

© С. Я. Доценко

УДК 616. 12-008. 331. 1-07-085

С. Я. Доценко

ЖОРСТКІСТЬ АРТЕРІЙ ТА АУТОРЕГУЛЯЦІЯ КРОВОТОКУ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЛОЗАРТАНОМ З АМЛОДИПІНОМ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

Дана робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб-3 «Роль структурно-функціональних змін периферичних судин, нейрогуморального впливу та оксидативного стресу в прогресуванні серцево-судинних захворювань», № держ. реєстрації 0109U003989.

Вступ. За сучасними поглядами структурна перебудова судин (ремоделювання) є морфологічним субстратом гіпертонічної хвороби (ГХ), яка виникає у відповідь на тривалу артеріальну гіпертензію (АГ). Саме ремоделюванню судин відводиться головна роль у розвитку судинних ускладнень ГХ, розповсюдженість яких визначає високий рівень смертності в багатьох країнах світу.

До важливих маркерів ремоделювання судин відносять жорсткість артерій, величина якої тісно пов'язана з функціональним станом артерій, а саме з ауторегуляцією кровотоку (АРК) [1, 4]. Фізіологічна роль АРК важлива і полягає в підтримці постійного кровопостачання на периферію при коливаннях артеріального тиску в значних межах. Відомо, що АГ супроводжується порушенням АРК у вигляді зсуву діапазону ауторегуляції в бік збільшеного внутрішньосудинного тиску [5]. Окрім цього, відмічені зміни нижнього ліміту АРК (НЛАР) – найменшої величини внутрішньосудинного тиску, нижче котрої АРК стає неефективною [3], та підвищення якої суттєво впливало на розвиток гіпертензивних кризів [8] і судинних ускладнень [2, 6].

В той же час, не зважаючи на достатність відомостей про вплив ГХ на пружно-еластичні властивості артерій, роботи, де вивчались жорсткість артерій м'язового типу та їх функціональний стан, особливо зворотні зміни під впливом комбінованої антигіпертензивної терапії, досить нечисленні та суперечливі [5, 7].

Мета дослідження. Вивчити у хворих на ГХ пружно-еластичні властивості та ауторегуляцію артерій передпліччя під впливом комбінованої терапії амлодипіном з лозартаном.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежені 76 хворих на ГХ II стадії без супутніх захворювань (43 чоловіка та 33 жінки у віці $46,9 \pm 1,5$ років, з тривалістю хвороби $9,1 \pm 1,4$ роки). Хворі на ГХ були розподілені на 3 групи за ступенем АГ: 16 хворих із АГ 1 ст.,

43 хворих із АГ 2 ст. та 17 хворих із АГ 3 ст. Контрольну групу склали 22 здорових людей, які за статтю та віком були порівняні з основною групою.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

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

Швидкість проведення пульсової хвилі по судинам м'язового типу (ШПХм) вимірювали доплерографічним методом (Philips "EnVisor", датчик з частотою 7,5 МГц) на відрізку серце-променевої артерії лівої руки, яку розраховували за формулою $ШПХ = L/T$ (м/с), де L – відстань від точки проєкції аортального клапану на грудній клітині до місця розташування доплерографічного датчика, T – час проведення пульсової хвилі.

АРК передпліччя вивчали методом тетраполярої реографії з оклізійною пробою та одночасною реєстрацією тиску в оклюзійній манжеті за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу "Reocom", ВО ХАІ-Медика, м. Харків (Патент на корисну модель № 36087). Вивчалися наступні показники: 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.

Дослідження АРК та ШПХм проводилося у базальному стані (БС) та після м'язової роботи (МР) передпліччя в обсязі 70 % від максимальної.

Відповідно до дизайну дослідження 29 пацієнтів з АГ 1-2 ст. (12 чоловіків і 17 жінок) отримували комбіновану терапію амлодипіном (емлодін, "Egis", Угорщина) в дозі 5 мг/доб. з лозартаном (лозап®, Zentiva) в дозі 50 мг/доб. одноразово на добу. Якщо протягом тижня цільові значення АТ не досягалися (САТ < 140, ДАТ < 90 мм рт. ст.) до приведеної схеми додавали гіпотіазид 12,5 мг/доб. Тривалість лікування складала 12 тижнів.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакету прикладних програм Statistica 6,0 (StatSoft Inc.).

Результати досліджень та їх обговорення.

Як довели отримані результати, в контрольній групі ШПХм у БС дорівнювала $8,14 \pm 0,26$ м/с, а після МР вона мала тенденцію до зменшення до $7,68 \pm 0,19$ м/с ($p > 0,05$), що склало – 5,7%. В свою чергу, АРК в БС спостерігалася в певних межах внутрішньосудинного тиску – починаючи з $85,2 \pm 3,2$ мм рт. ст. до НЛАР в $45,7 \pm 2,4$ мм рт. ст., в діапазоні ауторегуляції $32,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. Після МР вірогідно знижувався НЛАР до $32,3 \pm 1,9$ мм рт. ст. (на –29,3%, $p < 0,05$), за рахунок чого розширювався ДАР до $58,2 \pm 3,0$ мм рт. ст. (на +80,2%, $p < 0,05$).

Отже, отримані данні свідчать, що ШПХм ні є постійною величиною і суттєвим чином пов'язана з функціональним станом судин. З іншого боку, знайдене у здорових людей зниженням ШПХм після МР на 5,7%, поряд із вірогідним розширенням ДАР на +80,2%, за рахунок зменшення НЛАР на –29,3%, говорило про тісний зв'язок структурних та функціональних показників. Тобто зниження тону (жорсткості) судин під впливом коливань артеріального тиску в фізіологічних умовах є проявом адаптації периферичного кровотоку для забезпечення адекватного кровопостачання м'язової роботи.

Дослідження структурно-функціонального стану артерій м'язового типу довели, що у хворих на ГХ величини ШПХм у БС при АГ 1ст. та АГ 2ст. дорівнювали $8,45 \pm 0,31$ м/с і $9,08 \pm 0,42$ м/с, відповідно, та не відрізнялись від такої величини у здорових людей. Але в групі АГ 3ст. показник вже вірогідно збільшувався до $10,33 \pm 0,50$ м/с ($p < 0,05$). Аналогічним чином НЛАР в БС при АГ 1ст. та 2 ст. склав $43,4 \pm 6,2$ та $53,0 \pm 5,9$ мм рт. ст., відповідно, і суттєво не різнився від такого у здорових людей ($p > 0,05$). Однак в групі АГ 3ст. він вірогідно зростав до $55,3 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Більш значущими зміни цих показників спостерігалися після МР. Так, величина ШПХм при АГ 1ст. дорівнювала $8,58 \pm 0,40$ м/с і не різнилася від такої у стані спокою ($p > 0,05$). При АГ 2ст. спостерігалась тенденція до її зростання до $9,45 \pm 0,42$ (збільшення на +4,1%, $p > 0,05$). І тільки при АГ 3ст. а зазначені відмінності добігали вірогідності, із величиною ШПХм після МР $11,16 \pm 0,50$ м/с та збільшенням на +8,0%, ($p < 0,05$). Подібним чином після МР в групах з АГ 2ст. та 3ст. суттєво зростав НЛАР до $63,3 \pm 7,4$ мм рт. ст. та $86,8 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), що склало зріст на +18,4% та +62,7%, відповідно. При цьому абсолютна величина ДАР залишалась без вірогідних змін, склавши при АГ 1ст., 2 ст. та 3 ст. відповідно $57,1 \pm 4,0$, $62,4 \pm 5,0$ та $58,5 \pm 4,9$ мм рт. ст.. Однак порівняння ДАР у стані спокою між групами контролю та хворих на ГХ виявило його зменшення в останній групі на 19,7% у відміну із його збільшенням на 47,3% у здорових людей ($p < 0,001$).

Таким чином, прогресування АГ супроводжується підвищенням жорсткості артерій м'язового типу, що асоціюється із зсувом нижнього ліміту ауторегуляції до суттєво більших величин внутрішньосудинного тиску та значущим зменшенням діапазону ауторегуляції. Найбільшого рівня подібні порушення добігали при АГ 3ст. Знайдені порушення АРК можна характеризувати як обмеження механізмів адаптації периферичного кровообігу, викликані ремоделюванням судин, та які в більшій мірі проявляються при м'язовому навантаженні.

Результати дослідження 12-ти тижневого лікування комбінацією амлодипіну з лозартаном довели, що у хворих з АГ після лікування відзначено достовірне зниження офісного САТ з $157,8 \pm 4,2$ мм рт. ст. до $134,9 \pm 2,3$ мм рт. ст. (на –16,2%; $p < 0,01$), ДАД – з $95,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. до $83,8 \pm 1,8$ мм рт. ст. (на –11,9%; $p < 0,05$) та ПТ – з $63,6 \pm 1,6$ мм рт. ст. до $49,1 \pm 1,4$ мм рт. ст. (на –22,8%; $p < 0,001$). Водночас, знайдено достовірне зниження НЛАРмр з $91,4 \pm 2,0$ мм рт. ст. до $71,4 \pm 1,4$ мм рт. ст. (на –21,9%; $p < 0,001$), що супроводжувалось зростанням ДАР на +37,6% ($p < 0,02$). В той же час величина ШПХм у БС мала лише тенденцію до зниження з $9,45 \pm 0,61$ м/с до $8,54 \pm 0,45$ м/с (на –9,6%; $p > 0,05$). Але після МР показник ШПХм зменшувався на –12,4% ($p < 0,05$), та вже добігло рівня вірогідності.

Отже, 12-ти тижневе лікування хворих на ГХ II ст. комбінацією амлодипіну з лозартаном не тільки ефективно знижує артеріальний тиск, але й позитивно впливає на жорсткість артерій м'язового типу та нормалізує механізми ауторегуляції кровотоку.

Висновки.

1. Показник ШПХм ні є постійною величиною, на який суттєвим чином впливає функціональний стан судин, а саме ауторегуляція кровотоку.

2. Прогресування гіпертонічної хвороби супроводжується зростанням ШПХм та зсувом діапазону ауторегуляції у бік більш високого рівня внутрішньосудинного тиску й зменшенням діапазону ауторегуляції, зміни яких найбільші після м'язового навантаження.

3. Антигіпертензивна 12-тижнева терапія комбінацією амлодипіну 5 мг/доб. з лозартаном 50 мг/доб. хворим з артеріальною гіпертензією суттєво покращувала механізми ауторегуляції та еластичні властивості судин м'язового типу.

4. Включення в дослідження функціональних проб з м'язовим навантаженням дозволяють отримати важливі маркери структурних та функціональних уражень артерій м'язового типу на тлі гіпертонічної хвороби. Застосування комбінованої гіпотензивної терапії амлодипіну з лозартаном більш ефективно впливатиме на структурно-функціональні порушення з боку судин та покращить прогноз перебігу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективними напрямками є вивчення ролі порушень ауторегуляції кровотоку в розвитку судинних ускладнень та розробка ефективних профілактичних засобів.

Література

1. Шемагонов А. В. Динамическая церебральная ауторегуляция. Научно-методическое пособие / А. В. Шемагонов. – Мн.: БелМАПО, 2007. – 40 с.
2. Alrawi Y. A. Pharmacological blood pressure lowering in the older hypertensive patients may lead to cognitive impairment by altering neurovascular coupling / Y. A. Alrawi, R. B. Panerai, P. K. Myint, J. F. Potter // *Med. Hypotheses*. – 2013. – № 1. – P. 559-561.
3. Cai H. The α 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.
4. Guyton A. C. Textbook of Medical Physiology. 10th ed. / A. C. Guyton, J. E. Hall. – Philadelphia: W. B. Saunders. – 2000. – P. 196-203.
5. Katsogridakis E. Detection of impaired cerebral autoregulation improves by increasing arterial blood pressure variability / E. Katsogridakis, G. Bush, L. Fan [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – № 12. – P. 1038-1046.
6. Nogueira J. B. Hypertension, coronary heart disease and stroke: Should the blood pressure J-curve be a concern? / J. B. Nogueira // *Rev. Port. Cardiol.* – 2013. – № 1. – P. 302-304.
7. Pieniazek W. Autoregulation of cerebral circulation: adaptation to hypertension and re-adaptation in response to antihypertensive treatment / W. Pieniazek, P. P. Dimitrow // *Przeglev. Lek.* – 2006. – Vol. 63(8) – P. 688-690.
8. 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.

УДК 616. 12-008. 331. 1-07-085

ЖОРСТКІСТЬ АРТЕРІЙ ТА АУТОРЕГУЛЯЦІЯ КРОВОТОКУ ПЕРЕДПЛІЧЧЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ЛОЗАРТАНОМ З АМЛОДИПІНОМ

Доценко С. Я.

Резюме. У 76 хворих на гіпертонічну хворобу II ст. виявлено тісний зв'язок підвищення жорсткості артерій м'язового типу з ауторегуляцією кровотоку передпліччя. Проба з м'язовим навантаженням значно підвищувала інформативність оцінки стану артерій. Виявлений позитивний вплив 24-тижневої комбінованої терапії лозартаном з амлодипіном на структурно-функціональні судинні порушення.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, жорсткість артерій, ауторегуляція кровотоку, комбінована антигіпертензивна терапія.

УДК 616. 12-008. 331. 1-07-085

ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИЙ И АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВОТОКА ПРЕДПЛЕЧЬЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ С АМЛОДИПИНОМ

Доценко С. Я.

Резюме. У 76 больных гипертонической болезнью II ст. выявлена тесная связь величины жесткости артерий мышечного типа с нарушением ауторегуляции кровотока предплечья. Проба с мышечной нагрузкой значительно повышала информативность оценки структурно-функционального состояния артерий. Обнаружено положительное влияние 24-недельной комбинированной терапии лозартаном с амлодипином на структурно-функциональные сосудистые нарушения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость артерий, ауторегуляция кровотока, комбинированная антигипертензивная терапия.

UDC 616. 12-008. 331. 1-07-085

Arterial Stiffness and Forearm's Blood Flow Autoregulation in Patients with Essential Hypertension under the Effect of Combined Therapy with Losartan and Amlodipine

Dotsenko S. Ya.

Summary. In 76 hypertensive patients revealed a close relationship of arterial stiffness in violation of forearm's blood flow autoregulation. Muscle load test significantly increased the information content of evaluation of structural and functional arterial condition. Showed a positive effect of 24 weeks of combination therapy with amlodipine losartan on the structural and functional vascular disorders.

Key words: arterial hypertension, arterial stiffness, autoregulation of blood flow, combined antihypertensive therapy.

Стаття надійшла 31. 01. 2013 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.