



С.Я. Доценко, Т.Г. Шеховцева, О.В. Кулинич, Р.О. Сичов, І.О. Чорна

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АРТЕРІЙ ТА ДОБОВІ ВЕЛИЧИНИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: ауторегуляція кровотоку, жорсткість артерій, добовий моніторинг артеріального тиску, артеріальна гіпертензія.

Ключевые слова: ауторегуляция кровотока, жесткость артерий, суточный мониторинг артериального давления, артериальная гипертензия.

Key words: blood flow autoregulation, arterial stiffness, daily monitoring of blood pressure, hypertension.

У 76 хворих на гіпертонічну хворобу виявлено тісний зв'язок між показниками ауторегуляції кровотоку передпліччя й жорсткістю артерій еластичного та м'язового типів з добовими типами профілю й величинами артеріального тиску. Залучення тіотриазоліну до комбінованої антигіпертензивної терапії амлодипіном з лозартаном позитивно впливає на структурно-функціональні порушення з боку артерій і добові величини артеріального тиску.

У 76 больных гипертонической болезнью выявлена тесная связь между показателями ауторегуляции кровотока предплечья и жесткостью артерий эластического и мышечного типа с суточным профилем и величинами артериального давления. Включение тиотриазолина в комбинированную антигипертензивную терапию амлодипином с лозартаном оказывает положительное влияние на структурно-функциональные нарушения со стороны артерий и суточные величины артериального давления.

In 76 hypertensive patients a close relationship between the indexes of forearm blood flow autoregulation and the stiffness of elastic and muscular arteries with circadian profile and daily values of blood pressure was revealed. Inclusion of thiotriazolol in combined antihypertensive therapy with amlodipine and losartan had positive impact on the structural and functional arterial disorders, daily values of blood pressure.

Досягненням останніх років у вивченні патогенезу гіпертонічної хвороби (ГХ) можна вважати розробку уявлень про морфологічний субстрат у вигляді структурної перебудови (структурне ремоделювання) майже всіх відділів судин [1]. Ремоделювання серцево-судинної системи є незмінним атрибутом ГХ, будучи, з одного боку, ускладненням артеріальної гіпертензії (АГ), а з іншого – чинником її прогресування. За даними численних досліджень, структурне ремоделювання артерій та його ступінь мають тісний зв'язок з судинними ускладненнями й несприятливим перебігом хвороби [2].

Структурне ремоделювання суттєво впливає на функціональний стан судин і є важливим механізмом, відповідальним за процеси змін судинного резерву й ауторегуляції кровотоку (АРК) [3]. Так, при артеріальній гіпертензії (АГ) підвищення жорсткості артерій, як одного з найважливіших маркерів структурного ураження, супроводжується порушенням АРК із зсувом діапазону ауторегуляції в бік підвищеного внутрішньосудинного тиску [4]. Окрім цього, при ГХ знайдені зміни показника нижнього ліміту АРК (НЛАР) – найменшої величини внутрішньосудинного тиску, нижче якої АРК стає неефективною [5]. Є відомості про тісний зв'язок підвищення цього показника з розвитком гіпертензивних кризів [6] і частотою судинних ускладнень [7].

З цього приводу викликає науковий інтерес питання щодо зв'язку структурно-функціональних порушень з боку артерій з добовими величинами й типами профілю артеріального тиску (АТ), що на сьогодні є недостатньо вивченим. Подальшої корекції потребують також схеми

медикаментозної терапії, яка повинна бути спрямована не тільки на нормалізацію АТ, але й впливати на структурне ремоделювання артерій з можливістю нормалізації їх функціонального стану. Серед медикаментозних засобів, що мають широкий спектр дії на структурну перебудову серцево-судинної системи, окремо треба виділити тіотриазолін. Це унікальний препарат, тому що одночасно виявляє кардіопротекторний, антиаритмічний, антиоксидантний, протишемічний, протизапальний та імуномодельюючий ефекти. Існують поодинокі відомості про позитивну дію препарату на вегетативний статус у хворих на ГХ [8]. Однак питання впливу тіотриазоліну на структурно-функціональні зміни з боку артерій досі залишається не вивченим.

МЕТА РОБОТИ

У хворих на ГХ вивчити взаємозв'язок між структурно-функціональними порушеннями з боку артерій і добовими величинами й типами профілю артеріального тиску, оцінити вплив на них комбінованої антигіпертензивної терапії амлодипіну з лозартаном, доповненої тіотриазоліном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основну групу склали 76 хворих на ГХ II стадії без супутніх захворювань (43 чоловіка й 33 жінки віком $46,9 \pm 1,5$ років з тривалістю хвороби $9,1 \pm 1,4$ роки). Діагноз ГХ верифіковано на підставі рекомендацій Українського товариства кардіологів (2008 р.). Хворих на ГХ розподілено на 3 групи за ступенем АГ: 16 хворих з 1 ст., 43 хворих з 2 ст. і 17 хворих з 3 ст. Контрольну групу склали 22 здорові особи, яких за статтю й віком зіставлено з основною групою.



За даними офісного вимірювання АТ, визначали систолічний АТ (САТ офіс.) пульсовий тиск (ПТ офіс.) і діастолічний АТ (ДАТ офіс.).

Швидкість проведення пульсової хвилі по судинам м'язового типу (ШПХм) й еластичного типу (ШПХе) вимірювали доплерографічним методом (Philips «EnVisor», датчик з частотою 7,5 МГц) на відрізьку серце-променева артерія лівої руки й серце-стегнова артерія лівої ноги, відповідно. Жорсткість крупних судин (ЖКС) розраховували за формулою: $ЖКС = ПТ/УО$ (ум. од.), де ПТ – пульсовий артеріальний тиск, а УО – ударний об'єм [7].

Верифікація добового профілю й рівня АТ здійснювалась протягом 24 годин методом добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) на апараті CardioTens (Meditech, Угорщина). При проведенні ДМАТ аналізувались наступні кількісні показники: середньоінтегральні величини систолічного, діастолічного АТ за 24 години, день і ніч (АТдоб, АТдн., АТніч.); варіабельність АТ (VarАТ, мм рт. ст.) у денний і нічний час. У залежності від значень ДІ пацієнти розподілялись за загальноприйнятим принципом у підгрупи з різними типами добового профілю АТ – «Dipper», «Non – dipper», «Over – dipper» і «Night – peaker».

АРК передпліччя вивчали методом тетраполярної реографії з оклюзійною пробою та одночасною реєстрацією тиску в оклюзійній манжеті за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «Reosom», ВО ХАИ-Медика, м. Харків (Пат. на корисну модель №36087). Запис диференційної реоплетизмограми (РПГ) передпліччя паралельно при нагнітанні компресором повітря в оклюзійну манжету на плечі проводили з реєстрацією в ній тиску. Дослідження проводилося у базальному стані (БС) та після м'язової роботи (МР) передпліччя в обсязі 70% від максимальної. Вивчалися наступні показники АРК: 1) Нижній ліміт АРК (НЛАР) – найменша величина внутрішньосудинного тиску, нижче якої зростання амплітуди РПГ припинялося; 2) Діапазон АРК (ДАР) вимірювали від початку збільшення амплітуди РПГ до її максимального підйому за формулою: $ДАР = P_{max} - P_{поч}$ (мм рт. ст.), де $P_{поч}$ – тиск в оклюзійній манжеті на початку збільшення амплітуди комплексів РПГ.

Відповідно дизайну дослідження в подальшому проводилась оцінка ефективності 12-тижневої антигіпертензивної терапії в двох групах пацієнтів з АГ 1–2 ст. по 30 осіб у кожній. У першій групі (з 14 чоловіків і 16 жінок) пацієнти отримували комбіновану терапію амлодіпіном (емлодін, «Egis», Угорщина) в дозі 5 мг/доб. з лозартаном (лозап®, Zentiva) в дозі 50 мг/доб. одноразово на добу з додаванням тіотриазоліну по 200 мг тричі на добу. В другій підгрупі (з 13 чоловіків і 17 жінок) використовувалась приведена вище антигіпертензивна схема без додавання тіотриазоліну.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6,0 (Stat-Soft Inc.). Значимість розходжень між досліджуваними величинами визначали за критерієм t Стьюдента, яку вважали достовірною при $p < 0,05$. Ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак оцінювали за допомогою

коефіцієнта рангової кореляції P. Spearman.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як довели дослідження АРК, у контрольній групі у БС НЛАР становив $45,7 \pm 3,4$ мм рт. ст., але значно зменшувався після МР до $32,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), що склало 29,3%. Такі зміни НЛАР у здорових людей після МР були проявом змін пружно-еластичних властивостей артерій, як їх адаптація зі збільшенням притоку крові до працюючих м'язів через механізм АРК.

В основній групі з АГ 1 і 2 ст. в БС НЛАР склав $43,4 \pm 6,2$ і $53 \pm 5,9$ мм рт. ст. відповідно, що суттєво не відрізнялось від такого у здорових людей. Але в групі АГ 3 ст. він вірогідно зростав до $55,3 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Однак, більш значущі зміни показника спостерігалися після МР. Так, якщо в групі АГ 1 ст. він все ще не відрізнявся від такого в контрольній групі, то в групах з АГ 2 ст. і 3 ст. його величина значно збільшувалася до $63,3 \pm 7,4$ мм рт. ст. і $86,8 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), що склало зростання на +18,4% і +62,7%, відповідно.

Отже, отримані результати свідчать про діаметрально протилежну направленість регуляторних механізмів АРК у хворих на ГХ. На відміну від здорових людей, прогресування АГ супроводжується зсувом НЛАР у бік більш високого рівня АТ, що зменшує діапазон АРК й обмежує регуляторні судинні механізми в адаптації до фізичних навантажень. Навантажувальна проба з м'язовою роботою передпліччя проявила більшу чутливість і давала змогу виявити підвищення НЛАР вже на ранніх стадіях АГ.

Враховуючи більшу чутливість НЛАР після МР (НЛАР_{мр}), в подальшому для визначення клінічної значимості показника в групі хворих на ГХ проведено аналіз кривої відносної частоти його розподілу, 50% частота якого відповідала значенню 78,3 мм рт. ст. У зв'язку з цим, всіх хворих на АГ розподілено на 2 підгрупи: 1 – зі значенням НЛАР < 80 мм рт. ст., 2 – зі значенням НЛАР \geq 80 мм рт. ст.; порівнювались результати дослідження показників жорсткості судин і величин ДМАТ.

За результатами дослідження показників жорсткості судин і добових типів профілю й величин АТ, виявлено суттєві відмінності в підгрупах хворих, які різнилися за величиною НЛАР_{мр} (табл. 1). По-перше, знайдена вірогідна різниця в показниках ШПХ по судинам обох типів і ЖКС, які в підгрупі 2 були значно більшими, ніж в підгрупі 1. По-друге, підгрупа спостереження 2 складалась з хворих з вірогідно вищим рівнем САТ і ПТ, ніж клінічна підгрупа 1 ($p < 0,001$), при цьому різниця ДАТ відсутня. В аналогічний спосіб у підгрупах порівняння змінювались показники ДМАТ: у підгрупі 2 суттєво зростали САТ і варіабельність середньодобових, денних у нічних величин при порівнянні з підгрупою 1, за відсутності відмінностей між показниками ДАД. З боку типів добового профілю АТ в підгрупі 2 значно частіше спостерігалися хворі з типами профілю «Peaker» і «Non-dipper» за рахунок зменшення типу «Dipper», в порівнянні з підгрупою 1 ($p < 0,02$).

У подальшому, з метою визначення у хворих на ГХ ступеня взаємозв'язку порушень НЛАР з жорсткістю судин і показниками ДМАТ, між ними досліджено рангові кореляції

Таблиця 1

Характеристика структурно-функціонального стану судин і показників ДМАТ у хворих на ГХ з різним рівнем НЛАР_{мр} (M±m)

Показники	НЛАР _{мр} (мм рт. ст.)		t-порівняння
	підгрупа 1 (< 80)	підгрупа 2 (= >80)	
НЛАР _{мр} , мм рт. ст.	54,5±3,5	98,9±5,6	p<0,001
ШПХе, м/с	9,20±0,64	11,28±0,47	p<0,02
ШПХм, м/с	8,50±0,62	9,98±0,50	p<0,05
ЖКС, ум. од.	0,83±0,03	1,12±0,07	p<0,01
САТофіс., мм рт. ст.	152,4±5,3	172,1±6,5	p<0,02
ДАТофіс., мм рт. ст.	91,3±3,5	97,6±4,4	н/в
ПТ офіс., мм рт. ст.	56,6±3,0	74,5±6,3	p<0,001
САТдоб., мм рт. ст.	141,6±4,1	153,2±4,3	p<0,05
ДАТдоб., мм рт. ст.	87,0±2,3	91,2±2,9	н/в
ВарСАТ доб., мм рт. ст.	15,5±0,5	17,2±0,6	p<0,05
ВарДАТ доб., мм рт. ст.	11,3±0,3	12,1±0,3	н/в
САТден., мм рт. ст.	146,1±1,7	156,0±3,2	p<0,02
ДАТден., мм рт. ст.	89,1±1,4	92,6±1,9	н/в
ВарСАТден., мм рт. ст.	15,1±0,5	16,6±0,6	p<0,05
ВарДАТден., мм рт. ст.	11,0±0,3	11,6±0,4	н/в
САТніч., мм рт. ст.	136,0±2,8	147,2±3,1	p<0,02
ДАТ ніч., мм рт. ст.	82,2±1,8	85,7±1,9	н/в
ВарСАТніч., мм рт. ст.	14,1±0,6	15,5±0,6	p<0,05
ВарДАТніч., мм рт. ст.	9,6±0,4	11,3±0,4	н/в
Dipper (n, %)	18 (47,4%)	11 (28,9%)	-
Non-dipper (n, %)	17 (44,7%)	20 (52,6%)	-
Peaker (n, %)	3 (7,9%)	7 (18,5%)	-

P. Spearman. У результаті у БС не знайдено зв'язку НЛАР з показниками АТ, але після МР з'являвся тісний зв'язок НЛАР з САТдоб. (r=+0,45, p<0,05) і, особливо, з ПТдоб. (r=+0,63, p<0,01). Подібним чином, тісний позитивний зв'язок показника НЛАР_{мр} відзначався з типами добового профілю «Peaker» (r=+0,51, p<0,02) і «Non-dipper» (r=+0,59, p<0,01).

Щодо показників жорсткості судин, то у стані спокою знайдено вірогідний слабкий зв'язок НЛАР з ШПХм (r=+0,35, p<0,05), який значно зростав після МР, коли НЛАР мав тісніший позитивний зв'язок з ШПХм (r=+0,50, p<0,02) і одночасно з'являвся помірно тісний зв'язок з ШПХе (r=+0,43, p<0,02) і ЖКС (r=+0,69, p<0,01).

Отже, порівняльне дослідження хворих на ГХ з різним рівнем НЛАР після МР довело, що підвищення цього показника до 80 мм рт. ст. і більше асоціюється з вищим ступенем і варіабельністю добового АТ (як денного, так і нічного), у першу чергу, за рахунок САТ та ПТ, з частішими типами добового профілю «Non-dipper» і «Peaker». У свою чергу, поява суттєвого позитивного зв'язку між НЛАР після виконання МР з САД і ПТ свідчить про втрату автономності регулювальних судинних механізмів і зростання впливу на АРК артеріальної гіпертензії.

Через 12 тижнів комбінованої антигіпертензивної терапії «цільового» рівня АТ (нижче 140/90 мм рт. ст.) досягли 22 хворих (73,3%) першої клінічної групи, які отримували комбіновану терапію амлодипіну з лозартаном, доповнену тіотриазоліном. У другій групі спостереження «цільового» АТ досягли 17 пацієнтів (56,6%), які отримували аналогічну терапію, але без включення тіотриазоліну.

Характеристика структурно-функціонального стану судин і показників ДМАТ у хворих на ГХ після 12 тижневої терапії наведено в таблиці 2, з якої видно, що в обох групах після курсу лікування спостерігались суттєві зміни з боку досліджуваних показників. В обох підгрупах спостереження всі показники АТ вірогідно зменшувались, однак суттєвіші зміни відзначено в першій групі (до антигіпертензивної терапії додавався тіотриазолін). Також у першій клінічній групі спостерігалась позитивна динаміка ШПХе, ШПХм і ЖКС мала вірогідний характер, тоді як у другій – тільки тенденцію до змін. В обох групах спостереження вірогідно зменшувався показник НЛАР_{мр}, однак в першій різниця склала 21,4% проти 14,9% у другій. Аналогічно, в першій групі виявлено більш значущу динаміку з боку типів

Таблиця 2

Характеристика структурно-функціонального стану судин і показників ДМАТ у хворих на ГХ після 12-тижневої терапії (M±m)

Показники	Перша клінічна група (амлодипін + лозартан+тіотриазолін)			Друга клінічна група (амлодипін + лозартан)		
	До лікування	Після лікування	% змін	До лікування	Після лікування	% змін
САТофіс., мм рт. ст.	164,1±6,4	126,1±6,6*	23,2	162,3±5,2	132±4,3*	18,6
ДАТофіс., мм рт. ст.	97,6±4,4	84,6±4,6*	13,3	96,3±3,5	86,3±3,7*	10,4
ПТ офіс., мм рт. ст.	67,5±3,4	41,3±4,2*	38,8	66,6±3,0	46,4±2,5*	30,3
ШПХе, м/с	10,86±0,47	9,07±0,64*	16,5	10,31±0,64	9,20±0,64	10,8
ШПХм, м/с	9,41±0,42	8,05±0,58*	14,5	9,46±0,51	8,45±0,62	10,7
ЖКС, ум. од.	0,93±0,05	0,8±0,04*	14	0,92±0,04	0,83±0,03	9,8
НЛАР _{мр} , мм рт. ст.	60,9±5,4	46,9±5,6*	22,9	63,4±3,3	53,9±3,5*	14,9
Dipper (n, %)	14 (46,7%)	11 (36,7%)	21,4	15 (50%)	12 (40%)	20
Non-dipper (n, %)	13 (43,3%)	19 (63,3%)	46,2	13 (43%)	17(56,7%)	30,9
Peaker (n, %)	3 (10%)	0 (0%)	100	2 (6,7%)	1 (3,3%)	50

Примітка: * – при t-порівнянні в підгрупах до і після лікування p<0,05.



добового профілю АТ, у якій зменшення типу «Non-dipper» склало 46,2%, а тип «Peaker» зовсім зник, тоді як у другій групі ці показники склали тільки 30,9% і 50%.

Отже, дослідження довело, що НЛАР є одним з найважливіших показників АРК передпліччя, який тісно пов'язаний з жорсткістю судин еластичного й м'язового типу. У хворих з ГХ на величину НЛАР суттєво впливають артеріальний тиск, в першу чергу, його систолічна й пульсова величини. Прогресування АГ зі збільшенням АТ і зростанням жорсткості судин еластичного й м'язового типу призводить до порушень АРК, що виявляється зменшенням автономності регуляторних процесів і зсувом НЛАР у бік вищого рівня АТ. Подібні порушення більшою мірою спостерігаються при виконанні м'язової роботи й асоціюються з більшим добовим рівнем АТ, його варіабельністю й частішим типом добового профілю АТ «Peaker» і «Non-dipper». Проведення 12-ти тижневого курсу лікування хворих ГХ периндоприлом у дозі 5–10 мг/доб. у вигляді монотерапії або в комбінації з гіпотіазидом 12,5 мг/доб., має суттєвий позитивний вплив як на показники НЛАР і жорсткість судин, так і на добовий рівень і типи профілю АТ.

ВИСНОВКИ

Нижній ліміт ауторегуляції кровотоку є одним із найважливіших показників м'язового кровотоку, зміни якого у здорових людей пов'язані, переважно, з метаболічними потребами м'язів, що виконують фізичну роботу.

Прогресування ГХ супроводжується частково втраченою автономністю регулювання і зсувом нижнього ліміту ауторегуляції кровотоку передпліччя в бік вищих величин АТ.

Підвищення нижнього ліміту ауторегуляції кровотоку передпліччя після м'язової роботи до 80 мм рт. ст. і вище

у хворих на ГХ асоціюється зі збільшенням жорсткості артерій і вищим добовим рівнем і варіабельністю АТ, частішим добовим профілем «Peaker» і «Non-dipper».

Включення в комплексну 12-тижневу антигіпертензивну терапію тіотриазоліну по 200 мг тричі на добу суттєво позитивно впливає як на структурно-функціональний стан артерій еластичного й м'язового типів, так і на показники добового моніторингу АТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування // В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – К.: Бізнес Поліграф, 2007. – 128 с.
2. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. Basic science? Population science and clinical management. Fourth edition. From the council on high blood pressure research American Heart Association. – Dallas: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 610 p.
3. Шемагонов А.В. Динамическая церебральная ауторегуляция: науч.-метод. пособие / А.В. Шемагонов. – Минск: БелМАПО, 2007. – 40 с.
4. Guyton A.C. Textbook of Medical Physiology / A.C. Guyton, J.E. Hall. – 10th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. – P. 196–203.
5. The $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist, doxazosin, modulates the lower limit of autoregulation of cerebral blood flow during hemorrhagic hypotension in anesthetized hypertensive rats / H. Cai, S. Ibayashi, H. Yao [et al.] // Europ. J. of Pharmac. – 1995. – Vol. 286 (3). – P. 249–253.
6. Van den Meiracker A.H. Hypertensive crisis: definition, pathophysiology and treatment / A.H. Van den Meiracker, A. Dees // Ned. Tijdsch. Geneesk. – 1999. – Vol. 30 (44). – P. 2185–2190.
7. Pieniazek W. Autoregulation of cerebral circulation: adaptation to hypertension and re-adaptation in response to antihypertensive treatment / W. Pieniazek, P.P. Dimitrow // Przegl. Lek. – 2006. – Vol. 63 (8) – P. 688–690.
8. Візір В.А. Особливості перебігу та корекції артеріальної гіпертензії у хворих із супутньою вегетативною дисфункцією / В.А. Візір, І.М. Волошина // Рац. фармакотерапія. – 2007. – №2. – С. 32–38.