

Клінічна медицина

УДК: 616.12 – 008.331.1 + 612.171.7

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЗА МАТЕРІАЛАМИ 10-РІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Є. М. Нейко, М. А. Оринчак

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра
внутрішніх хвороб стоматологічного факультету;
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

За 2001-2010 роки виконано 3 науково-дослідні роботи з реалізації національної “Програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні”. Встановлено ряд особливостей серед факторів ризику та предикторів серцево-судинних подій у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом – ожиріння/надмірна маса тіла у 100%, спадковість у 55%, гіподинамія у 60%, дисліпідемія у 75%, гіперінсулінемія у 60% випадках, куріння у 50% серед чоловіків. Обґрунтовано диференційовані підходи до комбінованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом із врахуванням рівня інсуліну в крові. За наявності гіперінсулінемії достатній контроль артеріального тиску досягається у 60-70% випадках за умови застосування 2-3 компонентної антигіпертензивної терапії з включенням інгібітора ангіотензин перетворюючого ферменту (еналаприл/раміприл) або блокатора рецепторів ангіотензину II (телмі-сартан/ірбесартан) в поєднанні з діуретиком (індапамід/торасемід) та антагоністом кальцію (леркамен/фелодипін) або бета-блокатором (небіволол) і статином (аторвастатин/симвастатин).

Ключові слова: *артеріальна гіпертензія, фактори ризику, лікування.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень

Національна “Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні” була затверджена Указом Президента України від 04.ІІ.1999 року за №117/99 [1]. Мета Програми – зниження захворюваності населення на артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), судинні ураження мозку, смертності від ускладнень АГ, підвищення тривалості і якості життя хворих на серцево-судинні захворювання.

Мета дослідження

З метою впровадження Програми на Прикарпатті в Івано-Франківському національному медичному університеті співробітниками терапевтичних кафедр під керівництвом академіка АМН України Є.М. Нейка у 2001 році було розпочато виконання науково-дослідної роботи (НДР) з державним фінансуванням в три етапи.

Матеріали і методи

За період 2001-2003 років виконано НДР “Тривале застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та корекція метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу різного віку: ефективність реабілітації хворих”, № держреєстрації 0102U005187. Обстежено 440 хворих на АГ різного віку та проведено під керівництвом професорів Н.М. Середюка, І.П. Вакалюка анкетування 5210 хворих на АГ, які проживають в різних кліматично-географічних зонах Івано-Франківщини [2].

За період 2004-2006 років виконано НДР “Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії шляхом корекції ендотеліальної дисфункції і метаболічних порушень в умовах тривалого застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента в поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами першої лінії”, № держреєстрації 0104U000194. Об’єктом дослідження було 161 хворих на АГ.

За період 2007-2010 років виконано НДР “Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії шляхом двох-трьох компонентного застосування антигіпертензивних засобів першої лінії та статинів у хворих на артеріальну гіпертензію”, № держреєстрації 0107U002614. Об’єктом дослідження було 466 хворих на АГ II-III стадії.

Проведено загальноклінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ); ЕхоКГ; доплер-ЕхоКГ; холтеровське моніторування ЕКГ та АТ. Проводили пероральний глюкозо-толерантний тест (ПГТТ). Визначали рівень ендогенного інсуліну (ЕІ), показник інсулінорезистентності НОМА-IR, чутливості до інсуліну (ІЧІ), нейрогуморальні показники (альдостерон), цитокіни: фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), трансформуючий фактор росту (ТФР- β), показник судинних розчинних молекул адгезії (sVCAM-1), показник запалення С-реактивний протеїн (С-РП) за стандартними наборами “Elisa”, мікроальбумінурію за допомогою тест-полосок.

Хворі отримували монотерапію і за необхідності комплексне 2-3-х компонентне антигіпертензивне лікування з включенням аторвастатину. Обстеження проводили до та через 2 тижні, 2 місяці, 1-2-4 роки лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп’ютерної програми Microsoft Excel з використанням методів варіаційної статистики та t-критерію Стьюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Впродовж 2001-2010 років проводилась оцінка ризик-факторів та діагностичних маркерів ураження органів-мішеней при АГ згідно кардіо-васкулярного континууму. Зокрема виявлено переважання спадковості АГ по материнській лінії, що становило 55% випадків. Серед чоловіків АГ частіше виявлялось у віці <55 років, у жінок >60 років. Сприяючими ризик-факторами були малорухомий спосіб життя у 60%, у чоловіків зловживання алкоголем – у 40% та куріння – у 50% випадках, що співзвучно з літературними даними [3,4,5].

Обов'язковими компонентами метаболічного синдрому (МС) за АТР ІІІ (2001) визнано надмірну масу тіла/ожиріння. Зокрема обвід талії у чоловіків >102 см відмічався у 75%, у жінок >88 см – у 85% випадків. Індекс маси тіла (ІМТ) >30 кг/м² виявлено у 80% випадках. Наявність АГ – порушення гемодинаміки, зокрема, рівень АТ >140/90 мм рт.ст. відмічався у 100% випадків, що супроводилось тахісистолією – частота серцевих скорочень (ЧСС) >80 уд/хв у 60% випадків.

Серед метаболічних факторів у хворих з МС важливим є дисліпідемія (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та зниження ліпопротеїдів високої щільності) [6], яка виявлялась у 75%, порушення толерантності до глюкози – у 15% випадках.

Відомо, що тривалий вплив ризик-факторів призводить до субклінічного ураження органів-мішеней [7, 8]. У всіх обстежених хворих відмічався атеросклероз, ендотеліальна дисфункція, збільшення жорсткості судин, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та дисфункція лівого шлуночка.

За 2001-2010 роки розроблено ряд методик зі вдосконалення діагностики ранніх доклінічних уражень органів-мішеней та оптимізації лікування АГ. Апробовано “Спосіб ранньої діагностики ураження органів-мішеней серця і нирок у хворих на метаболічний синдром шляхом виявлення маркерів мікрозапалення”, сутність якого полягає у виявленні ранніх маркерів ураження органів-мішеней серця і нирок за наявності інсулінорезистентності у хворих на МС [9]. Підвищення показників С-РП понад 2,0 мг/л, ФНП-α понад 8,0 пг/мл та наявність мікроальбумінурії в умовах гіперінсулінемії свідчать про запальне ураження органів-мішеней серця і нирок у хворих на МС.

Розроблено і апробовано “Спосіб оцінки важкості перебігу метаболічного синдрому у хворих з постінфарктним кардіосклерозом”, сутність якого полягає у визначенні концентрації циркулюючого в крові альдостерону у взаємозв'язку із рівнем ЕІ в умовах ПГТТ, наявністю дисліпідемії та мікроальбумінурії у хворих на АГ з постінфарктним кардіосклерозом та з МС [10]. Зокрема у хворих з реактивною гіперінсулінемією рівень циркулюючого альдостерону в крові підвищений на 25%, із спонтанною гіперінсулінемією – на 34% відповідно порівняно з контролем (p<0,05), що необхідно враховувати при виборі раціональної терапії АГ.

За 2001-2004 роки було проведено оцінку антигіпертензивної ефективності еналаприлу у 137 хворих з МС за показниками ДМАТ впродовж 4 років. Добра антигіпертензивна ефективність вважалась при досягненні середньодобового АТ $<130/80$ мм рт.ст. [7], яка через 1 рік терапії спостерігалась у 99 (72,3%) випадках, через 2 роки – у 102 (74,45%). Через 3 роки відмічена тенденція до зменшення ефективності, оскільки контроль АТ було досягнуто у меншій кількості випадків – у 90 (65,7%). Через 4 роки у хворих на АГ II-III стадії бажаний антигіпертензивний ефект еналаприлу відмічався лише у 37 (28,24%) випадках із 131 обстежених, у решти 94 (77,76%) був недостатній ефект. На нашу думку, це пов'язано із розвитком феномену “вислизування антигіпертензивного ефекту”. Отримані результати свідчать, що в умовах тривалого застосування монотерапії і АПФ еналаприлом антигіпертензивна ефективність останнього недостатня у хворих на АГ із гіперінсулінемією та гіперхолестеринемією.

В подальшому ми провели аналіз можливих причин недостатнього антигіпертензивного ефекту еналаприлу із врахуванням компонентів МС. Встановлено, що важкість перебігу АГ з підвищенням середньодобових рівнів АТ збільшується у міру наростання рівня ЕІ в крові та збільшення ступеня інсулінорезистентності із прогресуванням від реактивної до спонтанної гіперінсулінемії.

За 2001-2010 роки розроблено і апробовано “Спосіб оптимізації лікування хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом шляхом корекції чутливості до інсуліну” [11]. Пропонується диференційований підхід до комплексного застосування антигіпертензивних засобів еналаприлу та гідрохлортиазиду у малих фіксованих дозах в поєднанні із аторвастатином у хворих на АГ з МС із врахуванням гіперінсулінемії, чутливості до інсуліну та рівня циркулюючих β -рецепторів інсуліну. Застосування комплексної антигіпертензивної терапії з включенням ліпідознижуючого засобу аторвастатину сприяє досягненню цільового АТ $<140/90$ мм рт.ст. у 52,0% випадках у хворих із спонтанною гіперінсулінемією.

За 2009-2010 роки розроблено і апробовано “Спосіб зниження ступеня інсулінорезистентності шляхом застосування телмісартану у хворих на артеріальну гіпертензію з серцевою недостатністю та метаболічним синдромом” [12]. Під впливом телмісартану в поєднанні з торасемідом та аторвастатином у хворих на АГ з МС та серцевою недостатністю (СН) відмічалася позитивна динаміка рівня середньодобового АТ. Зокрема достатній контроль АТ $<130/80$ мм рт.ст. під впливом лікувального комплексу відмічено у 67,00% випадках ($p < 0,05$). Проведено аналіз впливу лікування з включенням телмісартану на маркери субклінічного ураження органів-мішеней – ендотеліальну дисфункцію, мікроальбумінурію. Зокрема рівень sVCAM-1 в крові знизився на 20%, ТФР- β та рівень мікроальбумінурії знизились на 24% і 22% відповідно у порівнянні з базальними рівнями ($p < 0,05$). Отже, поєднане антигіпертензивне лікування з включенням телмісартану, торасеміду та аторвастати-

ну сприяє зниженню рівня маркерів ураження органів-мішеней в крові за умови досягнення контролю АТ у хворих на АГ з МС та СН.

Результати НДР дозволили обґрунтувати диференційовані підходи до комбінованого лікування хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом із врахуванням рівня інсуліну в крові. Зокрема, при наявності гіперінсулінемії достатній контроль АТ досягається у 60-70% випадках за умови застосування 2-3 компонентної антигіпертензивної терапії з включенням інгібітора ангіотензин перетворюючого ферменту (еналаприл/раміприл) або блокатора рецепторів ангіотензину II (телмісартан/ірбесартан) в поєднанні з діуретиком (індапамід/торасемід) та антагоністом кальцію (леркамен/фелодипін) або бета-блокатором (небілет) і статином (аторвастатин/симвастатин).

Результати НДР упровадженні в медичну практику і навчальний процес на терапевтичних кафедрах Івано-Франківського національного медичного університету.

За 2001-2010 роки результати НДР висвітлені в матеріалах і доповідалися на 15 міжнародних Конгресах Європейського, Американського, Російського товариств по АГ, СН, на VIII-XI Конгресах кардіологів України та на 15 науково-практичних конференціях (Київ, Полтава, Харків, Івано-Франківськ, Тернопіль, Чернівці, Луганськ).

За 10 років виконання НДР опубліковано 288 наукових праць, з них 3 підручники, 2 навчальні посібники, 62 іноземних публікацій, 8 патентів, 5 методичних рекомендацій, 4 інформаційні листи, 4 рацпропозиції.

Отримано Грант Європейського товариства з АГ за 2010 рік за роботу М.А. Оринчак та співавторів, представлену як стендову доповідь на 20 Конгресі Європейського товариства з АГ [13].

У виконанні НДР приймали участь професори Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк, М.А. Оринчак (відповідальний виконавець), В.Є. Нейко, Р.І. Яцишин, доценти Д.П. Александрук, Н.Р. Артеменко, О.С. Човганюк, Н.В. Скрипник, В.Н. Середюк, асистенти І.І. Вакалюк, О.М. Шеремета, Р.І. Белегай, Н.В. Губіна, аспіранти О.І. Кочержат, І.О. Гаман, лікар-інтерн М.М. Стойка, лікар О.Ю. Палій.

Висновки

Встановлено ряд особливостей щодо факторів ризику АГ та МС, предикторів серцево-судинних подій у хворих на АГ з МС. Обґрунтовано диференційовані підходи до комбінованого лікування хворих на АГ з МС із врахуванням рівня інсуліну в крові. При гіперінсулінемії рекомендується застосовувати 2-3 компонентну антигіпертензивну терапію іАПФ (еналаприл/раміприл) або БРА II (телмісартан/ірбесартан) в поєднанні з діуретиком (індапамід/торасемід) та антагоністом кальцію (леркамен/фелодипін) або бета-блокатором (небілет) і статином (аторвастатин/симвастатин).

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати обґрунтовують доцільність продовження епідеміологічного дослідження з метою з'ясування регіональних особливо-

стей і чинників ризику розвитку АГ та подальшого аналізу показників здоров'я населення Прикарпаття і десятирічного виживання хворих на АГ. Для впровадження сучасних засобів діагностики, профілактики, лікування і реабілітації хворих на АГ та її ускладнень необхідно дослідити ефективність сучасних лікувальних технологій в різних вікових групах хворих на АГ за показниками ДМАТ, ехо-, доплер-КГ, вуглеводного, ліпідного і пуринового обмінів, нейрогуморальної та ендотеліальної регуляції і окисно-відновних процесів. Необхідно провести оцінку клінічної ефективності включення статинів та антиагрегантів у комплексне лікування хворих на АГ. Необхідно визначити потребу та специфікацію медикаментозних засобів для лікування хворих на АГ та її ускладнень на прикладі Прикарпатського регіону.

Література

1. Рекомендації Українського товариства Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 1999. – 51 с.
2. Артеріальна гіпертензія у метеозалежних хворих: перебіг, прогнозування, діагностика та лікування / Н.М.Середюк, І.П.Вакалюк, О.М.Лібрик, А.І.Волинський // Методичні рекомендації. – Івано-Франківськ, 2003. – 20 с.
3. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М.Горбась // Укр. кардіол. журнал. – 2007. – № 2. – С. 21-26.
4. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J.Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
5. Рекомендації Української Асоціації Кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2008. – 72 с.
6. Лутай М.І. Дисліпідемії як фактор ризику серцево-судинних захворювань / М.І.Лутай, О.І.Мітченко // Нова медицина. – 2006. – №3(26). – С. 38-45.
7. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко; Под ред. проф. В.Н.Коваленко. – К.: Лыбидь, 2002. – 504 с.
8. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л.Т.Малая, А.Н.Корж. – Харьков: Торсинг, 2000. – 432 с.
9. Пат. 44748 Україна, МПК А61В 5/02 Процес медикаментозної корекції мікро запалення, асоційованого з інсулінорезистентність у хворих на артеріальну гіпертензію / Оринчак М.А., Гаман І.О. заявник Івано-Франківський національний медичний університет - № u200905073
10. Пат. 47709 Україна, МПК А51В 05/51 Спосіб діагностики АГ у хворих з МС та постінфарктним кардіосклерозом / Оринчак М.А., Вакалюк І.І. заявник Івано-Франківський національний медичний універ-

- ситет - № u200907023; заявл. 2009.06.07.; опубл. 2010.02.25., бюл. № 4, 2010.; заявл. 2009.05.22.; опубл. 2009.10.12., бюл. № 19.
11. Пат. 38773 Україна, МПК А61Р 9/00 Спосіб лікування хворих на артеріальну гіпертензію з синдромом інсулінорезистентності / Нейко Є.М., Оринчак М.А., Човганюк О.С., заявник Івано-Франківська державна медична академія - № u200501412; заявл. 2005.02.15.; опубл. 2009.01.12.
12. Оринчак М.А. Метаболічні впливи телмісартану та аторвастатину у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю / М.А.Оринчак, О.М.Шеремета // Гал.лік.вісник. – 2010. – Т.17. – №1. – С. 50-53.
13. Orynychak M.A. Markers of inflammation under combined therapy with statin in hypertensives with metabolic syndrome / M.A.Orynychak, V.E.Neiko, I.O.Gaman / Abstracts of XX European Meeting of Hypertension – Oslo, 2010. – Poster 237. Poster presentation.

Стаття надійшла до редакційної колегії 20.12.2011 р.

Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором Глушком Л.В.

PROBLEM QUESTIONS OF ARTERIAL HYPERTENSION ACCORDING TO 10-YEARS INVESTIGATION

E. M. Neyko, M.A.Orynychak

*Ivano-Frankivs'k national medical university;
department of internal illnesses of stomatology faculty;
76018, Ivano-Frankivs'k, Galitsca st., 2*

During 2001-2010 years 3 scientific-research works were completed on the implementation of the National "Program of prevention and treatment of arterial hypertension in Ukraine". A number of specific risk factors and predictors of cardiovascular events were found in hypertensives with metabolic syndrome – obesity/overweight in 100%, heredity in 55%, hypodynamia in 60%, dyslipidemia in 75%, hyperinsulinemia in 60%, smoking in 50% among man. Different approaches to combined treatment were grounded for the hypertensives with metabolic syndrome, taking into account the level of insulin in blood. When hyperinsulinemia is present an adequate control of blood pressure is achieved in 60-70% cases if applying 2-3 component antihypertensive therapy with including angiotensin converting enzyme inhibitors (enalapril/ramipril) and angiotensin II receptor blocker (telmisartan/irbesartan) in combination with diuretics (indapamide/torasemid) and calcium antagonist (lerkamen/felodipin) or beta-blocker (nebivolol) and statins (atorvastatin/simvastatin).

Key words: *hypertension, risk factors, treatment.*