівень потужності спектра низьких частот (LF) був також значно меншим у пацієнтів із ДДЛШ. У хворих без порушень діастолічної функції він становив (1094 ± 146) мс^2 , що на 11,7 % нижче від значень LF у осіб контрольної групи, а при діастолічній дисфункції ЛШ, відповідно на 39,6 % ($p < 0,05$), різниці показників LF у хворих без порушень діастолічної функції ЛШ та у пацієнтів із ДДЛШ також була достовірною. При збереженій діастолічній функції ЛШ у хворих на ГХ зміни LF і HF зумовлювали незначне підвищення симпатовагусного індексу (LF/HF) до $(1,48 \pm 0,14)$ ум. од. У хворих із ДДЛШ поглиблювався дисбаланс між активністю симпатичної і парасимпатичної нервової системи зі зникненням ВРС, особливо за рахунок зменшення високочастотної компоненти HF (на 41,3 %).

Кореляційний аналіз виявив, що зниження співвідношення швидкості раннього і пізнього діастолічного наповнення Е/А асоціювалося із зменшенням високочастотної компоненти HF ($r = 0,38$; $p < 0,05$) і підвищенням симпатовагусного індексу LF/HF ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Через 6 місяців лікування в обох групах хворих на ГХ із ДДЛШ основні ехокардіоскопічні показники діастолічної дисфункції мали тенденцію до поліпшення.

У процесі динамічного спостереження у хворих на ГХ з порушеннями процесів релаксації міокарда були визначені й проаналізовані показники ВРС до та після 6 місяців лікування при комбінованій антигіпертензивній терапії із застосуванням лізиноприлу в першій групі й вальсартану в другій групі хворих (табл. 1).

Аналізуючи дані у першій групі пацієнтів із ГХ та ДДЛШ, слід відзначити підвищення рівня ТР на 14,1 % ($p < 0,05$), хоча і залишилась нижчою від контрольних значень. Через 6 місяців лікування констатовано незначне збільшення LF і більшою мірою підвищення HF, відповідно на 6,3 ($p > 0,05$) і 21,4 % ($p < 0,05$). При цьому індекс LF/HF знизився з $(1,89 \pm 0,14)$ ум. од. до $(1,53 \pm 0,12)$ ум. од. ($p < 0,05$), що свідчить про послаблення впливу симпатичної вегетативної нервової системи у хворих цієї групи.

Таблиця 1. Динаміка показників ВРС при лікуванні хворих на ГХ із ДДЛШ

Показник ВРС	Перша група хворих	Друга група хворих
ТР ₁ , мс^2	2037 ± 116	2046 ± 104
ТР ₂ , мс^2	2324 ± 98 *	2489 ± 84 *
LF ₁ , мс^2	887 ± 108	886 ± 93
LF ₂ , мс^2	943 ± 99	997 ± 97
HF ₁ , мс^2	528 ± 74	530 ± 73
HF ₂ , мс^2	641 ± 54 *	675 ± 41 *
LF/HF ₁ , ум. од.	$1,95 \pm 0,15$	$1,89 \pm 0,14$
LF/HF ₂ , ум. од.	$1,64 \pm 0,14$ *	$1,53 \pm 0,12$ *

Примітки: 1 – до лікування, 2 – після лікування;

* – достовірність різниці порівняно з обстеженням до лікування.

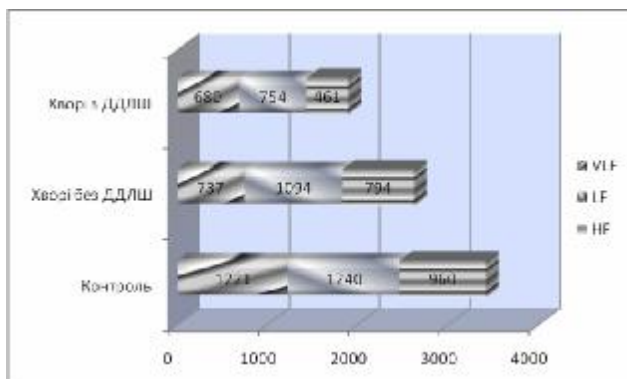


Рис. 1. Показники ВРС у хворих на ГХ із збереженою діастолічною функцією і ДДЛШ.

Загальна потужність спектра ВРС у хворих другої групи при комбінованій антигіпертензивній терапії з вальсартаном зросла на 21,7 % ($p < 0,05$). LF і HF у хворих після лікування збільшились відповідно на 12,5 ($p < 0,05$) і 27,3 % ($p < 0,05$), з достовірним зниження індексу LF/HF на 18,6 %. Це свідчить про зниження гіперсимпатикотонії у хворих цієї групи із значимим зростанням загальної потужності спектра ВРС і її основних компонент, при чому ця позитивна динаміка була більше виражена, ніж у групі лізиноприлу.

ВИСНОВКИ 1. Комбінована антигіпертензивна терапія з включенням вальсартану (перша група) або лізиноприлу (друга група) через 6 місяців лікування в обох групах хворих зумовлювала співставимий антигіпертензивний ефект.

2. При діастолічній дисфункції ЛШ у хворих на ГХ виявлені більш виражені порушення вегетативної регуляції зі зниженням основних показників ВРС порівняно з показниками у групі хворих із збереженою діастолічною функцією. Зменшення показника E/A у хворих із ДДЛШ асоціювалося зі зниженням HF ($r = 0,37$; $p < 0,05$) і підвищенням симпатовагусного індексу LF/HF ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

3. Через 6 місяців лікування вальсартаном спостерігали більш виражене підвищення загальної потужності спектра ВРС і її основних компонент, ніж при лікуванні лізиноприлом.

Перспективи подальших досліджень У подальшому буде вивчено вплив монотерапії ІАПФ та АРА II на спектральні показники ВРС у хворих на ГХ зі збереженою діастолічною функцією лівого шлуночка.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия у особых категорий больных / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко. – К. : МОРИОН, 2009. – 376 с.
2. Рекомендації асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. – Київ, 2009. – 50 с.
3. Bangalore S. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis / S. Bangalore, D. Wild, S. Parkar // Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52. – P. 1062–1072.
4. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
5. Mancia G. Prevention of risk factors: beta-blockade and hypertension / G. Mancia // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 11. – P. A3–A8.

Отримано 23.04.12