

Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин під впливом S-амлодипіну та небіволулу в поєднанні з еналаприлом у хворих на артеріальну гіпертензію та хронічне обструктивне захворювання легень

В. Н. Середюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, S-амлодипін, небіволулу, еналаприл, лікування.

Запорізький медичний журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 20–25

DOI:

10.14739/2310-1210.2017.1.91614

E-mail:

vitaliyseredyuk@gmail.com

Мета роботи – дослідити вплив S-амлодипіну та β-адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небіволулу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу на динаміку показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин і розробити пропозиції до рекомендацій щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежили 95 хворих (64 чоловіки, 31 жінка) на АГ II стадії та 1–3 ступеня в поєднанні з ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії, середній вік – 54,7 ± 9,5 року. Здійснили ДМАТ за допомогою приладів «ABPM-04» фірми «Meditech» та «ЕВРМ» фірми «Innomed» (Угорщина). Індекс жорсткості аорти (ІЖА) оцінювали згідно з методикою Ю. М. Сиренка, Г. Д. Радченко (2009). Проводили пробу з реактивною гіперемією (РГ) за методикою D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. (1992). Комп'ютерну спірографію виконували за допомогою апарата «SpiroCom» («ХАИ-Медика», Україна). Досліджували сироваткові рівні ендотеліну-1 – ET-1 («Peninsula Laboratories», США).

Результати. Встановили, що додаткове призначення S-амлодипіну чи небіволулу до еналаприлу на тлі стандартної терапії (СТ) ХОЗЛ протягом 6 місяців призводить до вираженого та стійкого антигіпертензивного ефекту, нормалізує добовий профіль артеріального тиску (АТ), зменшує підвищену варіабельність АТ, зменшує при цьому «навантаження тиском» і вираженість таких показників субклінічних уражень, як пульсовий АТ, частота серцевих скорочень та ІЖА, поліпшує пружно-еластичні властивості судин при одночасному зменшенні проявів їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ.

Висновки. Лікувати хворих на АГ із ХОЗЛ слід диференційовано. У випадку превалювання клінічних, лабораторних та інструментальних ознак бронхообструктивного синдрому, наявності субклінічних уражень і порушень пружно-еластичних властивостей судин та їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ до фармакотерапевтичного комплексу зі СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додатково призначити S (-) амлодипін. Якщо АГ на тлі ХОЗЛ супроводжується явищами гіперсимпатикотонії з підвищенням середньодобового систолічного АТ, показників варіабельності АТ і «навантаженням тиском», зростанням пульсового АТ і тахікардією, то до складу фармакотерапевтичного комплексу зі СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додати β-адреноблокатор із вазодилатуючими властивостями небіволулу.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, S-амлодипин, небиволулу, эналаприл, лечение.

Запорожский медицинский журнал.

– 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 20–25

Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления, субклинических поражений и эндотелиальной функции сосудов под влиянием S-амлодипина и небиволулу в сочетании с эналаприлом у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких

В. Н. Середюк

Цель работы – исследовать влияние S-амлодипина и β-адреноблокатора с вазодилатирующими свойствами небиволулу при их применении дополнительно к эналаприлу на динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД), субклинических поражений и эндотелиальной функции сосудов, а также разработать предложения к рекомендациям по лечению артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследовано 95 больных (64 мужчины, 31 женщина) АГ II стадии и 1–3 степени в сочетании с ХОБЛ III стадии в фазе ремиссии, средний возраст (54,7 ± 9,5) года. Всем больным проводили СМАД с помощью приборов «ABPM-04» фирмы «Meditech» и «ЕВРМ» фирмы «Innomed» (Венгрия). Индекс жёсткости аорты (ИЖА) оценивали по методике Ю. М. Сиренко, Г. Д. Радченко (2009). Проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) по методике D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. (1992). Компьютерную спирографию выполняли с помощью аппарата «SpiroCom» («ХАИ-Медика», Украина). Исследовали сывороточные уровни эндотелина-1 – ET-1 («Peninsula Laboratories», США).

Результаты. Установлено, что дополнительное назначение S-амлодипина или небиволулу к эналаприлу на фоне стандартной терапии (СТ) ХОБЛ в течение 6 месяцев приводит к выраженному и устойчивому антигипертензивному эффекту, нормализует суточный профиль артериального давления (АД), уменьшает повышенную вариабельность АД, уменьшает при этом показатели «нагрузки давлением» и выраженность таких показателей субклинических поражений, как пульсовое АД, частота сердечных сокращений и ИЖА, улучшает упруго-эластичные свойства сосудов при одновременном уменьшении проявлений их эндотелиальной дисфункции у больных АГ в сочетании с ХОБЛ.

Выводы. Лечение больных АГ с ХОБЛ следует проводить дифференцированно. В случае превалирования клинических, лабораторных и инструментальных признаков бронхообструктивного синдрома, наличия субклинических поражений и нарушений упруго-эластичных свойств сосудов и их эндотелиальной дисфункции у больных АГ при сочетании с ХОБЛ к фармакотерапевтическому комплексу из СТ ХОБЛ и эналаприла следует дополнительно назначить S (-) амлодипин. Если АГ на фоне ХОБЛ сопровождается явлениями гиперсимпатикотонии с повышением преимущественно среднесуточного

систолического АД, показателей вариабельности АД и «нагрузки давлением», ростом пульсового АД и тахикардией, то в состав фармакотерапевтического комплекса из СТ ХОБЛ и эналаприла следует включить β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами небиволол.

The dynamics of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring parameters, subclinical damage and endothelial function of vessels in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease treated with S-amlodipine, Nebivolol and Enalapril

V. N. Seredyuk

Aim of the research was to investigate additional prescription of S-amlodipine or Nebivolol to Enalapril treatment on the 24-h blood pressure monitoring (BPM) parameters, subclinical damage and endothelial function of vessels, and to make of proposing of treatment of the arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods. 95 patients (64 males and 31 females) with AH II stage and COPD III stage in remission were observed. The average age was (54.7 ± 9.5) years. The 24-h BPM by devices "ABPM-04" ("Meditech", Hungary) and "EBPM" ("Innomed", Hungary) was provided to all patients. Stiffness index of aorta (ASI) was evaluated by Yu. M. Sirenko and G. D. Radchenko method (2009). Reactive hyperemia test was performed by D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. method (1992). Computer spirometry was made by "SpiroCom" (HAI-Medica, Ukraine). The serum level of endothelin-1 (ET 1) was detected by ELISA ("Peninsula Laboratories", USA).

Results. It was established, that additional prescription of S-amlodipine or Nebivolol to Enalapril and standard therapy of COPD during 6 month had strong antihypertensive effect, normalized 24-hours blood pressure profile, decreased blood pressure loading and subclinical damage indices, such as: pulse blood pressure, heart rate and ASI.

Conclusion. Treatment of patients with AH and COPD should be differentiated. In case of prevalence of the clinical, laboratory and instrumental signs of broncho-obstructive syndrome, presence of subclinical damages and elastic qualities of vessels and endothelial dysfunction in patients with AH and COPD S-amlodipine should be prescribed additionally to Enalapril and basic therapy of COPD. In case of AH and COPD with hypersympatheticotonia, sings of blood pressure loading, increase of pulse BP and tachycardia beta-blocker Nebivolol should be added to the treatment.

Key words:

hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, amlodipine, nebivolol, enalapril, treatment.

Zaporozhye medical journal
2017; 19 (1),
20–25

В останні роки зростає поширеність коморбідної патології серед хворих з інфекційними епізодами нижніх дихальних шляхів. Найчастішими формами коморбідної патології серцево-судинної системи, що діагностується в таких хворих, є артеріальна гіпертензія (АГ) [1]. Так, частота АГ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) може досягати 55 % [3].

У рандомізованих, контрольованих дослідженнях (РКД) PRAISE-1, PRAISE-2, PREVENT, CAMELOT, ALLHAT, VALUE, ASCOT-BPLA, ACCOMPLISH підтверджена ефективність і безпека застосування рацемічного дигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну під час лікування АГ [5].

Відтак, з'явилась нова лікарська форма амлодипіну – його лівообертальний ізомер S-амлодипін [2]. Дані клінічних і багатоцентрових досліджень свідчать про кращу клінічну ефективність і меншу кількість побічних дій лівообертального амлодипіну порівняно з його рацемічною формою [4, 11, 12].

Доведено, що при поєднанні АГ із ХОЗЛ доцільнішим є застосування небіволу, оскільки він володіє високою кардіоселективністю та вазодилатуючими властивостями, внаслідок чого не посилює бронхообструктивний синдром у таких хворих [7, 9].

Водночас вплив S-амлодипіну та небіволу в поєднанні з еналаприлом на динаміку показників ДМАТ, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин у хворих на АГ з ХОЗЛ залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи

Дослідити вплив S-амлодипіну та β -адреноблокатора з вазодилатуючими властивостями небіволу при

їхньому застосуванні додатково до еналаприлу на динаміку показників добового моніторингу АТ, субклінічних уражень та ендотеліальної функції судин і розробити пропозиції до рекомендацій щодо лікування АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 95 хворих (64 чоловіки, 31 жінка) на АГ II стадії та 1–3 ступеня в поєднанні з ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії, середній вік – $54,7 \pm 9,5$ року. Усі хворі (залежно від методу лікування) були поділені на основну (Ог) та контрольну групи (Кг). Своєю чергою, основну групу поділили на дві підгрупи – 1а та 1б. До 1а основної групи (Ог_{1а}) включили 33 хворих, які одержували СТ ХОЗЛ і S-амлодипін (Азолекс, компанія «Actavis», Ісландія) по 2,5–5 мг/добу в поєднанні з інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) еналаприлом (Енап, фірми «KRKA», Словенія). До 1б основної групи (Ог_{1б}) ввійшли 30 пацієнтів, які отримували небіволол (Небівал, ЗАТ «Київський вітамінний завод», Україна) у дозі 5 мг/добу в поєднанні з СТ ХОЗЛ та еналаприлом. В основній групі дозу еналаприлу підбирали методом титрування: від стартової 2,5 мг/добу до 10–20 мг/добу. Контрольну групу становили 32 хворі, які отримували СТ ХОЗЛ з еналаприлом методом титрування: від стартової 2,5 мг/добу до цільової 20–40 мг/добу. СТ ХОЗЛ здійснили згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. Між хворими основних і контрольної груп не було суттєвих відмінностей згідно з віковими, гендерними, нозологічними критеріями та гемодинамічними параметрами.

ДМАТ здійснили за допомогою приладів «ABPM-04» фірми «Meditech» (Угорщина) та «EBPM» фірми

Таблиця 1. Вплив S (-) амлодипіну та небівололу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу на показники добового моніторування АТ у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ

| Показники, одиниці вимірювання | До лікування | Після лікування |
|--|--------------|-----------------|
| Хворі на АГ із ХОЗЛ, Кг (n=32), СТ ХОЗЛ+еналаприл | | |
| САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 164,36±5,85 | 141,53±4,81* |
| Δ% | | Δ-13,9 |
| ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 99,91±3,79 | 89,76±3,64* |
| Δ% | | Δ-10,2 |
| СГТ сер./добу, мм рт. ст.; | 120,55±5,72 | 104,09±5,85* |
| Δ% | | Δ-13,7 |
| ПАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 64,36±5,70 | 51,77±4,82* |
| Δ% | | Δ-19,6 |
| ЧСС сер./добу, уд./хв.; | 74,36±5,49 | 70,18±4,41 |
| Δ% | | Δ-5,6 |
| СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 16,71±2,28 | 12,19±1,14** |
| Δ% | | Δ-27,1 |
| СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 13,95±2,14 | 9,30±2,06*** |
| Δ% | | Δ-33,3 |
| ІЧ САТ сер./добу, %; | 94,21±12,45 | 67,83±9,57** |
| Δ% | | Δ-28,0 |
| ІЧ ДАТ сер./добу, %; | 83,22±10,13 | 61,49±8,47** |
| Δ% | | Δ-26,1 |
| ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 659,09±32,13 | 468,64±27,42*** |
| Δ% | | Δ-28,9 |
| ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 432,85±21,77 | 313,18±26,99** |
| Δ% | | Δ-27,6 |
| Хворі на АГ із ХОЗЛ, Ог1а (n=33), СТ ХОЗЛ+еналаприл+S-амлодипін | | |
| САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 175,94±6,38 | 132,85±4,51*** |
| Δ% | | Δ-24,5 |
| ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 109,34±3,52 | 84,52±3,29** |
| Δ% | | Δ-22,7 |
| СГТ сер./добу, мм рт. ст.; | 132,58±4,37 | 102,36±4,65** |
| Δ% | | Δ-22,8 |
| ПАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 66,92±3,51 | 49,64±3,28** |
| Δ% | | Δ-25,8 |
| ЧСС сер./добу, уд./хв.; | 79,94±3,75 | 71,26±4,89 |
| Δ% | | Δ-10,9 |
| СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 20,35±3,61 | 13,26±3,39*** |
| Δ% | | Δ-34,8 |
| СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 15,38±2,25 | 10,16±2,12*** |
| Δ% | | Δ-33,9 |
| ІЧ САТ сер./добу, %; | 99,15±12,75 | 58,71±9,37*** |
| Δ% | | Δ-40,8 |
| ІЧ ДАТ сер./добу, %; | 86,94±10,31 | 52,67±8,12*** |
| Δ% | | Δ-39,4 |
| ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 741,83±44,79 | 387,50±32,63*** |
| Δ% | | Δ-47,8 |
| ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 527,69±30,14 | 279,76±22,57*** |
| Δ% | | Δ-47,0 |
| Хворі на АГ із ХОЗЛ, Ог1б (n=30), СТ ХОЗЛ+еналаприл+небіволол | | |
| САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 172,36±6,83 | 134,65±4,39** |
| Δ% | | Δ-21,9 |
| ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 107,52±3,45 | 83,74±2,68** |
| Δ% | | Δ-22,1 |
| СГТ сер./добу, мм рт. ст.; | 126,49±4,16 | 100,68±3,74** |
| Δ% | | Δ-20,4 |
| ПАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 61,78±4,39 | 50,80±3,89* |
| Δ% | | Δ-17,8 |
| ЧСС сер./добу, уд./хв.; | 80,93±4,75 | 65,42±3,52* |
| Δ% | | Δ-19,2 |
| СВ САТ сер./добу, мм рт. ст.; | 18,94±3,12 | 11,63±2,94*** |
| Δ% | | Δ-38,6 |
| СВ ДАТ сер./добу, мм рт. ст.; | 15,67±2,82 | 9,83±1,95*** |
| Δ% | | Δ-37,3 |
| ІЧ САТ сер./добу, %; | 98,19±15,74 | 67,95±10,78*** |
| Δ% | | Δ-30,8 |
| ІЧ ДАТ сер./добу, %; | 87,36±11,29 | 62,18±9,36** |
| Δ% | | Δ-28,8 |
| ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 735,51±45,24 | 458,34±39,77*** |
| Δ% | | Δ-37,7 |
| ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу; | 519,65±33,28 | 364,32±20,98** |
| Δ% | | Δ-29,9 |

*: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,05); **: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,01); ***: вірогідність відмінності показників порівняно з вихідними значеннями (p<0,001); #: вірогідність відмінності показників в основній групі порівняно з контрольною групою (p<0,05).

«Inpomed» (Угорщина) за стандартною методикою [8]. Оцінювали величини середньодобових показників ДМАТ: систолічного АТ (САТ, мм рт. ст.), діастолічного АТ (ДАТ, мм рт. ст.), середньогодинамічного АТ (СГТ, мм рт. ст.), пульсового АТ (ПАТ, мм рт. ст.), ЧСС (ЧСС, уд./хв). Варіабельність АТ характеризували за показником стандартного відхилення для САТ (СВ САТ, мм рт. ст.) і ДАТ (СВ ДАТ, мм рт. ст.). Навантаження тиском оцінювали за показниками індексу часу (ІЧ) гіпертензії - вираженої у процентному співвідношенні кількості вимірів, що перевищували нормальні значення АТ та індексу площі (ІП) гіпертензії, що визначалася за величиною площі кривої підвищеного АТ і лінією нормального АТ відповідно: для САТ – ІЧ САТ сер./добу, % і ІП САТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу та для ДАТ – ІЧ ДАТ сер./добу, % і ІП ДАТ сер./добу, мм рт. ст. × год/добу. За співвідношенням денних і нічних рівнів АТ розраховувався добовий індекс (ДІ) з оцінюванням добових профілів АТ за варіантами «dipper» (ДІ = 10–22 %), «non-dipper» (ДІ < 10 %), «over-dipper» (ДІ > 22 %) та «night-peaker» (ДІ має від'ємні значення).

Індекс жорсткості аорти (ІЖА) оцінювали згідно з методикою Ю. М. Сіренка, Г. Д. Радченко [6] за величиною співвідношення пульсового артеріального тиску (ПАТ) до ударного об'єму (УО):

$$ІЖА \text{ (мм рт. ст./мл)} = \frac{ПАТ \text{ (мл)}}{УО \text{ (мл)}}$$

де ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм рт. ст./мл), ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм рт. ст.), УО – ударний об'єм (мл).

Судиннорухову функцію ендотелію в плечовій артерії (ПА) визначали на підставі показників ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) та ендотелінезалежної (ЕНЗВД) вазодилатації ПА в пробі з РГ за методикою D. S. Celermajer, K. E. Sorensen et al. [10] на ультразвуковому апараті «Logiq 500» (Kranzbühler, ФРН).

Комп'ютерну спірографію виконували за допомогою апарата «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Україна) за загальноприйнятою методикою. Оцінювали життєву ємкість легенів (ЖЄЛ), форсовану життєву ємкість легенів (ФЖЄЛ) та об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁).

Термін лікування та спостереження усіх хворих становив 6 місяців.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснили за допомогою пакетів статистичних програм Statistica v 12,0 (StatSoft, США) та Clin Tools v 4.1 (Psytek Ltd, Австралія).

Визначали середню арифметичну величину (M), середню помилку середньої арифметичної (m), число варіант (n), t – критерій Стьюдента для залежних і незалежних варіант (при нормальному розподілі), U – критерій Манна-Вітні (при відмінностях у розподілі від нормального), відношення шансів позитивного/негативного результату лікування (Odds ratio – OR), 95 % довірчий інтервал (95 % CI) критерій відповідності Пірсона χ², коефіцієнт вірогідності (p), відмінність вважали вірогідною при p < 0,05.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників ДМАТ (табл. 1) виявив значний позитивний вплив СТ ХОЗЛ із включенням S (-) амлодипіну та еналаприлу в Ог_{1а} у 29 (87,9 %) хворих, що істотно не

відрізнялося від ефективності СТ ХОЗЛ із включенням небівололу та еналаприлу в Ог₁₆ – у 26 (86,7%) пацієнтів, проти ефекту СТ ХОЗЛ з еналаприлом у Кг – у 25 (78,1%) випадках ($p < 0,05$). У всіх хворих відзначили зниження середньодобових значень САТ, ДАТ, СГТ і ПАТ, але більш вираженою така динаміка була в основній групі. Зокрема, після лікування хворих Ог_{1а} відзначали вірогідне зниження середньодобових значень САТ на 24,5% ($p < 0,001$) та ДАТ – на 22,7% ($p < 0,01$). В Ог₁₆ спостерігалось зниження САТ на 21,9% ($p < 0,01$), а ДАТ – на 22,1% ($p < 0,01$). У контрольній групі зниження САТ становило 13,9% ($p < 0,05$), а ДАТ – на 10,2% ($p < 0,05$). При цьому у хворих Ог_{1а} спостерігали зниження середньодобових значень СГТ на 22,8% ($p < 0,01$), а ПАТ – на 25,8% ($p < 0,01$). У хворих 1б основної групи також спостерігали позитивну динаміку зі зниженням СГТ – на 20,4% ($p < 0,01$), а ПАТ – на 17,8% ($p < 0,05$). Водночас у контрольній групі така динаміка була менш вираженою, оскільки зниження СГТ дорівнювало тільки 13,7% ($p < 0,05$), а ПАТ – 19,6% ($p < 0,05$). Важливо, що різниця динаміки показників САТ, ДАТ, ПАТ і СГТ між Ог_{1а} та Ог₁₆ і контрольною групами була вірогідною ($p < 0,05$).

Зниження АТ і навіть його нормалізація при одночасному покращенні скоротливості ЛШ проявлялося зменшенням ЧСС нормалізацією ритму серця. Так, у хворих Ог_{1а} та Кг відзначалась тенденція до зменшення середньодобової ЧСС ($p > 0,05$) шляхом рефлекторних механізмів унаслідок зменшення переважання тиском ЛШ. Поряд з тим у хворих Ог₁₆, які отримували небіволол та еналаприл на тлі СТ ХОЗЛ, після лікування відзначалось вірогідне зниження ЧСС на 19,2% ($p < 0,05$).

Більш виражена антигіпертензивна дія S (-) амлодипіну та небівололу, що застосовувались разом з еналаприлом, відповідно, в Ог_{1а} і Ог₁₆, констатована також під час аналізу середньодобових показників варіабельності АТ і величин «навантаження тиском» порівняно з динамікою у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

Під впливом обох застосованих лікувальних комплексів через 6 місяців лікування практично в рівній мірі відбувалось зменшення нічної гіпертензії та становлення нормального двофазного добового профілю АТ (рис. 1). Так, якщо до лікування із профілем АТ «dipper» у 1а основній групі було тільки 6 (18,2%) хворих, у 1б основній групі – 5 (16,7%) пацієнтів, то в контрольній групі – 7 (21,9%) хворих. Після лікування їхня кількість становила 19 (57,6%), 17 (56,7%) і 14 (43,8%) пацієнтів відповідно. Встановлена позитивна динаміка профілів АТ зумовлена зменшенням відсотка хворих із несприятливими варіантами профілю АТ «non-dipper» і «night-peaker», які мали чималий ризик синдрому «апноє вночі».

До лікування профілі АТ «non-dipper» і «night-peaker» спостерігалися відповідно у 1а основній групі у 13 (39,4%) та 11 (33,3%) випадках, у 1б основній групі – у 12 (40,0%) та 11 (36,6%) випадках, а в контрольній групі – у 12 (37,5%) та 10 (31,2%) випадках. Після лікування кількість пацієнтів із профілями АТ «non-dipper» і «night-peaker» у 1а основній групі зменшилась відповідно до 7 (21,2%) та 5 (15,1%) випадків, у 1б основній групі – до 8 (26,7%) і 4 (13,3%) випадків, а в контрольній групі – до 9 (28,1%) та 7 (21,9%) випадків. Водночас відбувалось деяке зменшення й частоти несприятливого профілю «over-dipper»

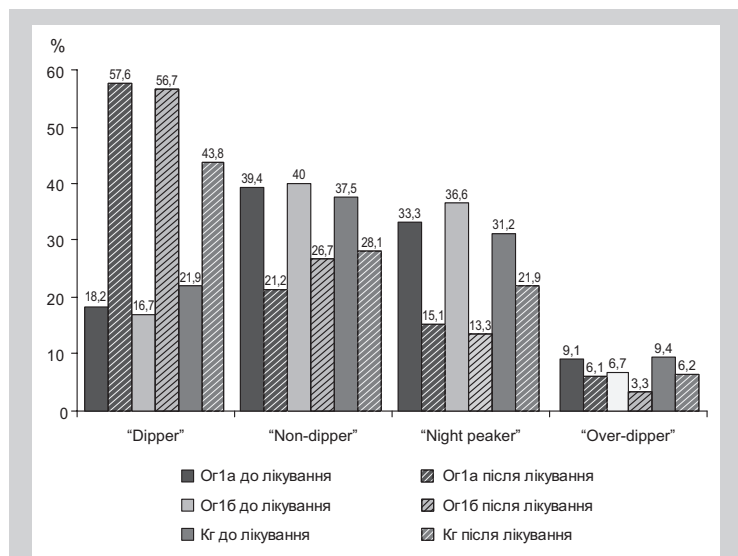


Рис. 1. Розподіл добових профілів АТ під впливом S (-) амлодипіну та небівололу при їхньому застосуванні додатково до еналаприлу у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

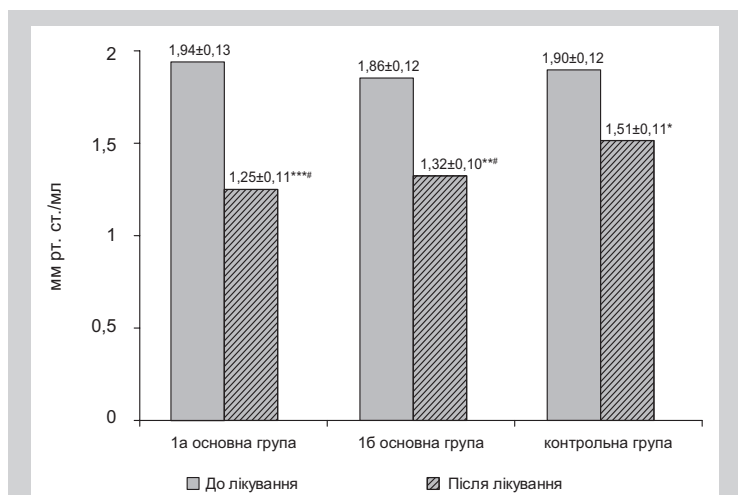


Рис. 2. Динаміка показника субклінічного ушкодження судин ІЖА під впливом S (-) амлодипіну та небівололу під час їхнього застосування додатково до еналаприлу у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

*: вірогідність відмінності показників ($p < 0,05$) порівняно з вихідними значеннями; **: вірогідність відмінності показників, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,01$); ***: вірогідність відмінності показників, порівняно з вихідними значеннями ($p < 0,001$); *: вірогідність відмінності показників в основній групі, порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

у хворих 1а основної групи з 3 (9,1%) до 2 (6,1%), у 1б основній групі – з 2 (6,7%) до 1 (3,3%), а в контрольній групі – з 3 (9,4%) до 2 (6,2%) випадків.

Проаналізовано ефективність впливу різних лікувальних технологій на показники позитивного/негативного результату лікування (Odds Ratio) у хворих на АГ із ХОЗЛ за динамікою середньодобового АТ. Встановили, що комплексне лікування з включенням S (-) амлодипіну в Ог_{1а} значно збільшувало шанси на зниження середньодобового АТ до цільових значень щодо такого самого лікування без S (-) амлодипіну у Кг (OR=0,22; 95% CI=0,06–0,82; $\chi^2=5,63$; $p=0,008$). У випадку приєднання до СТ ХОЗЛ з еналаприлом додатково небівололу в Ог₁₆ також значно підвищувались шанси на успішне зниження

до цільових значень середньодобового АТ порівняно з Кг (OR=0,21; 95 % CI=0,05 – 0,88; $\chi^2=5,04$; $p=0,012$).

Аналізуючи динаміку важливого показника субклінічного ушкодження судин ІЖА (рис. 2), встановили, що застосування S (-) амлодипіну та еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ призводило до зниження ІЖА на 35,6 % ($p<0,001$), небіволу та еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ – на 28,5 % ($p<0,01$), тоді як під впливом лише еналаприлу на тлі СТ ХОЗЛ – на 20,5 % ($p<0,05$).

Згідно з даними Ю. М. Сіренка, Г. Д. Радченко [6], при ІЖА, що перевищує 1,5 мм рт. ст./мл, ризик виникнення фатальних кінцевих точок серцево-судинних захворювань зростає в 1,54 раза. Одержане в цьому дослідженні зниження ІЖА під впливом фармакотерапевтичних комплексів із включенням S (-) амлодипіну чи небіволу свідчить про зменшення ризику кардіоваскулярних ускладнень у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Під час аналізу показників проби з РГ встановили: застосування S (-) амлодипіну та небіволу разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ призвело до суттєвого покращення процесів вазодилатації. Так, після лікування у хворих 1а основної групи показник ЕЗВД зріс із $(5,34 \pm 1,96)$ % до $(9,52 \pm 1,78)$ % ($p<0,001$), 1б основної групи – із $(4,87 \pm 1,65)$ % до $(8,93 \pm 1,47)$ % ($p<0,001$), а контрольної групи – із $(5,51 \pm 1,84)$ % до $(8,67 \pm 1,90)$ % ($p<0,01$). Одночасно з позитивною динамікою ЕЗВД відбувалося незначне вірогідне збільшення показника ЕНЗВД в основній групі ($p<0,01$) і тенденція до його зростання в контрольній групі ($p>0,05$).

Дослідження відношення шансів позитивного/негативного результату лікування хворих на АГ із ХОЗЛ дало можливість констатувати, що у випадку приєднання S (-) амлодипіну до СТ ХОЗЛ із еналаприлом відзначається позитивна динаміка показника ЕЗВД (OR=0,26; 95 % CI=0,08–0,85; $\chi^2=5,26$; $p=0,010$). У разі долучення β -адреноблокатора небіволу до СТ ХОЗЛ з еналаприлом позитивні зміни ЕЗВД дещо менше виражені (OR=0,43; 95 % CI=0,14 – 1,39; $\chi^2=2,00$; $p=0,078$).

Отже, під час застосування S (-) амлодипіну та небіволу суттєво поліпшується ЕЗВД, що є, очевидно, наслідком активації NO-залежної вазодилатації та інгібуванням ЕТ-1-залежної вазоконстрикції. Підтвердженням є результати спостереження за динамікою ЕТ-1.

Аналіз динаміки рівня у крові ЕТ-1 дав змогу констатувати, що в 1а основній групі через 6 місяців лікування відбулося зниження вмісту у крові ЕТ-1 з $(3,86 \pm 0,24)$ пг/мл до $(1,92 \pm 0,19)$ пг/мл, у середньому на 57,3 % ($p<0,001$). У випадку комбінованої фармакотерапії з включенням небіволу в Ог₁₆ відзначалось дещо менш виражене порівняно з 1а основною групою зниження концентрації ЕТ-1 у гемоциркуляції – з $(3,32 \pm 0,27)$ пг/мл до $(1,83 \pm 0,21)$ пг/мл, у середньому на 44,9 % ($p<0,001$). Водночас зниження рівня ЕТ-1 у контрольній групі – значно менше виражене – з $(3,57 \pm 0,20)$ пг/мл до $(2,12 \pm 0,18)$ пг/мл, у середньому на 40,6 % ($p<0,001$). Між основною та контрольною групами динаміка ЕТ-1 вірогідно відрізнялась ($p<0,05$).

Аналіз показників спірографії показав, що, застосовуючи лікувальний комплекс із S (-) амлодипіном та еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ, у хворих Ог_{1а} показники ЖЄЛ і ФЖЄЛ вірогідно не змінились, хоч і мали тенденцію до збільшення ($p>0,05$). Поряд з тим головний критерій

bronхообструктивного синдрому ОФВ₁ після лікування в Ог_{1а} вірогідно збільшився на 15,1 % ($p<0,05$). Водночас у випадку застосування небіволу разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ в Ог₁₆ через 6 місяців не спостерігали вірогідних змін показників функції зовнішнього дихання ($p>0,05$).

Під час аналізу відношення шансів за критерієм досягнення комбінованої первинної кінцевої точки дослідження (гіпертензивний криз, госпіталізація з приводу АГ чи її ускладнень) у хворих на АГ з ХОЗЛ встановили, що шанси позитивного результату лікування є найкращими при застосуванні S (-) амлодипіну разом з еналаприлом на тлі СТ ХОЗЛ (OR=0,51; 95 % CI=0,32 – 0,84; $\chi^2=7,46$; $p=0,003$). Також значно знижується ризик негативного результату лікування при долученні небіволу до СТ ХОЗЛ з еналаприлом (OR=0,55; 95 % CI=0,36 – 0,87; $\chi^2=6,43$; $p=0,011$). До того ж, обидва лікувальні комплекси з S (-) амлодипіном чи небівололом мають переваги за відношенням шансів наслідку лікування над СТ ХОЗЛ тільки з еналаприлом (OR=0,39; 95 % CI=0,24 – 0,71; $\chi^2=11,24$; $p=0,0002$).

Результати щодо антигіпертензивної ефективності S (-) амлодипіну, зниження під його впливом як середньодобових рівнів АТ, так і показників варіабельності та навантаження тиском узгоджуються з даними РКД [12] та деяких клінічних досліджень [2,4,5,11], де вивчалась терапевтична ефективність цього препарату в пацієнтів з АГ.

Згідно з даними клінічних досліджень, у хворих на АГ небіволу призводив до вірогідного зниження середньоденного та середньонічного рівнів АТ, а також до нормалізації показників навантаження тиском у денний і нічний час [7,9]. Такі дані відповідають результатам, що одержали.

Отже, краща гемодинамічна ефективність у разі призначення S-амлодипіну чи небіволу зумовлена нормалізацією ендотеліязалежної вазодилатації. Такий ефект, очевидно, викликаний впливом NO-стимуляції та зниженням продукції ендотеліну-1.

Висновки

1. Додаткове призначення БКК S (-) амлодипіну або β -адреноблокатора небіволу до іАПФ еналаприлу на тлі стандартної терапії ХОЗЛ протягом 6 місяців призводить до вираженого та стійкого антигіпертензивного ефекту, нормалізує добовий профіль АТ, зменшує підвищену варіабельність АТ, зменшує при цьому «навантаження тиском» і вираженість таких показників субклінічних ушкоджень, як пульсовий АТ, частота серцевих скорочень та ІЖА, поліпшує пружно-еластичні властивості судин при одночасному зменшенні проявів їхньої ендотеліальної дисфункції, причому така терапія більш ефективна, ніж СТ ХОЗЛ тільки з еналаприлом, у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

2. Лікування хворих на АГ із ХОЗЛ слід здійснювати диференційовано. У випадку превалювання клінічних, лабораторних та інструментальних ознак бронхообструктивного синдрому, наявності субклінічних уражень і порушень пружно-еластичних властивостей судин та їхньої ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ при поєднанні з ХОЗЛ, до фармакотерапевтичного комплексу

з СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід додатково призначити S (-) амлодипін з метою посилення ендотеліязалежної вазодилатації.

3. Якщо АГ на тлі ХОЗЛ супроводжується явищами гіперсимпатикотонії з підвищенням середньодобового систолічного АТ, показників варіабельності АТ та «навантаження тиском», зростанням пульсового АТ і тахікардії, то до складу фармакотерапевтичного комплексу із СТ ХОЗЛ та еналаприлу слід долучити β-адреноблокатор із вазодилатуючими властивостями небіволол, який посилює синтез оксиду азоту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу S-амлодипіну та небівололу при їхньому застосуванні додатково до еналаприлу на динаміку показників структурно-функціонального стану лівих і правих відділів серця у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ.

Список літератури

- [1] Візір В.А. Особливості прозапальної активації та її роль в патогенезі серцево-судинного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії / В.А. Візір, О.В. Гончаров, А.С. Садомов // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №4(79). – С. 5–9.
- [2] Єна Л.М. Ефективність і безпеку S-амлодипіну в лікуванні пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою / Л.М. Єна, В.Є. Кондратиук // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №1. – С. 89–95.
- [3] Кривенко В.В. Системне запалення та морфофункціональні параметри міокарда і судин у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / В.В. Кривенко // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №3(78). – С. 43–46.
- [4] Оптимізація лікування гіпертензивної хвороби шляхом застосування антагоніста кальцієвих каналів семлопіну / Н.М. Середюк, Н.Л. Глушко, О.Р. Сарапук та ін. // Галицький лікарський вісник. – 2011. – №1(18). – С. 84–86.
- [5] Серкова В.К. Ефективність S-амлодипіну (Семлопіну) у пацієнтів із гіпертонічною хворобою / В.К. Серкова, Н.Ю. Осовська, І.А. Поліщук // Український медичний часопис. – 2011. – №4(84). – VII/VIII. – С. 68–71.
- [6] Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Український кардіологічний журнал. – 2009. – №4(6). – С. 52–67.
- [7] Greathouse M. Nebivolol Efficacy and Safety in Patients with Stage I-II Hypertension / M. Greathouse // Clin. Cardiol. – 2010. – Vol. 33(4). – E. 20–27.
- [8] Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin et al. // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 697–701.
- [9] Van Bortel L.M. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis / L.M. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2008. – Vol. 8(1). – P. 35–44.
- [10] Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // The Lancet. – 1992. – Vol. 340(8828). – P. 1111–1115.
- [11] Kerkar P.G. Clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension / P.G. Kerkar // Indian J. Clin. Pract. – 2003. – Vol. 13(11). – P. 49–53.
- [12] Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension – a randomized, double-blind clinical trial / L. Pathak, M.S. Hiremath, P.G. Kerkar, V.G. Manade // J. Assoc. Physicians India. – 2004. – Vol. 52. – P. 197–202.
- [3] Kryvenko, V. V. (2013) Systemne zapalennia ta morfofunktsionalni parametry miokarda i sudyn u khvorykh z poiednanyim perebihom khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia legen ta hipertoničnoi khvoroby [Systemic inflammation and morphological parameters of the myocardium and blood vessels in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 3(78), 43–46. [in Ukrainian].
- [4] Seredyuk, N. M., Glushko, N. L., Sarapuk, O. R., Yusyphchuk, Yu. V., Peredruk, T. V., Mizyuk, V. M., et al. (2011) Optimizatsiia likuvannia hipertenzivnoi khvoroby shliakhom zastosuvannia antahonista kal'tsiievyykh kanaliv semlopinu [Optimization of Treatment of Hypertension by using of Calcium Channel Blocker Semlopin]. *Halytskyi likarskyi visny*, 1(18), 84–86. [in Ukrainian].
- [5] Syerkova, V. K., Osovska, N. Yu., & Polishchuk, I. A. (2011) Efektyvnist S-amlodypinu (Semlopinu) u patsientiv iz hipertoničnoiu khvoroboiu [Efficiency of S-amlodipine (Semlopin) in patients with essential hypertension]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 4(84), VII/VIII, 68–71. [in Ukrainian].
- [6] Sirenko, Yu. M., & Radchenko, H. D. (2009) Pruzhno-elastichni vlastyvoli arterii: vyznachennia, metody doslidzhennia, znachennia u praktysy likaria-kardiologa [Elastic properties of arteries: definition, methods of investigation, value for cardiological practice]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 4(6), 52–57. [in Ukrainian].
- [7] Greathouse, M. (2010) Nebivolol Efficacy and Safety in Patients with Stage I-II Hypertension. *Clin. Cardiol.*, 33(4), 20–27. doi: 10.1002/clc.20508.
- [8] O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Imai, Y., Mancia, G., Mengden, T., et al. (2005) Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J. Hypertens.*, 23, 697–701. doi: 10.1097/01.hjh.0000163132.84890.c4.
- [9] Van Bortel, L. M., Fici, F., & Mascagni, F. (2008) Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 8(1), 35–44. doi: 10.2165/00129784-200808010-00005.
- [10] Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111–1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.
- [11] Kerkar, P. G. (2003) Clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of hypertension. *Indian J. Clin. Pract.*, 13(11), 49–53.
- [12] Pathak, L., Hiremath, M. S., Kerkar, P. G., & Manade, V. G. (2004) Multicentric, clinical trial of S-Amlodipine 2.5 mg versus Amlodipine 5 mg in the treatment of mild to moderate hypertension – a randomized, double-blind clinical trial. *J. Assoc. Physicians India*, 52, 197–202.

Відомості про авторів:

Середюк В. Н.,
д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України.

Сведения об авторах:

Середюк В. Н.,
д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины №2 и медсестринства, ТВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» МЗ Украины.

Information about authors:

Seredyuk V. N.,
MD, Professor of the Department of Internal Medicine 2 and Nursing, SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University" of Health Ministry of Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 30.11.2016

Після доопрацювання / Revised: 06.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 27.12.2016