

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ВІРНА Маріанна Михайлівна

УДК616.12-008.331.1-085.225.2-08-059

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ
ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЗАРЕМБА Євгенія Хомівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри сімейної медицини факультету
післядипломної освіти

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ШВЕД Микола Іванович,
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,
завідувач кафедри екстреної та невідкладної медичної
допомоги

доктор медичних наук, професор
ДЕНИСЮК Віталій Іванович,
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3

Захист відбудеться 29 травня 2017 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий 28 квітня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених захворювань і провідним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, судинних уражень, хронічної хвороби нирок та передчасної смерті (Горбась І.М., 2014). Результати епідеміологічних досліджень показали високу поширеність АГ, в Україні у 2015 році зареєстровано 10 450 502 хворих на АГ (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2016). Сприяють виникненню ускладнень та погіршенню перебігу серцево-судинних захворювань різні фактори ризику та їх поєднання (Горбась І.М., 2015).

Основним завданням лікування АГ, згідно сучасних стратегій і результатів багатоцентрових досліджень, є досягнення цільового рівня АТ, забезпечення протективного впливу антигіпертензивних засобів на організми, а також максимальне зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності.

Основною умовою зменшення ймовірності ускладнень АГ є досягнення цільового рівня АТ, що часто вимагає поєднання декількох антигіпертензивних засобів. При виборі гіпотензивних засобів доцільно враховувати ЧСС, оскільки встановлений чіткий зв'язок між ЧСС і виникненням несприятливих серцево-судинних ускладнень. На сьогодні перспективною є комбінована антигіпертензивна терапія з використанням фіксованих комбінацій, яким надають перевагу навіть на перших етапах АГ (Сіренко Ю.М., 2016). Згідно з українськими рекомендаціями не менше 50-75% хворих на АГ потребують призначення комбінованого лікування. Як стартову комбіновану терапію слід призначати усім хворим з рівнем АТ 160/100 мм рт. ст. і вище або з високим серцево-судинним ризиком (Коваленко В.М., 2014). При комбінованій терапії використовують менші дози лікарських засобів, що знижує ризик побічних ефектів.

Антигіпертензивні засоби при тривалому прийомі повинні одночасно забезпечувати терапевтичний ефект, бути метаболічно нейтральними, з мінімальними побічними ефектами і здійснювати позитивний вплив на супутню кардіальну та іншу патологію (Катеренчук І.П., 2013). Антагоністи кальцію (АК) належать до провідних і першочергових засобів лікування АГ. Вони володіють антигіпертензивним, антиангінальним, антиатерогенним та антиаритмічним ефектом, кардіо- і нефропротективною дією, знижують тиск у легеневій артерії та активність агрегації тромбоцитів (Хурса Р.В., 2013).

У цей час існує доказова база, яка дозволяє розглядати підвищення ЧСС як незалежного фактора ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, а також предиктора нефатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ. Все це робить необхідним використання лікарських засобів, здатних ефективно знижувати ЧСС, серед яких β -адреноблокатори (β -АБ) займають провідну позицію (Давидова І.В., 2012; Сіренко Ю.М., 2013).

Системне запалення розглядається як один із ключових патогенетичних механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень. Активація запалення

низької градації визнана одним із факторів ризику розвитку та прогресування АГ, серцевої недостатності та фібриляції передсердь (Міщенко Л.А., 2015)

Дисфункція ендотелію, яка виникає під впливом різних факторів ризику, зокрема гіпоксії, підвищеної концентрації катехоламінів, ангіотензину II, серотоніну, високого рівня АТ і прискорення ЧСС, призводить до вазоконстрикторних ендотелій-залежних процесів і підвищення тону судинної стінки. За сучасними уявленнями, дисфункція ендотелію є головним фактором ризику, що сприяє посиленню проникнення ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в інтиму артерій, розвитку та прогресуванню АГ (Мусихина Н.А., 2012; Мізюк В.М., 2014).

Безсимптомна гіперурикемія є поширена у хворих на АГ, виявляється у 25-40% хворих з вперше діагностовано гіпертензією, у 80% з важкою АГ і в 50% тих, хто приймає діуретики. Встановлено, що кардіоваскулярний ризик зростає при підвищенні рівня сечової кислоти, яка є незалежним фактором ризику серцево-судинної захворюваності та смертності (Міщенко Л.А., 2016).

Залишаються недостатньо вивченими питання впливу імунізапальних і нейрогуморальних порушень на розвиток і прогресування атеросклерозу в хворих на АГ. Пошук додаткових маркерів ураження судин для виявлення факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень дозволяє покращити діагностику та перебіг АГ. Використання комбінованої гіпотензивної терапії разом з фітотерапією дозволить більш ефективно контролювати АТ та вплинути на ключові ланки патогенезу АГ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією «Кардіологія і ревматологія» МОЗ та НАМН України (протокол засідання № 7/11 від 13.01.2013 р.). Вона є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості механізмів розвитку та клінічного перебігу гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця у залежності від факторів ризику» (№ держреєстрації 0110U000124, 2011-2015 рр.), співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження. Підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів на основі вивчення добового моніторингу АТ, показників ліпідного спектру крові, системного запалення та рівня сечової кислоти, корекції виявлених порушень за допомогою застосування лізиноприлу з амлодипіном, бісопрололу з амлодипіном та розувастатину з равісолом.

Завдання дослідження

1. Провести аналіз особливостей добового моніторингу АТ у хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів.
2. Проаналізувати показники ліпідного спектру крові і оцінити вплив поєднаного лікування в хворих на АГ II стадії.
3. Вивчити зміни показників неспецифічного системного запалення в хворих на АГ II стадії.
4. Дослідити динаміку рівня сечової кислоти в хворих на АГ II стадії.

5. Проаналізувати ефективність застосування комбінованої гіпотензивної терапії в поєднанні з розувастатином і равісолом та їх вплив на показники ДМАТ, ліпідний спектр крові, неспецифічне системне запалення та рівень сечової кислоти в хворих на АГ II стадії.
6. На основі результатів дослідження опрацювати алгоритм почергового застосування комбінацій лізиноприлу з амлодипіном і бісопрололу з амлодипіном у хворих на АГ II стадії.

Об'єкт дослідження. Артеріальна гіпертензія II стадії 2-3 ступенів.

Предмет дослідження. Клініко-анамнестичні дані, добовий моніторинг АТ, показники системного запалення, ліпідного спектру крові та рівня сечової кислоти при застосуванні комбінованих антигіпертензивних препаратів лізиноприлу з амлодипіном і бісопрололу з амлодипіном у поєднанні з розувастатином і равісолом у хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів.

Методи дослідження. Клінічні (збір анамнестичних даних, об'єктивне обстеження), лабораторні (дослідження показників ліпідного спектру крові, системного запалення – СРБ, загального фібриногену, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α та рівня сечової кислоти), функціональні (ДМАТ, ехоКГ), статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. На основі комплексного дослідження показників ДМАТ, ліпідного спектру крові, системного запалення та сечової кислоти в хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів виявлено наявність гіперурикемії в 70% хворих, ознаки системної запальної відповіді, що проявляється підвищенням ФНП- α ($p < 0,01$), ІЛ-1 β ($p < 0,01$), ІЛ-6 ($p < 0,001$), помірним підвищенням СРБ (2,1-3 мг/л) – у 19,8%, більш вираженим (3,1-5 мг/л) – у 48,9% і значним (більше 5 мг/л) – у 24,1% хворих.

Встановлено, що рівень сечової кислоти перевищує показники практично здорових осіб у жінок – на 49,1% ($p < 0,01$), найвищий у віці 51-60 років ($p < 0,01$) з тривалістю захворювання менше 5 років ($p < 0,01$), а тому слід враховувати значення цього показника на початковій стадії АГ.

Підтверджена доцільність поєданого застосування лізиноприлу з амлодипіном і бісопрололу з амлодипіном згідно запропонованої методики на основі показників ДМАТ у залежності від середньодобового рівня ЧСС. Доведено, що почергове застосування комбінованих лікарських засобів достовірно покращує результати лікування – знижує середньодобовий САТ (САТдоб) на 24,3% ($p < 0,001$) при зниженні середньоденного САТ (САТд) на 22,8% ($p < 0,001$) та середньонічного САТ (САТн) на 26,1% ($p < 0,001$). При 30-денному застосуванні равісолу спостерігали більш істотне зниження САТдоб – на 27,6% ($p < 0,001$), САТд – на 25,7% ($p < 0,001$), САТн – на 29,5% ($p < 0,001$). Додаткове призначення равісолу сприяє нормалізації порушень добового профілю АТ у більшості хворих, які мали на початку лікування диспропорційний характер циркадного ритму.

На основі показників ДМАТ встановлено залежність між ступенем нічного зниження АТ і лабораторними показниками (ліпідного спектру крові, системного запалення, рівня сечової кислоти), що розглядаються як фактори ризику несприятливих серцево-судинних ускладнень. Встановлено зв'язки між ЧСС (як модифікуючого фактора ризику) та показниками ліпідного спектру

крові (ХС ЛПНЩ), системного запалення (СРБ) і рівнем сечової кислоти ($p < 0,05$), що можуть погіршувати перебіг АГ.

Встановлено, що комплексне лікування хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів із застосуванням розувастатину у поєднанні з фітозасобом равісоллом сприяє зниженню та кращому контролю показників ліпідного спектру крові ($p < 0,01$), системного запалення ($p < 0,05$) та рівня сечової кислоти ($p < 0,01$).

Практичне значення отриманих результатів. Проведений аналіз результатів ДМАТ розкриває широкі можливості діагностики та вибору лікувальної тактики. Хворим на АГ рекомендовано проводити, крім ДМАТ, скринінгове дослідження показників системного запалення та рівня сечової кислоти з метою виявлення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Поєднане застосування комбінованої антигіпертензивної терапії згідно запропонованої методики є патогенетично обґрунтованим раціональним способом лікування з метою зменшення побічних явищ і більшої прихильності хворих на АГ до лікування. Комплексна терапія із застосуванням фітокомплексу равісолув хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів показана для підвищення ефективності лікування, корекції показників ДМАТ, ліпідного спектру крові, неспецифічного системного запалення та рівня СК.

Впровадження результатів дослідження. За результатами дослідження оформлено патент на корисну модель № 103683 U Україна, МПК А61В 5/02, А61Р 9/12. Спосіб антигіпертензивної терапії в хворих на артеріальну гіпертензію високого та дуже високого ризику / Є.Х. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба; заявники та патентовласники Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького – № u201506253; заявл. 24.06.2015; опубл. 25.12.2015, бюл. №24.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в лікувальну роботу інфарктного та кардіологічного відділень Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету, центральної міської клінічної лікарні м. Ужгорода.

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником проведено розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційної роботи. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури, виконані клінічні обстеження хворих, проведено науковий аналіз результатів дослідження, опрацьовано та обґрунтовано методи лікування, проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно здійснено підготовку матеріалів до друку, літературне оформлення друкованих робіт і дисертації. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях немає.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлені та обговорені на третій загальноуніверситетській науковій конференції інтернів «Актуальні питання сучасної медицини очима молодих медиків» (Львів, 2011); науково-практичній конференції «ГалМЕД. Впровадження немедикаментозної і нетрадиційної медицини в систему

підготовки лікаря загальної практики. Сімейна медицина – запорука здоров'я» (Львів, 2012); науково-практичній конференції інтернів «Вибрані питання в загальнолікарській практиці» (Львів, 2013); науково-практичній конференції «ГалМЕД. Профілактика та рання діагностика соціально-небезпечних захворювань в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2013); науково-практичному семінарі «Актуальні питання сімейної медицини в Україні» (Львів, 2014); міжнародній науково-практичній конференції «ГалМЕД. Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря» (Львів, 2015); науково-практичній конференції «ГалМЕД. Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку» (Львів, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально-значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (Ужгород, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Сьогодення та перспективи розвитку сімейної медицини» (Київ, 2016); науково-практичному семінарі «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб у клінічній практиці сімейного лікаря» (Львів, 2016).

Апробація дисертації проведена 17 лютого 2017 року на засіданні кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з яких 4 статті у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України та 3 закордонних, 11 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів, конференцій, 1 методичні рекомендації, отримано 1 патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 155 сторінках друкованого тексту, з яких 119 сторінок займає основний текст, і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (131 – кирилицею, 102 - латиницею) і додатків. Текст ілюстрований 24 таблицями та 16 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. В основі роботи лежить аналіз результатів комплексного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження 141 хворого на АГ II стадії 2-3 ступенів. Серед них було 60 (42,6%) чоловіків та 81 (57,4%) жінка, середній вік – $54,6 \pm 8,11$ років. Переважали хворі віком від 50 до 59 років (45,4%) як серед чоловіків, так і серед жінок. Середня тривалість захворювання становила $7,24 \pm 3,17$ років.

Критеріями включення в дослідження були: наявність у хворих есенціальної АГ II стадії 2-3 ступенів з високим і дуже високим ризиком, в яких за результатами попереднього лікування не досягнуто цільового рівня АТ.

Діагноз захворювання та лікувальну тактику встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського

товариства кардіологів по веденню хворих на АГ, розроблених в 2007 та 2013 роках, рекомендаціями ВООЗ (1996) та Української асоціації кардіологів.

В дослідження не включали хворих із вторинною АГ, вадами серця, інфарктом міокарда й гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, з тяжкою СН (III – IV ФК за NYHA), тяжкими порушеннями ритму серця та провідності, ознаками тромбофлебіту, тромбоемболії, печінковою і нирковою недостатністю, онкологічними, ендокринними, імунними, інфекційними та бронхо-легеневими захворюваннями.

Контрольну групу склали 20 практично здорових особи без підвищених показників АТ в анамнезі, які не перебували на диспансерному спостереженні з приводу соматичної патології.

Гіпертензивне серце діагностовано в 119 (84,4%) хворих за даними клінічного та ехокардіографічного обстеження. Ангіопатія сітківки oka виявлена в 84 (59,6%) хворих: I ступінь – в 37 (26,3%), II ступінь – в 47 (33,3%). У 28 (19,9%) хворих встановлено транзиторну протеїнурію. У 82 (58,2%) – поєднання АГ з ІХС (стабільна стенокардія напруги II-III ФК). Порушення ритму (суправентрикулярна тахікардія, фібриляція передсердь, поодинокі шлуночкові екстрасистолі) виявлено у 29 (20,6%) хворих.

Основними клінічними ознаками в хворих на АГ II стадії були біль голови, запаморочення, серцебиття, біль в ділянці серця, задишка, порушення сну, загальна слабкість.

Розподіл хворих на групи відбувався залежно від середньодобового рівня ЧСС (ЧССдоб) та лікувальної тактики. До I групи увійшли хворі на АГ з ЧССдоб менше 70 уд./хв. та які отримували комбінацію лізиноприлу 10 мг з амлодипіном 5 мг; до II – хворі з ЧССдоб більше 80 уд./хв., які отримували комбінацію бісопрололу 5 мг з амлодипіном 5 мг; до III – хворі з ЧССдоб 70-80 уд./хв., які отримували по чергово комбінацію лізиноприлу 10 мг з амлодипіном 5 мг та бісопрололу 5 мг з амлодипіном 5 мг. Залежно від способу лікування групи розподілені на дві підгрупи кожна. В одній підгрупі застосовували гіполіпідемічну терапію розувастатин 10 мг, у другій використовували розувастатин 10 мг і фітозасіб равісол. Суть запропонованої методики полягає в застосуванні по чергово (через 12 год) бісопрололу 5 мг з амлодипіном 5 мг і комбінації лізиноприлу 10 мг і амлодипіну 5 мг залежно від показників ДМАТ. Тобто, якщо середньоденна ЧСС (ЧССд) є більшою за середньонічний рівень ЧСС (ЧССн) тоді застосовували зранку бісопролол з амлодипіном, а лізиноприл з амлодипіном ввечері. Якщо ЧССд була меншою ЧССн, тоді комбіновані лікарські засоби використовували наступним чином: зранку лізиноприл з амлодипіном, ввечері бісопролол з амлодипіном.

Равісол є спиртовою настоякою, що складається з 7-ми видів лікарських рослин: пагони та листя омели білої (1,5 г), трава хвоща польового (1,0 г), квіти конюшини лучної (1,0 г), плоди софори японської (1,5 г), насіння каштану кінського (1,5 г), плоди глоду (2,0 г), трава барвінку малого (1,5 г).

Фітокомплекс володіє різними властивостями: заспокійливим, антигіпертензивним, знеболюючим, протизапальним, антисклеротичним, сечогінним, ангіопротекторним ефектом, стимулює виведення з організму

свинцю та різних токсичних речовин, стимулює функцію надниркових залоз, здатний розширювати судини, покращувати кровопостачання серця та головного мозку. Равісол застосовувався по 1 чайній ложці три рази на день за 20 хв. до їди. За даними літературних джерел відомо про вплив равісолу на показники ліпідного спектру крові в хворих на ІХС з супутньою АГ та хронічним холециститом. Враховували, що фітокомплекс равісол володіє різними лікувальними впливами за рахунок дії рослин, які входять до його складу. Виникала необхідність у подальшому його дослідженні з врахуванням рівня АТ, сечової кислоти, показників системного запалення в хворих на АГ, оскільки він володіє антигіпертензивних і протизапальним ефектом.

Вимірювання офісного АТ проводили згідно рекомендацій: трикратно з інтервалом у 2 хвилини при спокійному стані пацієнта в сидячому положенні стандартним сфігмоманометром (Коваленко В.Н., 2010), ЧСС визначали безпосередньо після другого виміру АТ.

Перед лікуванням і після 30 днів здійснювали ДМАТ, контроль біохімічних показників сироватки крові (показники ліпідного спектру, СРБ, загального фібриногену, рівень сечової кислоти, креатиніну, калію, натрію, печінкові ферменти – АлАТ, АсАТ), загальний аналіз крові та сечі.

Добове моніторування АТ проводили згідно протоколу кожні 15 хв. вдень (06.00-22.00) та кожні 30 хв. вночі (22.00-06.00) (Pickering T.G., 2005). Отримані результати дослідження аналізували за допомогою програмного забезпечення добового монітору. ДМАТ здійснювали за допомогою приладу АВРМ50 (Heaco, London).

Результати ДМАТ враховували при наявності не менше 70% вдалих вимірів протягом доби. При аналізі показників розраховували: середньодобовий, середньоденний, середньонічний САТ, ДАТ і ПАТ, середньодобову ЧСС, ступінь нічного зниження АТ, індекс навантаження тиском САТ та ДАТ.

Згідно показників нічного зниження АТ розрізняли типи добового ритму: dipper – зі зниженням АТ на 10-20%; non-dipper – зі зниженням АТ менше 10%; night-peaker – з підвищеними показниками АТ в нічні години та over-dipper – зі зниженням АТ більше, ніж на 20%.

Лікування вважали ефективним при досягненні цільових рівнів АТ (середньодобового АТ менше 130/80 мм рт. ст.) і/або зниження САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст. і більше.

ЕхоКГ-дослідження серця проводили на ехокардіографі Siemens (Німеччина). За результатами ехоКГ проводили розрахунок маси міокарда (ММ), індексу маси міокарда (ІММ) та відносної товщини міокарда (ВТМ). ММ вираховували за формулою: $ММ = 0,8 * (1,04 * (МШП + КДР ЛШ + ЗСЛШ) * 3 - КДР ЛШ * 3) + 0,6$, де МШП – товщина міжшлуночкової перегородки, КДР ЛШ – кінцево-діастолічний розмір, ЗСЛШ – задня стінка. ІММ розраховували як відношення ММ до площі поверхні тіла. Величину ІММ більше 115 г/м² у чоловіків та 95 г/м² у жінок оцінювали як гіпертрофію ЛШ. Відповідно до результатів ІММ та ВТМ визначали тип геометрії серця: концентрична гіпертрофія ЛШ (ІММ > 115 г/м² (чол.), > 95 г/м²

(жін.) і $VTM > 0,45$), ексцентрична гіпертрофія ЛШ ($IMM > 115 \text{ г/м}^2$ (чол.), $> 95 \text{ г/м}^2$ (жін.) і $VTM < 0,45$), концентричне ремоделювання ЛШ ($IMM < 115 \text{ г/м}^2$ (чол.), $< 95 \text{ г/м}^2$ (жін.) і $VTM > 0,45$) і нормальна геометрія ЛШ ($IMM < 115 \text{ г/м}^2$ (чол.), $< 95 \text{ г/м}^2$ (жін.) і $VTM < 0,45$).

Забір венозної крові для визначення СРБ, загального фібриногену, СК проводили натще. Для визначення СРБ застосовували латекс-турбідиметричний метод дослідження. Визначення прозапальних цитокінів здійснювали імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест» (Росія). Метод визначення базується на «сандвіч» варіанті твердофазового ІФА з застосуванням моно- і поліклональних антитіл до ФНП- α , ІЛ- 1β та ІЛ-6. Для визначення рівня СК застосовували колориметричний ферментний метод. Дослідження проводили на аналізаторі Gobas 6000 з використанням тест-системи RocheDiagnostics (Швейцарія).

Дослідження ліпідного спектру крові здійснювали ферментним методом на спектрофотометрі ФП-900 (Фінляндія) з використанням реактивів «Human». Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Фридвальда: $ХС \text{ ЛПНЩ} = 3ХС - ХС \text{ ЛПВЩ} - TG/2,2$. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова: $КА = 3ХС - ХС \text{ ЛВЩ} / ХС \text{ ЛВЩ}$.

Статистичну обробку матеріалів дисертації проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Office Excel 2007 та «Statistica 10.0» (StatSoft, США). Кількісні ознаки в роботі представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення, m – стандартне відхилення. Для перевірки гіпотези про відмінність між середніми значеннями використовували параметричний критерій Ст'юдента (t-критерій). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками використовували методи кореляційного аналізу для параметричних і непараметричних видів розподілу – критерії Пірсона і Спірмена відповідно. Показники вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На початку лікування в усіх обстежених хворих спостерігали підвищення показників, які відображають пресорне навантаження АТ, зокрема середньодобові, денні та нічні значення САТ, ДАТ та індексу часу (ІЧ), недостатнє нічне зниження АТ.

За даними нашого дослідження САТдобу хворих, які отримували лізиноприл з амлодипіном, до лікування становив $154,6 \pm 5,46 \text{ мм рт. ст.}$, ДАТ – $97,8 \pm 4,28 \text{ мм рт. ст.}$ На фоні прийому гіпотензивної терапії середньодобовий рівень АТ знизився до цільових значень у 96,2% хворих – САТ знизився на 20,8% ($p < 0,001$), ДАТ – на 25,3% ($p < 0,001$). У 2 підгрупі, які додатково приймали равісол, цільові показники АТ були досягнуті в усіх хворих і спостерігали більш істотне зниження САТ – на 22,9% ($p < 0,001$) і ДАТ – на 28,2% ($p < 0,001$).

Цільові показники АТ в хворих, які отримували комбінацію бісопрололу з амлодипіном, досягнуто лише в 87,5%. Під час аналізу показників ДМАТ в хворих, які додатково приймали равісол, спостерігалось більш істотне зниження САТдоб – на 22,7% ($p < 0,001$) при зменшенні САТд на 21,2% ($p < 0,001$) і САТн на 24,3% ($p < 0,001$); ДАТдоб – на 29,4% ($p < 0,001$) внаслідок зниження ДАТд на 27,2% ($p < 0,001$) і ДАТн на 31,7% ($p < 0,001$).

До лікування в групі хворих, які почергово отримували комбіновані лікарські засоби, середньодобові показники АТ були найвищими: САТ становив $157,1 \pm 4,21$ мм рт. ст., ДАТ – $99,3 \pm 3,93$ мм рт. ст. При почерговому застосуванні лізиноприлу з амлодипіном та бісопрололу з амлодипіном середньодобовий рівень АТ у всіх хворих знизився до цільових значень. У 1 підгрупі, які приймали лише гіпотензивну терапію, САТ знизився на 24,3% ($p < 0,001$), ДАТ – на 29,1% ($p < 0,001$). Під час аналізу показників ДМАТ в хворих, які додатково застосовували равісол, спостерігалось більш істотне зниження САТдоб – на 27,6% ($p < 0,001$) при зменшенні САТд на 25,7% ($p < 0,001$) і САТн на 29,5% ($p < 0,001$); ДАТдоб – на 31,5% ($p < 0,001$) внаслідок зниження ДАТд на 28,7% ($p < 0,001$) та ДАТн на 33,5% ($p < 0,001$).

Слід зауважити, що навіть у незначної частини хворих, які не досягали цільового значення АТ, застосування комбінованої терапії сприяло зменшенню САТ/ДАТ на величину, більшу за 10/5 мм рт. ст., що вважається критерієм ефективності антигіпертензивної терапії.

Зв'язок між факторами серцево-судинного ризику та АТ підтверджено також за результатами кореляційного аналізу. Встановлено прямий слабкої сили зв'язок між САТдобі ЗХС, ХС ЛПНЩ, СРБ, СК ($p < 0,05$). Підвищений ДАТдоб корелював з рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ і СРБ ($p < 0,05$).

Встановлено зниження ПАТдоб, який є незалежним фактором ризику гіпертрофії лівого шлуночка і використовується як маркер серцево-судинних ускладнень, на $17,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) при почерговому застосуванні комбінованих лікарських засобів. При використанні бісопрололу та амлодипіну цей показник знизився на $11,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) в основному за рахунок зниження ПАТн. При застосуванні лізиноприлу з амлодипіном рівень ПАТдоб знизився на $7,5$ мм рт. ст., додаткове призначення равісолу призвело до зниження на $8,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При аналізі кореляційних зв'язків встановлено прямий середньої сили зв'язок між середньодобовим ПАТ і ЗХС ($r = 0,31$; $p < 0,05$), СК ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

У всіх групах хворих після проведеного лікування ЧСС знизилася до цільових рівнів і становила в межах від $60,6 \pm 3,48$ до $65,3 \pm 3,87$ уд/хв. Найбільш виражений вплив на ЧСС спостерігали в хворих, які приймали бісопролол з амлодипіном, вона знизилася на 31,1% проти 29,9% ($p < 0,001$) при додатковому отриманні равісолу. У 10,6% хворих виникло сповільнення ЧСС до 50-55 уд/хв., яке не прогресувало протягом подальшого спостереження та не вимагало відміни лікувального засобу. При почерговому застосуванні комбінованих засобів цей показник знизився на 17,4% ($p < 0,001$). При аналізі кореляційних зв'язків встановлено зв'язки між ЧСС та ХС ЛПНЩ, СРБ і рівнем СК ($p < 0,05$).

Доведено, що не тільки високі показники АТ, а й тривалість їх підвищення протягом доби, тобто «навантаження тиском», є важливим предиктором кардіоваскулярних ускладнень. При аналізі Чдо лікування в усіх групах спостерігали високі значення, показник коливався від $59,9 \pm 8,84$ до $69,2 \pm 10,23\%$, що свідчить про стабільно високий АТ протягом доби. При застосуванні комбінованих лікарських засобів зареєстровано достовірне

($p < 0,001$) зниження показників «навантаження тиском»: ІЧ САТ – на 70,9%, ІЧ ДАТ – на 71,6%.

Дослідження останніх років показали, що недостатнє зниження АТ в нічні години є потужним незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень. На початку дослідження в 101 із 141 хворого (71,6%) спостерігався диспропорційний добовий ритм, недостатнє зниження АТ в нічні години. Добовий профіль АТ «non-dipper» виявлено в 46 (32,6%) хворих, «night-peaker» (стійке підвищення нічного АТ) – в 34 (24,1%), «over-dipper» (надмірне падіння АТ в нічний час) – в 21 (14,9%).

У групі, які приймали бісопролол з амлодипіном, переважали пацієнти з добовим профілем «non-dipper» (42,9%), стійке підвищення нічного АТ спостерігалось у 18,4% хворих і «over-dipper» – у 12,2%. У групі, які застосовували бісопролол з амлодипіном, переважали хворі з добовим профілем «night-peaker» – 29,8%, «non-dipper» – 25,5%, надмірним падінням АТ в нічний час – 14,9%. У III групі хворих більшість становили пацієнти з недостатнім ступенем нічного зниження АТ – 28,9%, «night-peaker» – 24,4% та «over-dipper» – 17,8%.

У результаті проведеного лікування кількість хворих з нормальним добовим індексом зросла до 131 особи, в 7,1% – надалі спостерігався патологічний тип ДІ, що, очевидно, свідчить про нетривалий період спостереження. Кількість хворих з ДІ «dipper», які додатково не застосовували равісол, становили 91,7%. Призначення равісолу сприяло нормалізації порушень добового профілю АТ у більшості хворих (94,2%), які мали на початку лікування диспропорційний характер циркадного ритму.

Можливість більш вираженого коригуючого впливу додаткового прийому равісолу на регулювання добового ритму АТ слід врахувати при виявленні в хворих патологічних типів ДІ, що є фактором ризику пошкодження органів-мішеней та розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Ми провели аналіз факторів кардіоваскулярного ризику в залежності від ступеня нічного зниження АТ.

Хворі з добовим профілем «dipper» для лікування в однакових співвідношеннях застосовували комбіновані лікарські засоби та найчастіше додатково отримували равісол. Найчастіше спостерігалась гіперурикемія (62,5%).

Хворі «non-dipper» були найбільш чисельними, переважали чоловіки. У них найчастіше для лікування застосовували комбінацію лізіноприлу з амлодипіном. Рівень СК був найвищим ($390,2 \pm 39,9$ мкмоль/л).

Хворі з добовим профілем «night-peaker» були наймолодші за віком та з найменшою тривалістю захворювання, у них переважала АГ 2 ступеня (94,1%). Дисліпідемія в них була найбільш виражена, проте рівень СК був найнижчим. Для лікування найчастіше застосовували комбінацію бісопрололу з амлодипіном.

Хворі «over-dipper» були найстаршими за віком, з найбільш тривалим гіпертензивним анамнезом, тяжким перебігом АГ (3 ступінь АГ у 85,7%), переважали жінки. У них реєстрували найвищий рівень АТ до

лікування та найкращу ефективність лікування. Для лікування хворих найчастіше застосовували поєднання двох комбінацій.

Слід відмітити добру переносимість комбінованих лікарських засобів. У хворих не зареєстровано серйозних побічних реакцій, які потребували б відміни препаратів. Не виявлено і негативної динаміки лабораторних показників, що характеризують функціональний стан нирок і печінки – рівнів креатиніну, білірубіну, глюкози крові, активності амінотрансфераз, калію, натрію.

Встановлено, що рівень СК в обстежених хворих перевищував показники практично здорових осіб у чоловіків на 20,8%, у жінок – на 49,1% ($p < 0,01$). При розподілі хворих за віком встановлено, що СК у хворих до 40 років перевищувала показники контрольної групи на 27,7% ($p < 0,01$), у віці 41-50 років – на 15,3% ($p > 0,05$), 51-60 років – на 29,6% ($p < 0,01$) і більше 60 років – на 14,6% ($p > 0,05$).

При аналізі тривалості захворювання встановлено, що рівень СК становить $391,19 \pm 37,15$ мкмоль/л у хворих з гіпертензивним анамнезом менше 5 років, $382,59 \pm 35,67$ мкмоль/л – від 5 до 10 років та $382,29 \pm 36,03$ мкмоль/л – більше 10 років.

При комплексному лікуванні рівень СК в хворих, які отримували комбінацію лізиноприлу з амлодипіном, достовірно знизився до норми ($p < 0,05$), більш виражена динаміка спостерігалася при додатковому застосуванні ралісолу ($p < 0,01$). Гіперурикемію у цій групі виявлено в 83,7% хворих.

У хворих, які отримували бісопролол з амлодипіном, динаміка СК менш виражена. У пацієнтів, які не приймали фітокомплекс, рівень СК знизився на 20,9% ($p < 0,05$), при додатковому застосуванні ралісолу – на 23,6% ($p < 0,01$). Гіперурикемію виявлено в найменшій кількості хворих (51,1%).

При почерговому застосуванні комбінованих лікарських засобів рівень СК достовірно знизився в двох підгрупах, проте в хворих, які додатково отримували фітокомплекс ралісол, показник СК знизився на 27,7% ($p < 0,01$) проти 25,8% ($p < 0,05$). Гіперурикемія спостерігалася в 75,6% хворих.

При аналізі кореляційних зв'язків встановлено залежність між СК і середньодобовим, денним, нічним САТ, середньодобовим ДАТ та ЧСС ($p < 0,05$).

При аналізі даних ехоКГ ізольована гіпертрофія перегородки спостерігалася в 83,7% хворих, гіпертрофія перегородки і задньої стінки ЛШ – в 56%. Гіпертрофія перегородки в межах 1,2-1,3 см виявлена в 61,9% хворих, 1,4-1,5 см – в 31,4%, більше 1,6 см – в 6,8%, що асоціюється з більшим ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень.

Дилатація ЛШ виявлена в 9,2% хворих, правого шлуночка – в 11,3%, обох шлуночків – в 2,1%.

У 28,4% хворих спостерігалася дилатація лівого передсердя, серед яких 20,5% жінок та 7,8% чоловіків. При цьому середній розмір лівого передсердя жінок становив $4,02 \pm 0,3$ см, у чоловіків – $4,5 \pm 0,3$ см.

У хворих на АГ II стадії виявлено чотири типи ремоделювання міокарда. Переважали хворі з ексцентричною в 52 (36,9%) осіб, концентричною – в 45 (31,9%) гіпертрофією ЛШ. Нормальна геометрія спостерігалася в 30 (21,3%) хворих, концентричне ремоделювання – в 12 (8,5%).

Порівняльний аналіз ремоделювання міокарда не виявив суттєвої різниці між хворими з наявністю аритмій. Переважала фібриляція передсердь в хворих з ексцентричною гіпертрофією, що можливо, зумовлене дилатацією порожнини лівого передсердя.

У всіх групах хворих виявлені зміни, характерні для атерогенезу: підвищення в крові рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та зниження вмісту ХС ЛПВЩ. Зокрема, гіперхолестеринемія спостерігалася в 130 (92,2%) хворих, гіпертригліцеридемія – в 122 (86,5%), гіперхолестеринемія за ЛПНЩ – в 139 (98,6%), гіперхолестеринемія за ЛПВЩ (гіпо-ХС ЛПВЩ) – у 83 (58,9%) хворих. У цілому «ліпідна тріада» – гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія за ЛПНЩ і гіпо-ХС ЛПВЩ виявлені в 57 (40,4%) осіб.

При дослідженні ліпідного спектру крові до лікування в усіх групах хворих рівень ЗХС перевищував показник контрольної групи на 28,9%, ХС ЛПНЩ – на 34,6%, ТГ – на 33,6%, КА – на 51,4%. Показник ХС ЛПВЩ становив $1,09 \pm 0,17$ ммоль/л, що на 33,6% нижче показника контролю ($1,65 \pm 0,11$ ммоль/л).

Достовірне підвищення ХС ЛПНЩ разом з підвищенням ЗХС вказує на наявність дисліпідемії ІІб класу за класифікацією D. Fredrickson, що свідчить про високу атерогенність дисліпідемії. Наявність достовірного зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВЩ порівняно з групою контролю ($1,09 \pm 0,17$ ммоль/л проти $1,65 \pm 0,11$ ммоль/л; $p < 0,05$) значно підвищує ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень.

Розподіл досліджуваних груп хворих на відповідні підгрупи відбувався залежно від додаткового призначення фітопрепарату – равісол. Отримані результати свідчать про тенденцію до більш вираженого зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА та підвищення рівня антиатерогенного ХС ЛПВЩ у сироватці крові при додаванні препарату равісол до гіполіпідемічної терапії (розувастатин 10 мг).

У І групі хворих, які отримували комбінацію лізиноприлу з амлодипіном, під впливом лікування відмічено достовірне зниження показників ліпідограми в обох підгрупах. У 2 підгрупі застосування равісолу сприяло швидшій нормалізації рівня ЗХС (37,5% проти 35,2%; $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ (46,2% проти 40,1%; $p < 0,01$), ТГ (30,3% проти 25,7%; $p < 0,05$), КА (45,6% проти 42,6%; $p < 0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 38,1% у 2 підгрупі проти 26,3% у 1 підгрупі ($p < 0,01$).

На 30 день лікування в хворих, які отримували бісопролол з амлодипіном в комбінації з равісолом, ЗХС зменшився на 34,5% ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ – на 41% ($p < 0,01$), ТГ – на 26,1% ($p < 0,05$), КА – на 43,5% ($p < 0,01$). Підвищення вмісту ХС ЛПВЩ становило 29,3% ($p < 0,05$).

У ІІІ групі хворих під впливом комплексного лікування (почергове застосування комбінованих лікарських засобів і гіполіпідемічна терапія) відмічено більш виражене зниження показників ліпідного спектру крові в обох підгрупах.

При аналізі кореляційних зв'язків встановлено прямиї середньої сили зв'язок між ЗХС та середньодобовим АТ ($r = 0,29$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,61$; $p < 0,05$),

загальним фібриногеном ($r=0,58$; $p<0,05$), ФНП- α ($r=0,51$; $p<0,05$) та ІЛ-6 ($r=0,32$; $p<0,05$);прямий зв'язок між ХС ЛПНЩ та середньодобовим АТ ($r=0,22$; $p<0,05$), СРБ ($r=0,68$; $p<0,05$), загальним фібриногеном ($r=0,48$; $p<0,05$), ФНП- α ($r=0,62$; $p<0,05$), ІЛ-6 ($r=0,59$; $p<0,05$) та ІЛ-1 β ($r=0,58$, $p<0,05$);зворотний кореляційний зв'язок між ХС ЛПВЩ та ІЛ-6 ($r= -0,27$, $p<0,05$), ФНП- α ($r= -0,31$, $p<0,05$), СРБ ($r= -0,19$, $p<0,05$).

Слід відзначити, що це дослідження проводилося протягом 30 днів, в той час як повноцінний курс лікування препаратом равісол складає 10 тижнів, тому отримані результати слід вважати попередніми. Цим, скоріше за все, пояснюється невисока різниця результатів лікування між 1 і 2 підгрупами. Однак той факт, що після 30 днів застосування равісол дає додатковий гіполіпідемічний ефект говорить про ефективність фітокомплексу. Побічних ефектів при прийомі фітопрепарату не відмічено. Добрапереносимість равісолу, можливість його поєднання з лікарськими засобами інших груп відкриває додаткові можливості для хворих, в яких є протипокази до тривалого застосування статинів.

У обстежених хворих підвищення концентрації СРБ більше 2 мг/л виявлено в 131 (92,9%) з 141 хворого, помірне підвищення концентрації СРБ (2,1-3 мг/л) спостерігалось в 28 (19,8%) пацієнтів, більш виражене (3,1-5 мг/л) – в 69 (48,9%), значне (більше 5 мг/л) – в 34 (24,1%). Середній вміст СРБ в сироватці крові в пацієнтів з АГ дорівнював $4,13 \pm 0,57$ мг/л, в контрольній групі здорових без ознак системного запалення – $2,1 \pm 0,24$ мг/л. Рівень СРБ від 2,1 до 3 мг/л вважали помірно підвищеним, оскільки він асоціюється із середнім ризиком розвитку судинних ускладнень, концентрацію більше 3 мг/л розцінювали як зону підвищеного ризику серцево-судинних ускладнень.

При дослідженні показників системного запалення до лікування рівень СРБ перевищував показники контрольної групи в 1,9 разів ($p<0,01$) у I групі, в 1,8 разів ($p<0,01$) – у II групі та в 2,1 рази ($p<0,001$) – у III групі хворих.

У всіх групах хворих спостерігали достовірне підвищення рівня загального фібриногену, що в першу чергу вказує на збільшення активності коагуляційного гемостазу в хворих на АГ II стадії. Проте, підвищення показника загального фібриногену, поряд із достовірним підвищенням СРБ, слід розцінювати як фактор запалення, що, у свою чергу, є додатковим предиктором розвитку серцево-судинних ускладнень і вимагає підвищеної уваги та терапевтичної корекції. В усіх групах хворих рівень загального фібриногену перевищував показники контрольної групи в 1,6 рази ($p<0,01$).

При дослідженні рівня прозапальних цитокінів виявлено його значне підвищення порівняно з групою контролю. У I групі хворих, які приймали поєднання лізіноприлу з амлодипіном, рівень ФНП- α перевищував норму в 39,6 разів, у II – в 37,4 рази, у III групі – в 46,2 рази ($p<0,001$); ІЛ-1 β підвищився в 3,1 рази ($p<0,01$) у I групі хворих, в 2,6 рази ($p<0,05$) – у II групі та в 3,7 рази ($p<0,001$) в хворих, які отримували поєднані комбіновані антигіпертензивні засоби. У свою чергу ІЛ-6 у I групі хворих перевищив показники контрольної групи в 4,8 рази ($p<0,001$), у II групі – в 4,3 рази ($p<0,001$), у III групі – в 5,7 рази ($p<0,001$).

У І групі хворих, які приймали лізиноприл з амлодипіном, рівень СРБ знизився в обох підгрупах хворих – у 1 підгрупі на 26,9% ($p<0,05$), у 2 – на 31,3% ($p<0,05$). Загальний фібриноген зменшився на 24,8% ($p<0,05$) у 1 підгрупі порівняно з 26,9% ($p<0,05$) – у 2 підгрупі.

У групі хворих, які отримували комбінацію бісопрололу з амлодипіном, спостерігали менш виражену динаміку. У 1 підгрупі рівень СРБ зменшився на 25,4% ($p<0,05$), у 2 – на 28,8% ($p<0,05$). Загальний фібриноген зменшився в 1 підгрупі на 24,1% проти 26,5% ($p<0,05$).

У ІІІ групі хворих, які отримували поєднання двох комбінацій, спостерігали найбільш виражену динаміку показників. Рівень СРБ у 2 підгрупі знизився на 30,6% ($p<0,05$) проти 26,7% ($p<0,05$) – у 1 підгрупі. Загальний фібриноген зменшився у 1 підгрупі на 25,7% ($p<0,05$), у 2 підгрупі – на 27,7% ($p<0,05$). Все це підтверджує плейотропні ефекти застосованих препаратів, зокрема лізиноприлу, амлодипіну та гіполіпідемічного середника розувастатину. Виявлено їх здатність гальмувати процеси атерогенезу за рахунок корекції ендотеліальної дисфункції, активації антиоксидантних механізмів, позитивного впливу на ліпідний обмін, а додаткове призначення равісолу покращує ефективність лікування АГ.

При аналізі кореляційного зв'язку було встановлено: сильні прямі зв'язки цитокінів між собою. Встановлено кореляційний зв'язок середньої сили між САТ та ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , СРБ ($p<0,05$); кореляційний зв'язок слабкої сили між ДАТ та ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , СРБ, фібриногеном ($p<0,05$); прямий кореляційний зв'язок слабкої сили між ЧСС та ІЛ-6, ФНП- α , СРБ ($p<0,05$); сильні прямі кореляційні зв'язки між ХС ЛПНЩ та ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α , СРБ, фібриногеном ($p<0,05$); зворотний кореляційний зв'язок слабкої сили між ХС ЛПВЩ та ІЛ-6, ФНП- α , СРБ ($p<0,05$). Показники цитокінової ланки пов'язані з рівнем АТ і ЧСС, що підтверджують вплив запалення на виникнення та розвиток АГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі отримано нові науково-обґрунтовані результати, які вирішують актуальне завдання діагностики та лікування хворих на АГ ІІ стадії 2-3 ступенів на основі вивчення показників добового моніторування АТ, ліпідного спектру крові, неспецифічного системного запалення та рівня сечової кислоти, їх корекції за допомогою комбінованих лікарських засобів лізиноприлу з амлодипіном, бісопрололу з амлодипіном і розувастатину з равісолом.

1. В процесі лікування комбінованими антигіпертензивними засобами відмічено достовірне зниження показників ДМАТ. Найефективнішим є лікування в групі хворих, які по чергово отримували комбіновані лікарські засоби. Середньодобовий САТ знизився на 24,3%, ДАТ – на 29,1% ($p<0,001$). Застосування фіксованих комбінацій сприяло нормалізації АТ протягом доби, про що свідчить зниження добового індексу на 71% ($p<0,001$). У хворих «non-dipper» рівень сечової кислоти був найвищим

(390,2±39,9 мкмоль/л). Хворі з добовим профілем «night-peaker» характеризувалися найбільшим проявом дисліпідемії, рівень СК був найнижчим. У хворих «over-dipper» реєстрували найвищий рівень АТ до лікування та найкращу ефективність лікування.

2. При аналізі ліпідного спектру крові до лікування виявлено підвищений рівень ЗХС ($p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($p<0,01$), КА ($p<0,01$) і знижений ХС ЛПВЩ ($p<0,01$) порівняно з контрольною групою. Найменша ефективність гіполіпідемічної терапії спостерігалася в хворих, які приймали бісопролол з амлодипіном. У 1 підгрупі зниження рівня ЗХС становило 31,9% ($p<0,001$), ХС ЛПНЩ – 37,4% ($p<0,01$), ТГ – 18,6% ($p>0,05$), КА – 39,3% ($p<0,01$). Рівень ХС ЛПВЩ під впливом лікування підвищився на 22,8% ($p<0,05$). У хворих, які додатково отримували равісол, відмічено більш виражену позитивну динаміку щодо зниження рівня ЗХС – на 34,5% ($p<0,01$), ХС ЛПНЩ – на 41% ($p<0,01$), ТГ – на 26,1% ($p<0,05$), КА – на 43,5% ($p<0,01$). Підвищення вмісту ХС ЛПВЩ становило 29,3% ($p<0,05$). Встановлений зв'язок між показниками ліпідного спектру крові та цитокіновою ланкою, що підтверджує вплив запалення на розвиток АГ.
3. У хворих на АГ II стадії до лікування виявлено ознаки системної запальної відповіді, що проявлялася підвищенням рівня прозапальних цитокінів у крові (ФНП- α – у 41,1 раз ($p<0,01$), ІЛ-1 β – у 3,1 ($p<0,01$), ІЛ-6 – у 4,9 ($p<0,001$)), СРБ – у 1,9 ($p<0,01$), загального фібриногену – у 1,6 ($p<0,01$). Проведене лікування призвело до достовірної нормалізації цих показників у більшості хворих ($p<0,01$). У хворих, які в комплексному лікуванні використовували фітокомплекс равісол, покращання показників більш виражене.
4. До лікування спостерігали підвищений рівень СК порівняно з контрольною групою. У I групі хворих показник СК перевищив норму на 25,8% ($p<0,01$), у II групі – на 21,2% ($p<0,05$), у III групі – на 27,2% ($p<0,01$). Гіперурикемія найчастіше спостерігалася в I групі хворих (83,7%). Найбільш виражена динаміка рівня СК виявлена в хворих, які почергово застосовували гіпотензивні засоби. Після лікування у 1 підгрупі рівень СК зменшився на 25,8% ($p<0,05$), у 2 підгрупі хворих, які додатково отримували равісол - на 27,7% ($p<0,01$).
5. Комплексне лікування хворих на АГ II стадії з використанням гіполіпідемічної терапії в поєднанні з равісолом сприяє нормалізації показників ліпідного спектру крові, системного запалення та рівня сечової кислоти. Використання равісолу в поєднанні з гіпотензивними середниками і розувастатином сприяє швидшому й ефективнішому зниженню АТ.
6. Розроблений алгоритм почергового застосування комбінацій лікарських засобів бісопрололу 5 мг з амлодипіном 5 мг (1 табл. зранку) та лізиноприлу 10 мг з амлодипіном 5 мг (1 табл. ввечері) у хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на АГ рекомендовано проводити добове моніторування АТ з метою діагностики, оцінки перебігу захворювання, вибору гіпотензивного засобу та контролю ефективності антигіпертензивної терапії.
2. При АГ доцільно проводити скринінгове дослідження показників системного запалення та рівня сечової кислоти для виявлення додаткових факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.
7. Почергове застосування комбінацій лікарських засобів бісопрололу 5 мг з амлодипіном 5 мг (1 табл. зранку) та лізіноприлу 10 мг з амлодипіном 5 мг (1 табл. ввечері) у хворих на АГ II стадії добре переноситься хворими, не викликає негативної динаміки лабораторних показників.
3. Для підвищення ефективності лікування, нормалізації показників ліпідного спектру крові, системного запалення, рівня сечової кислоти рекомендовано застосування гіполіпідемічної терапії в поєднанні з равісолом (по 1 ч. л. 3 рази на день).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Функція печінки, показники сечової кислоти та ліпідного спектру крові при поєднаній гіполіпідемічній терапії хворих із серцево-судинними захворюваннями / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Газда, Н. Р. Федчишин, О. М. Голик, М. І. Прокоса, О. М. Шевчун // Сімейна медицина. – 2013. – № 2. – С. 109–112. *(Дисертант провів пошук та аналіз літературних джерел, клінічне обстеження пацієнтів, аналіз і узагальнення отриманих результатів, брав участь у підготовці роботи до друку).*
2. Застосування амлодипіну та бісопрололу у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, М. С. Була, О. В. Заремба // Wiadomoscilekarskie. – 2014. – № 67. – С. 326–327. *(Дисертант провів огляд літератури, клінічне обстеження пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
3. Динаміка показників гемостазу у хворих на артеріальну гіпертензію в процесі лікування комбінованим антигіпертензивним засобом / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, М. С. Була, О. В. Заремба // Wiadomoscilekarskie. – 2014. – № 67. – С. 328–331. *(Дисертант провів огляд літератури, підготував роботу до друку).*
4. Динаміка добових коливань артеріального тиску та їх корекція у хворих на артеріальну гіпертензію за допомогою комбінованого лікарського засобу тонорма / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, М. С. Була, О. В. Заремба // Сімейна медицина. – 2014. – № 3. – С. 111–114. *(Дисертант провів огляд літератури, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
5. Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией / Е. Ф. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Вирна. // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 43–46.

(Дисертант провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).

6. Заремба Є. Х. Добовий ритм артеріального тиску та ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – №1. – С. 79–83. *(Дисертант сформулював ідею, провів огляд літератури, клінічне обстеження пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
7. Заремба Є. Х. Залежність показників ліпідного обміну у хворих на артеріальну гіпертензію від рівня протизапальних реакцій / Є. Х. Заремба, М. М. Вірна // Світ медицини та біології. – 2017. – № 1. – С. 58–61. *(Дисертант провів підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
8. Патент № 103683 У Україна, МПК А61В 5/02, А61Р 9/12 Спосіб антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію високого та дуже високого ризику / Є.Х. Заремба, М.М. Вірна, О.В. Заремба-Федчишин, О.В. Заремба; заявники та патентовласники Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького— № u201506253; заявл.24.06.2015; опубл. 25.12.2015, бюл. № 24. *(Дисертант провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
9. Роль добового моніторування артеріального тиску в оптимізації комбінованої антигіпертензивної терапії (Методичні рекомендації) / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Вірна. – Львів, 2009. – 56 с. *(Дисертант провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
10. Поєднане застосування равісолу з статинами у хворих на ІХС / О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Газда, Г.І. Березюк // Науково-практична конференція «ГалМЕД. Впровадження немедикаментозної і нетрадиційної медицини в систему підготовки лікаря загальної практики. Сімейна медицина – запорука здоров'я». Тези доповідей. 28-30 березня 2012 р. – С. 62-64. *(Дисертант провів огляд літератури, клінічне обстеження хворих).*
11. О. В. Заремба-Федчишин. Використання равісолу та статинотерапії у хворих із серцево-судинними захворюваннями / О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Газда // Науково-практична конференція інтернів «Вибрані питання в загальнолікарській практиці». Тези доповідей. 9 квітня 2013 р. – С. 19. *(Дисертант провів огляд літератури, аналіз отриманих даних, підготував роботу до друку).*
12. Вплив поєднаної гіполіпідемічної терапії на функцію печінки, рівень сечової кислоти та ліпідогрaми у кардіологічних хворих / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Газда, Н. Р. Федчишин,

- О. М. Голик, М. І. Прокоша, О. М. Шевчун // Науково-практична конференція «ГалМЕД. Профілактика та рання діагностика соціально-небезпечних захворювань в практиці сімейного лікаря». Тези доповідей. 17-19 квітня 2013 р. – С. 93-94. *(Дисертант провів огляд літератури, аналіз та узагальнення отриманих результатів)*.
13. Застосування комбінованого лікарського засобу алотендин у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Вірна, О. М. Шевчун-Пудлик // Національний конгрес «Людина та ліки - Україна». Тези доповідей. 1-3 квітня 2014 р. – С. 15–16. *(Дисертант провів узагальнення отриманих результатів, брав участь у підготовці роботи до друку)*.
 14. Аналіз добового моніторингу артеріального тиску при застосуванні амлодипіну та бісопрололу у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, М. С. Була, О. В. Заремба // Український кардіологічний журнал, додаток 4, матеріали XV національного конгресу кардіологів України. Тези доповідей. 23-25 вересня 2014 р., м. Київ. – С. 22. *(Дисертант провів огляд літератури, клінічне обстеження пацієнтів, підготував роботу до друку)*.
 15. Особливості застосування комбінованої антигіпертензивної терапії при важкому перебігу артеріальної гіпертензії / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, О. В. Заремба, М. М. Вірна // Науково-практична конференція «ГалМЕД. Профілактика, лікування та реабілітація в практиці сімейного лікаря». Тези доповідей. 21-23 квітня 2015 р. – С. 36–37. *(Дисертант провів огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення отриманих результатів, підготував роботу до друку)*.
 16. Заремба Є. Х. Ефективність застосування статинів у поєднанні з ралісолом у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна. // Український кардіологічний журнал, додаток 1, матеріали XVI національного конгресу кардіологів України. Тези доповідей. 23-25 вересня 2015 р., м. Київ. – С. 33. *(Дисертант провів клінічне обстеження пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів)*.
 17. Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску та ліпідограми у хворих на артеріальну гіпертензію / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна, О. В. Заремба, О. М. Шевчун-Пудлик // Міжнародний конгрес «Людина та ліки - Україна». Тези наукових доповідей. 10-11 вересня 2015 р. – С. 7–8. *(Дисертант провів огляд літератури, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів)*.
 18. Заремба Є. Х. Характеристика хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від добового профілю артеріального тиску / Є. Х. Заремба, О. В. Заремба-Федчишин, М. М. Вірна. // Науково-практична конференція «ГалМЕД. Сімейна медицина. Перспективи та шляхи подальшого розвитку». Тези доповідей. 13-15 квітня 2016 р. – С. 12–14. *(Дисертант провів огляд літератури, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку)*.

19. Заремба Є. Х. Динаміка показників неспецифічного системного запалення у хворих на АГ високого ризику при комплексному лікуванні / Є. Х. Заремба, М. М. Вірна // Український кардіологічний журнал, додаток 3, матеріали XVII національного конгресу кардіологів України. Тези доповідей. 21-23 вересня 2016 р., м. Київ. – С. 42. *(Дисертант провів підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*
20. Заремба Є. Х. Вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники неспецифічного системного запалення хворих на артеріальну гіпертензію високого ризику / Є. Х. Заремба, М. М. Вірна // Здоров'я суспільства. – 2016. – № 3. – С. 124. *(Дисертант провів підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготував роботу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Вірна М.М. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію.– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2017.

Робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на АГ II стадії 2-3 ступенів на основі вивчення добового моніторування артеріального тиску, ліпідного спектру крові, системного запалення, сечової кислоти та корекції виявлених порушень за допомогою комбінованої антигіпертензивної терапії (лізіноприлу з амлодипіном та/або бісопрололу з амлодипіном) і равісолу.

На основі аналізу ДМАТ встановлено залежність між ступенем нічного зниження АТ та лабораторними показниками (ліпідного спектру крові, системного запалення, рівня сечової кислоти), що розглядаються як фактори ризику несприятливих серцево-судинних ускладнень. Встановлено зв'язки між ЧСС (як модифікуючим фактором ризику) та показниками ліпідного спектру крові (ХС ЛПНЩ), системного запалення (СРБ) і рівнем сечової кислоти, що можуть погіршувати перебіг АГ. Виявлено гіперхолестеринемію та дисліпідемію, які є основними факторами ризику розвитку атеросклерозу, що призводить до прогресування АГ. Виявлено наявність гіперурикемії у 70% хворих, ознаки системної запальної відповіді, що проявляється підвищенням ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, СРБ.

Застосування комбінованої антигіпертензивної терапії у поєднанні з равісолом (по 1 ч. л. 3 рази на день) сприяє нормалізації показників ДМАТ, системного запалення, ліпідного спектру крові та рівня сечової кислоти.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, добовий моніторинг артеріального тиску, системне запалення, ліпідний спектр крові, сечова кислота, равісол.

АННОТАЦИЯ

Вирна М.М. Оптимизация комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – кардиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2017.

Работа посвящена повышению эффективности лечения больных АГ II стадии, 2-3 степени на основании изучения суточного мониторинга артериального давления, липидного спектра крови, активности системного воспаления, уровня мочевой кислоты и коррекции выявленных нарушений с помощью комбинированной гипотензивной терапии (лизиноприла с амлодипином и/или бисопролола с амлодипином) и рависола.

Пациенты с АГ распределены на группы в зависимости от среднесуточного уровня ЧСС и лечебной тактики. Больным с АГ II стадии назначалось гипотензивное лечение в виде поочередного применения лизиноприла 10 мг с амлодипином 5 мг и бисопролола 5 мг с амлодипином 5 мг. В зависимости от способа лечения каждая группа разделена на две подгруппы. В одной подгруппе применяли гиполипидемическую терапию розувастатином 10 мг, во второй использовали розувастатин 10 мг и фитопрепарат рависол.

Поочередное применение комбинированных лекарственных средств достоверно улучшает результаты лечения – снижает среднесуточный САД на 24,3% при снижении среднедневного САД на 22,8% и средненочного САД на 26,1%. При 30-дневном применении рависола наблюдали более существенное снижение среднесуточного САД на 27,6%. На основании показателей СМАД установлена зависимость между степенью ночного снижения АД и лабораторными показателями (липидного спектра крови, системного воспаления, уровня мочевой кислоты), которые рассматриваются как факторы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Дополнительное назначение рависола способствовало нормализации нарушений суточного профиля АД у большего числа больных.

Установлены связи между ЧСС (как модифицирующим фактором риска) и показателями липидного спектра крови (ХС ЛПНП), системного воспаления (СРБ) и мочевой кислотой ($p < 0,05$), которые могут ухудшать течение АГ.

Обнаружено гиперхолестеринемия и дислипидемия, которые являются основными факторами риска развития атеросклероза, что приводит к прогрессированию АГ.

Установлено, что уровень мочевой кислоты превышал показатели практически здоровых лиц у женщин на 49,1%, самый высокий уровень наблюдали в возрасте 51-60 лет с длительностью заболевания менее 5 лет, поэтому следует учитывать этот показатель при начальной стадии АГ.

На основании комплексного исследования показателей СМАД, липидного спектра крови, системного воспаления и мочевой кислоты у больных АГ II стадии 2-3 степени выявлено наличие гиперурикемии у 70%

больных, признаки системного воспалительного ответа, что проявляется повышением ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, умеренным повышением СРБ (2,1-3 мг/л) – в 19,8%, более выраженное (3,1- 5 мг/л) – в 48,9% и значительное (более 5 мг/л) – в 24,1% больных.

У больных АГ II стадии выявлено все четыре типа ремоделирования миокарда: эксцентрическую гипертрофию– в 36,9% больных, концентрическую– в 31,9%, нормальную геометрию– в 21,3%, концентрическое ремоделирование– в 8,5%. Гипертрофия перегородки в пределах 1,2-1,3 см обнаружена в 61,9% больных, 1,4-1,5 см – в 31,4%, более 1,6 см – в 6,8%, что ассоциируется с большим риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Применение комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с рависолом (по 1 ч. л. 3 раза в день) способствует нормализации показателей СМАД, системного воспаления, липидного спектра крови и уровня мочевой кислоты.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточный мониторинг артериального давления, системное воспаление, липидный спектр крови, мочевая кислота, рависол.

SUMMARY

Virna

M.M. Optimization combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension. – The manuscript.

The dissertation to obtain the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – Cardiology. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2017.

The thesis is devoted to the treatment improvement of patients with stage II hypertension of 2-3 degrees based on the study of blood pressure diurnal monitoring (DMBP), blood lipid spectrum, systemic inflammation, uric acid as well as correction of revealed violations using the combined antihypertensive therapy (lisinopril with amlodipine and / or bisoprolol with amlodipine) and ravisol.

Based on the DMBP analysis, relationships between the degree of night blood pressure lowering and laboratory parameters (blood lipid spectrum, systemic inflammation, uric acid), regarded as risk factors for adverse cardiovascular events, were revealed. The links between the heart rate frequency (as modifying risk factor) and blood lipid spectrum (LDL-C), systemic inflammation (CRP) and the level of uric acid, which can lead to deterioration of hypertension, were established. Hypercholesterolemia and dyslipidemia, which are the major risk factors of atherosclerosis, that is resulted in the progression of hypertension, were detected. The presence of hyperuricemia was revealed in 70% of patients with signs of systemic inflammatory response that was manifested by increased levels of TNF- α , IL-1 β , IL-6, CRP.

The application of combined antihypertensive therapy in combination with ravisol (1 tsp 3 times a day) promotes normalization ofDMBP, systemic inflammation, blood lipid spectrum and the level of uric acid.

Keywords:arterial hypertension, diurnal monitoring of blood pressure, systemic inflammation, blood lipid profile, uric acid, ravisol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

β-АБ	β-адреноблокатори
АГ	артеріальна гіпертензія
АК	антагоністи кальцію
АТ	артеріальний тиск
ВТМ	відносна товщина міокарда
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ДАТ д	діастолічний артеріальний тиск денний
ДАТ доб	діастолічний артеріальний тиск добовий
ДАТ н	діастолічний артеріальний тиск нічний
ДІ	добовий індекс
ДМАТ	добове моніторування артеріального тиску
Ехо-КГ	ехокардіографія
ЗХС	загальний холестерин
ІЛ-1β	інтерлейкін-1β
ІЛ-6	інтерлейкін-6
ІММ	індекс маси міокарда
ІЧ	індекс часу
КА	коефіцієнт атерогенності
ЛШ	лівий шлуночок
ММ	маса міокарда
ПАТ	пульсовий артеріальний тиск
ПАТ д	пульсовий артеріальний тиск денний
ПАТ доб	пульсовий артеріальний тиск добовий
ПАТ н	пульсовий артеріальний тиск нічний
САТ	сistolічний артеріальний тиск
САТ д	сistolічний артеріальний тиск денний
САТ доб	сistolічний артеріальний тиск добовий
САТ н	сistolічний артеріальний тиск нічний
СК	сечова кислота
СРБ	С-реактивний білок
ТГ	тригліцериди
ФНП-α	фактор некрозу пухлин-α
ХС ЛПВЩ	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЧСС	частота серцевих скорочень