



О. Я. Бабак, К. І. Терешкін, В. В. Школьник

## ДИНАМІКА ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З ОЖИРІННЯМ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, моніторингування артеріального тиску, антигіпертензивна терапія.

Виконано дослідження особливостей стану добового моніторингування артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням у порівнянні з пацієнтами з гіпертонічною хворобою без надмірної ваги. У хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням виявили поєднання несприятливих щодо прогнозу перебігу захворювання характеристик добового профілю артеріального тиску, що підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень. Комбінована терапія амлодипіном і олмесартаном призводить до достовірного зниження середньоінтегральних показників і покращення добового профілю артеріального тиску.

### Динамика суточного мониторинга артериального давления у больных гипертонической болезнью в сочетании с ожирением под воздействием комбинированной антигипертензивной терапии

О. Я. Бабак, К. И. Терешкин, В. В. Школьник

Проведено исследование особенностей суточного мониторинга артериального давления у больных гипертонической болезнью и ожирением по сравнению с пациентами с гипертонической болезнью без избыточного веса. У больных гипертонической болезнью с ожирением отмечено сочетание неблагоприятных для прогноза течения заболевания характеристик суточного профиля артериального давления, которое повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная терапия амлодипином и олмесартаном приводит к достоверному снижению среднеинтегральных показателей и улучшению суточного профиля артериального давления.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ожирение, мониторинг артериального давления, антигипертензивная терапия.

### Dynamics of daily blood pressure monitoring in hypertensive patients with obesity exposed to combined antihypertensive therapy

O. Ya. Babak, K. I. Tereshkin., V. V. Shkolnik

The study of the features of daily monitoring of blood pressure in patients with essential hypertension by obesity compared with patients with essential hypertension without excess weight was done. Combined therapy with amlodipine and olmesartan leads to a significant decrease in mean integral indicators and improve the circadian blood pressure.

**Key words:** hypertonic disease, obesity, daily blood pressure monitoring, combined antihypertensive therapy.

Перше місце у структурі патології серцево-судинної системи (ССС), що є однією з головних причин смертності та інвалідизації населення в світі, посідає гіпертонічна хвороба (ГХ). Вивчення етіології, патогенезу та особливостей її перебігу, враховуючи наявність супутньої патології, є важливим та актуальним завданням.

Найголовнішим ускладнюючим фактором гіпертонічної хвороби є наявність метаболічного синдрому, складовою частиною якого є ожиріння (ОЖ) – складний комплекс гуморальних і метаболічних порушень [1]. Це пов'язано, насамперед, із тим, що збільшення ваги на 1 кг підвищує ризик розвитку кардіоваскулярної патології на 3,1%. [2]. Важливо відзначити, що розповсюдженість ожиріння щороку зростає, сьогодні його встановлено у близько як 25% працездатного населення.

Патогенез артеріальної гіпертензії (АГ) при ожирінні має певні особливості: відбувається затримка натрію та рідини, розвиток гіперволемії, підвищення вмісту натрію у стінці судин і вазоконстрикція [3]. Це призводить до все більшої стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і «замикає» всі процеси, що беруть участь у підвищенні АТ, у «хибне коло». Як наслідок, виникають зміни централь-

ної гемодинаміки: збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду і загального периферичного судинного опору [4].

АГ на тлі ожиріння має тісний патогенетичний зв'язок із ураженням нирок, що має тенденцію до прогресування в хронічну ниркову недостатність. Так, АГ супроводжується формуванням нефросклерозу з розвитком первинно зморщеної нирки, цукрового діабету (ЦД) 2 типу з розвитком діабетичної нефропатії і гломерулосклерозу [5]. Однією з важливих обставин, що призводить до збільшення серцево-судинної смертності при ГХ на тлі ожиріння, є ранній розвиток і прогресування атеросклерозу [6]. Слід відзначити, що атерогенні класи ліпопротеїдів є потенційно про-тизапальними факторами, а отже, збільшують імовірність розвитку ГХ. Це стосується і ліпопротеїдів, багатих на тригліцериди, – хіломікрони, ліпопротеїдів дуже низької щільності й, особливо, ліпопротеїдів низької щільності [7].

Відомо, що хронічна постпрандіальна гіперглікемія, яку часто виявляють у хворих із надлишковою вагою, призводить до оксидативного стресу. Останній характеризується інтенсивним утворенням вільних радикалів [8], що зв'язуються з молекулами ліпідів, роблячи їх осо-



бливо атерогенними, а також із молекулою оксиду азоту (NO), інгібуючи його вазодилатуючу, протизапальну дію та здатність пригнічувати адгезію лейкоцитів, адгезію та агрегацію тромбоцитів і проліферацію гладком'язових клітин (ГМК). Окислені ліпіди ще більше інгібують NO, стимулюють секрецію вазоконстрикторів ендотеліну I та простагліцину I<sub>2</sub>, що не тільки викликають вазоспазм, але й посилюють проліферацію ГМК [9,10]. Окислені ліпіди також підсилюють адгезію лейкоцитів до ендотелію, прискорюють апоптоз ендотеліоцитів. Усе це призводить до пошкодження ендотелію. Отже, метаболічний синдром передує атеросклерозу, цукровому діабету 2 типу та органним ураженням, асоційованим з АГ.

### МЕТА РОБОТИ

Вивчення особливостей стану добового моніторування АТ у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням у порівнянні з показниками пацієнтів із гіпертонічною хворобою без надмірної ваги, а також його динаміки під впливом антигіпертензивної терапії.

*Завдання дослідження:*

1. Визначення антропометричних показників у хворих на ГХ, поєднану з ожирінням (об'єм талії (ОТ), об'єм стегон (ОС), ОТ/ОС, індекс маси тіла).

2. Встановити зміни показників добового моніторування у хворих із незначним і вираженим ожирінням.

3. Оцінити клінічну ефективність фармакотерапії при використанні антагоніста рецепторів ангіотензину II (А-II) олмесартану та антагоніста кальцію амлодипіну на підставі контролю артеріального тиску та метаболічних порушень.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежили 48 хворих на ГХ, поєднану з ожирінням, та 32 хворих на ГХ без ожиріння. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Діагноз ГХ й ожиріння встановлювали шляхом комплексного обстеження на підставі скарг хворих, анамнезу життя та захворювання, об'єктивних даних, клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень; виконали добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ).

Усі хворі отримували комбінацію антагоніста рецепторів А-II олмесартану та антагоніста кальцію амлодипіну. Тривалість лікування становила 6 місяців.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакета програм Microsoft Excel. Достовірність різниці між середніми величинами визначали за критерієм Стьюдента. Різницю вважали статистично достовірною при ймовірності  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявили достовірне підвищення всіх середніх показників у хворих на ГХ з ожирінням у порівнянні з пацієнтами з ГХ без ожиріння. Відзначили і вищі показники «навантаження тиском» у цих хворих. Так, індекси часу систолічного та діастолічного АТ (ІЧ САТ/ІЧ ДАТ) у хворих без ожиріння становили  $62,1 \pm 3,7 / 56,4 \pm 2,2\%$ , у хворих з ожирінням –  $89,3 \pm 3,3 / 87,4 \pm 2,9\%$  відповідно. Отже, поєднання цих

патологій супроводжується стабільнішим підвищенням АТ протягом доби.

Аналіз показників ДМАТ, крім відмінностей середньо-інтегральних показників і «навантаження гіпертонічними величинами» вдень і вночі, виявив відмінності ступеня ранкового підвищення АТ (з 05.00 до 10.00). У хворих на ГХ ступінь ранкового підвищення САТ/ДАТ становив  $52,5 \pm 3,1 / 31,9 \pm 2,9$  мм рт.ст., у хворих на ГХ з ожирінням –  $59,2 \pm 4,0 / 40,1 \pm 3,1$  мм рт.ст. За даними спеціалізованої літератури, ранкове підвищення вважають пусковим механізмом більшості серцево-судинних захворювань.

У групі хворих на ГХ без ОЖ виявлено як правильний добовий ритм з акрофазою САТ і ДАТ в  $15,2 \pm 0,7$  і  $16,3 \pm 0,4$  год, так і порушений добовий ритм із відсутністю або недостатнім зниженням АТ вночі та зміщенням акрофаз САТ і ДАТ у денні та ранкові години.

У хворих на ГХ без ожиріння ступінь нічного зниження САТ/ДАТ становив  $12,9 \pm 1,3 / 13,6 \pm 1,1\%$ , а у пацієнтів із ГХ з ОЖ добовий ритм характеризувався зниженням перепаду «день-ніч» САТ/ДАТ до  $6,1 \pm 1,0 / 5,2 \pm 0,9\%$ , що, ймовірно, було результатом функціональних змін у системі барорегуляції, відсутністю адаптивних механізмів і могло бути як причиною, так і наслідком ураження органів-мішеней у цієї категорії хворих.

При аналізі добового профілю АТ при ГХ з ОЖ встановлено, що індивідуальні добові ритми АТ істотно відрізнялись за вираженістю. Як свідчать отримані дані, у хворих на ГХ у поєднанні з ОЖ збільшена частота несприятливих типів ДМАТ, що потенційно небезпечно в аспекті розвитку церебральних і судинних ускладнень.

Дані аналізу свідчать про позитивний кореляційний зв'язок ступеня ранкового підвищення САТ/ДАТ зі ступенем нічного зниження (СНЗ) САТ ( $r = 0,40/0,44$ ,  $p < 0,05$ ) і СНЗ ДАТ ( $r = 0,39/0,41$ ,  $p < 0,05$ ) у хворих на ГХ з ОЖ. Ступінь ранкового підвищення ДАТ достовірно корелював із варіабельністю ДАТ (Д) / САТ (Н) ( $p = 0,40/0,44$ ,  $p < 0,05$ ). СНЗ АТ, що характеризує вираженість двофазного ритму АТ, свідчив про монотонний характер добової кривої з недостатнім зниженням АТ вночі. Середні значення варіабельності АТ не перевищували нормативів. При цьому виявили значне збільшення варіабельності САТ/ДАТ вдень і вночі у  $24,2\%$  хворих на ГХ з ОЖ, що свідчить про патологічну варіабельність, яка, за даними ряду досліджень, є незалежним фактором ризику виникнення ускладнень.

Протягом досліджень у  $70\%$  хворих на ГХ з ожирінням виявили порушення добового ритму САТ, що виявлялись у вигляді більшої швидкості підвищення АТ у ранкові години, достовірно вищих показників індексу часу (ІЧ) в усі часові проміжки. У цих пацієнтів середній рівень 24-годинного пульсового АТ (ПАД) був значно вищим (ПСАТ (24) –  $60$  мм рт.ст., ПДАТ (24) –  $55$  мм рт.ст.), у порівнянні з групою хворих без ожиріння (ПСАТ (24) –  $43$  мм рт.ст., ПДАТ (24) –  $35$  мм рт.ст.),  $p < 0,05$ . Нічне зниження ПАТ у хворих на ГХ з ОЖ майже відсутнє, але його виявили у пацієнтів із ГХ без ожиріння.



Беручи до уваги значення метаболічних порушень, зокрема абдомінального ожиріння для розвитку кардіоваскулярних ускладнень, розробка заходів, спрямованих на первинну профілактику серцево-судинних ускладнень, є актуальним і надзвичайно важливим завданням. Значною мірою успіх її вирішення під час лікування хворих із метаболічним синдромом визначається ефектами антигіпертензивних препаратів і, зокрема, їхньою здатністю впливати на процеси вуглеводного та ліпідного обміну.

Відповідно до сучасних рекомендацій із лікування артеріальної гіпертонії запорукою успіху суттєвого зниження артеріального тиску є використання комбінованої терапії. Для пацієнтів з ожирінням терапія має містити, в першу чергу, комбінацію препаратів, що знижують активність РААС (ІАПФ і сартани), з препаратами, що знижують активність симпатичної нервової системи ( $\beta$ -адреноблокатори та недигідропіридинові антагоністи кальцію), і діуретиками [11]. Високу ефективність використання препаратів, що блокують РААС, при ожирінні доведено в багатьох дослідженнях [12].

У здійсненій праці показали: терапевтична корекція виявлених метаболічних і гемодинамічних порушень відкриває перспективні підходи до зниження кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ з ожирінням.

Комбінована антигіпертензивна терапія (олмесартан медоксоміл з амлодипіном) засвідчила, що в динаміці у хворих на ГХ із та без ОЖ, поряд із позитивною клінічною симптоматикою, спостерігали поліпшення стану ліпідного та вуглеводного обміну.

Виражений антигіпертензивний ефект (нормалізація АТ) на тлі терапії амлодипіном і олмесартаном досягнуто у 75% хворих на ГХ з ОЖ, а при ГХ без ОЖ цей показник становив 82%.

Так, за даними ДМАТ початкові середньоінтегральні значення САТ (24) і ДАТ (24) становили 160,3 $\pm$ 2,1 мм рт.ст. і 96,1 $\pm$ 1,3 мм рт.ст., а потім знизились до 139,4 $\pm$ 1,3 і 84,5 $\pm$ 2,2 мм рт.ст. (в обох випадках  $p < 0,05$ ).

САТ і ДАТ вдень достовірно зменшились ( $\Delta$  САТ (Д) = -30,1 $\pm$ 2,9 мм рт.ст.,  $\Delta$  ДАТ (Д) = -12,0 $\pm$ 0,7 мм рт.ст., в обох випадках  $p < 0,05$ ). Уночі спостерігали достовірне зниження САТ з 154,6 $\pm$ 4,2 мм рт.ст. до 128,5 $\pm$ 3,1 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) і ДАТ з 95,1 $\pm$ 0,5 мм рт.ст. до 83,5 $\pm$ 0,3 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

Сучасні підходи до лікування АГ припускають вибір препарату, що здатний забезпечити адекватний контроль протягом 24 годин. Це зумовлює важливість тривалого вимірювання АТ як методу оцінки якості антигіпертензивної терапії. Показано, що не тільки абсолютні значення АТ, але і тривалість його підвищення протягом доби є важливими факторами ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. При виконанні ДМАТ ефективність антигіпертензивних препаратів оцінювали не тільки за ступенем зниження АТ, але й за динамікою показників «навантаження тиском». Так, 24-годинні значення ІЧ САТ знизились на 52,1 $\pm$ 1,5%, ІЧ ДАТ – на 53,1 $\pm$ 2,4% (в обох випадках  $p < 0,001$ ).

У хворих на ГХ без ОЖ цей показник становив 46,6 $\pm$ 3,3% для САТ і 35,2 $\pm$ 2,8% для ДАТ.

Використовувана терапія не мала негативного впливу на фізіологічний двофазний циркадний ритм АТ, котрий оцінювали за добовим індексом (ДІ), і усувала наявні патологічні варіанти порушення циркадного ритму АТ. Так, лікування призвело до збільшення ДІ САТ і ДАТ у хворих із типом «non-dipper» до нормальних значень: з 6,5 $\pm$ 0,9 / 5,2 $\pm$ 1,3% до 11,3 $\pm$  1,8 / 10,4 $\pm$  1,2% ( $p < 0,05$ ). У хворих із типом «night-reaker» визначили зміну знаку ДІ САТ і ДАТ із негативного на позитивний з -4,5 $\pm$ 0,8 / -3,3 $\pm$ 0,7% до 3,2 $\pm$ 0,9 / 3,0 $\pm$ 0,6% ( $p < 0,001$ ), не досягаючи при цьому нормальних значень.

У динаміці лікування достовірно знижувалась варіабельність як САТ, так і ДАТ. САТ (Д) у хворих на ГХ з ожирінням знизився з 16,4 $\pm$ 0,5 мм рт.ст. до 13,3 $\pm$ 0,8 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), варіабельність ДАТ (Д), яка становила 16,1 $\pm$ 0,9 мм рт.ст., знизилась до 12,5 $\pm$ 0,9 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). У хворих на ГХ без ОЖ варіабельність САТ(24) знизилась з 15,7 $\pm$ 0,66 мм рт.ст. до 11,2 $\pm$ 0,4 мм рт.ст.  $p < 0,05$ , варіабельність ДАТ(24) – з 14,1 $\pm$ 0,4 мм рт.ст. до 10,5 $\pm$ 0,3 мм рт.ст.  $p < 0,05$ .

Зниження варіабельності АТ у цієї категорії пацієнтів пояснюється впливом препарату на активність ренін-ангіотензинової системи, що бере участь у формуванні варіабельності АТ.

Найчастіше розвиток серцево-судинних ускладнень відзначають у ранні ранкові години, коли відбувається фізіологічна активація симпато-адреналової і ренін-ангіотензинової систем, що сприяє підвищенню агрегаційної здатності тромбоцитів, зниженню фібринолітичної активності крові, підвищенню тону судин, у тому числі вінцевих і мозкових артерій. Ці фізіологічні реакції, що є безпечними для здорової людини, набувають критичного значення у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями. Виражене підвищення АТ у ранкові години найчастіше визначали при слабо контрольованому АТ, що в поєднанні з нейрогуморальними змінами у пацієнтів з АГ підвищує ризик виникнення тромбозу й ішемічного ушкодження головного мозку і серця. Тому при прийомі антигіпертензивної терапії важливе адекватне призначення препарату протягом доби з обов'язковим контролем ступеня ранкового підвищення АТ. У дослідженні встановили: ступінь ранкового підвищення АТ до кінця лікування на тлі комбінованої терапії вірогідно зменшився у хворих на ГХ як з ОЖ, так і без нього.

## ВИСНОВКИ

Дослідження засвідчило, що у хворих на ГХ з ожирінням відзначається поєднання несприятливих щодо прогнозу перебігу захворювання характеристик добового профілю АТ у вигляді високого САТ і ДАТ протягом доби, порушення добового ритму АТ із відсутністю достатнього зниження вночі («non-dipper»), підвищеної варіабельності САТ і ДАТ, високих показників навантаження тиском, високої швидкості ранкового підвищення артеріального тиску, що дозволяє говорити про таких хворих як про групу підвищеного ризику виникнення серцево-судинних ускладнень.

Виконане дослідження є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих



на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (номер державної реєстрації 0112U002385). Продовження досліджень щодо вивчення гормонів жирової тканини, взаємозв'язків із вуглеводним і ліпідним обмінами, кардіогемодинамічними змінами дозволить ретельніше визначати способи лікування пацієнтів із патологією, що досліджується.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Aneja A.* Hypertension and obesity / A. Aneja, F. El-Atat, S.I. McFarlane, J.R. Sowers // *Recent Progr. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 59. – P. 169–205.
2. *Arbeeny C.M.* Addressing the unmet medical need for safe and effective weight loss therapies / C. M. Arbeeny // *Obes Res.* – 2004. – V. 12, №8. – P. 1191–1196.
3. *Гуревич М.А.* Место современных диуретиков в лечении артериальной гипертензии у пациентов с ожирением / А.М. Гуревич // *Справочник поликлинического врача.* – 2010. – №88. – С. 43–46.
4. *Федорова Е.Ю.* Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении / Е.Ю. Федорова, И.М. Кутырина // *Нефрология и диализ.* – Т. 8, №2.
5. *Kramer H.* Screening for kidney disease in adults with diabetes / H. Kramer H, M.E. Molitch // *Diabetes Care.* – 2005. – V. 28, №7. – P. 1813–1816.
6. *Rabmouni K.* Obesity – associated Hypertension. New insights into mechanisms / K. Rabmouni, M.L.G. Correia, W.G. Haynes [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – V. 45. – P. 9–14.
7. *Братусь В.В.* Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талева, В.А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
8. *Lassegue B.* Reactive oxygen species in hypertension. An update / Lassegue B., Griendling K.K. // *AJH.* – 2004. – V. 17. – P. 852–860.
9. *Kuo J.* Inhibition of NO sintesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin / Kuo J., Jones O.B., Hall J.E. // *Hypertens.* – 2001. – V. 37. – P. 670–676.
10. *Лутай М.И.* Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атеросклерозе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // *Укр. Кард. Журнал.* – 2007. – №5. – С. 37–42.
11. *Cecconi C.* Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate on the rate of endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies / C. Cecconi, G. Francolini [et al.] // *Cardiovasc. Drug Ther.* – 2007. – V. 21. – P. 423–429.
12. *ADVANCE Collaborative Group.* Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / ADVANCE Collaborative Group // *Lancet.* – 2007. – V. 370. – P. 828–840.

#### Відомості про авторів:

Бабак О.Я., заслужений діяч науки і техніки України, д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології ХНМУ.

Школьник В.В., д. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології ХНМУ.

Терешкин К.И., магістр каф. внутрішньої медицини №1 та клінічної фармакології ХНМУ.

Поступила в редакцію 05.07.2013 г.