

УДК 616.12-008.331.1-085-06

І.Г. Купновицька, І.П. Фітковська, В.І. Клименко, Н.В. Губіна

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЖІНОК ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ЩІЛЬНОСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У роботі подані результати обстеження 85 хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (АГ) II стадії, з них 60, крім АГ, мали прояви остеопенії різного ступеня вираженості і склали основну групу, та 25 хворих на АГ без остеопенії, аналогічного віку і конституції – контрольна група. Для реалізації поставлених завдань здійснено комплекс систематичних заходів, які включали анкетування хворих, клінічне обстеження, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), денситометрію з визначенням мінеральної щільності кісткової тканини. Установлено, що пацієнтки із тяжко коригованими високими рівнями АТ слід віднести до осіб із підвищеним ризиком розвитку суглобової патології внаслідок посиленого вививання

кальцію з кісткової тканини. Із прогресуванням суглобової патології змінюється добовий профіль артеріального тиску в бік збільшення кількості осіб із недостатнім (0-10 %) зниженням АТ вночі (“non-dipper”) та зі стійким підвищенням нічного АТ, який перевищував денний (“night-peaker”), що веде за собою збільшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і підвищення смертності пацієнтів. Фармакотерапія АГ у жінок з остеопенічним синдромом, хворих на АГ, потребує вищих доз інгібіторів АПФ у поєднанні з антагоністами кальцію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеопенія, остеопороз, добовий профіль артеріального тиску.

Вступ. В Україні зареєстровано 12 млн хворих на АГ, що становить 32,2 % дорослого населення країни [1, 3]. Ризик розвитку ускладнень і смерті прямо залежить від ступеня підвищення артеріального тиску і, відповідно, від ефективності його контролю [5, 6]. Особливу групу хворих високого кардіометаболічного ризику формують жінки в постменопаузі з наявним остеопенічним синдромом [2, 4, 6, 7, 8].

Мета дослідження. Вивчити особливості порушень мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнток з АГ та виявити можливі шляхи корекції фармакотерапії АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 85 хворих на АГ II стадії, з них 60, крім АГ, мали прояви остеопенії різного ступеня вираженості і склали основну групу, та 25 хворих на АГ без остеопенії, аналогічного віку і конституції – I група (контрольна). Для реалізації поставлених завдань здійснено комплекс систематичних заходів, які включали анкетування хворих, клінічний огляд, добове моніторування АТ (апарат АВДМ-04 “Meditech”, Угорщина). З метою обстеження кісткової системи та оцінки метаболічних процесів у хрящовій тканині проводили детальне опитування щодо наявних факторів ураження, проводили денситометрію з визначенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двофотонного денситометра “Challenger” (DMS, США).

Залежно від диференційованої фармакотерапії пацієнток основної когорти розподілили на три однорідні групи. Усі пацієнтки основної групи (II група) як базову терапію отримували еналаприл-Н („Здоров’я”, Україна), до якого входить 10 мг еналаприлу малеату і 25 мг гіпотіазиду, двічі на добу, усередину; аторвакору (“Фармак”, Україна) 10 мг на добу; кардіомагніл (“Nycomed”, Данія) у дозі 75 мг на ніч. У пацієн-

тків із вираженим остеопенічним синдромом (III А і III Б групи) з метою корекції добового профілю АТ спеціально був додатково призначений препарат, що не впливає на сольовий обмін, – антагоніст кальцію амлодипін. III Б група додатково приймала кальцемін-адванс по 1табл. 2 рази в день всередину. Пацієнтки були обстежені на початку дослідження і через місяць після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений аналіз денситограм пацієнток показав, що в більшості осіб у поперековому відділі хребта мають місце порушення МЩКТ. Для підтвердження достовірності отриманих результатів, а також із метою виявлення додаткових осередків ураження кісткової тканини проведено денситометрію в проекції шийки стегнової кістки. При оцінюванні результатів дослідження у пацієнток II групи остеопенія I ст. виявлена лише в 52 % осіб, а у 28 % процес прогресував до остеопенії II ст. Нормальна щільність кісткової тканини залишилася у 20 % обстежених, причому ступінь порушення кісткового метаболізму прямо пропорційно залежав від тяжкості клінічного перебігу АГ. Аналізуючи дані денситометрії проксимального відділу правої стегнової кістки пацієнток III А групи, потрібно відзначити зниження МЩКТ, а саме: остеопенія II ст. реєструвалась у 20 % пацієнток та остеопороз – у 10 %. Слід також зауважити, що в окремих пацієнток поряд із зниженням МЩКТ спостерігався остеосклероз у 25 % хворих за рахунок періостальних нашарувань та “шипів”, утворення яких характерне для ОА. У 45 % представниць цієї групи – нормальна МЩКТ. У пацієнток III Б групи остеопенія II ст. діагностована в 50 %, остеопороз – у 15 %, остеосклероз – у 25 % та нормальна МЩКТ тільки в 10 %.

На основі вивчення особливостей перебігу АГ і глибини патологічної ураженості кісткової

Таблиця 1

**Фармакотерапія жінок, хворих на артеріальну гіпертензію,
поєднану з остеопенією (в мг/добу)**

Назва лікарського препарату / Група	I група (контрольна) n=25	II група n=20	III А група n=20	III Б група n=20
Еналаприл мг/добу	(12±1,5)	18±1,08 p I-II < 0,01	20±0,04	22±0,09 p III А-III Б <0,001
Гіпотіазид мг/добу	(16±0,08)	17,5±0,09 p I-II <0,001	9±0,05 p I-III А <0,001 p II-III А <0,001	13±0,08 p I-III Б <0,01 p II-III Б <0,001 p III А-III Б <0,01
Кальцеїн-адванс		—	—	1 табл. 2 рази/д
Амлодипін мг/добу		—	4,2±0,05	4,5±0,05 p III А-III Б <0,05

Таблиця 2

**Динаміка показників добового моніторингу артеріального тиску в пацієнтів I та II групи
на тлі медикаментозної терапії через місяць**

Показник	I група (n=25)		II група (n=20)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
1	2	3	4	5	6
Д О Б А	САТ мм рт.ст.	152±1,4	134±1,4 *	158±2,5	130±0,8*
	ДАТ мм рт.ст.	89±1,2	80,6±1,23 *	90±1,12	79,2±1,19*
	ІЧ САТ, %	70,4±5,21	50,7±3,64*	72,3±4,27	47,2±2,58*
	ІЧ ДАТ, %	54,2±4,42	40,6±3,25 *	55,8±3,28	39,6±4,19*
	ІІІ САТ мм рт.ст	394,1±42,33	304,2±32,66*	396,2±35,79	304,5±25,42*
	ІІІ ДАТ мм рт.ст./год	248,6±32,44	173,1±16,77*	250,4±±25,80	172,4±15,21*
Д Е Н Б	ВАР ДАТ мм рт.ст.	11,6±0,125	11,2±0,04*	12,2±0,15	11,8±0,06*
	ІЧ САТ, %	83,3±5,46	62,5±2,38*	85,4±±6,13	61,2±4,52*
	ІЧ ДАТ, %	62,4±2,57	53,2±3,29*	63,7±4,21	49,2±2,43*
	ІІІ САТ мм рт.ст./год	453,3±34,78	334,2±32,10*	462,5±25,42	329,6±31,64*
	ІІІ ДАТ мм рт.ст./год	273±24,6	189±24,5*	279±22,65	182,5±25,17*
Н І Ч	САТ мм рт.ст.	118,7±1,24	112,2±1,71*	140,5±3,54	115,3±1,05*
	ДАТ мм рт.ст.	74,5±2,15	61,2±0,92*	87,3±2,04	63,2±1,22*
	ВАР САТ мм рт.ст.	14,5±1,39	9,6±0,71*	12,3±0,81	10,7±0,54*
	ВАР ДАТ мм рт.ст.	10,2±0,50	7,8±0,42*	9,5±0,21	8,6±0,14*
	ІЧ САТ мм рт.ст.	64,4±3,51	46,7±2,55*	62,5±3,86	48,6±4,18*
	ІЧ ДАТ, %	49,2±3,22	33,8±2,63*	47,5±3,6	35,3±2,17*
	ІІІ САТ мм рт.ст./год	375,4±25,22	275,2±23,11*	372,6±28,74	278±24,3*
	ІІІ ДАТ мм рт.ст./год	228,2±25,63	160,5±20,42*	225,4±12,5 2	162,0±10,25*

Примітка. Порівнюються дані по групах до і після лікування. Достовірність результатів * p<0,05

тканини застосована схема диференційованого лікування з урахуванням наявності ускладнень і ступеня порушення кісткового ремоделювання (табл. 1).

Уже наприкінці першого тижня фармакотерапії у пацієнтів усіх груп на тлі базової гіпотензивної терапії, а в пацієнок III А і III Б ще й на тлі амлодипіну, покращилося самопочуття, зменшилися біль голови й запаморочення, відчутно рідше були кардіалгії й відчуття серцебиття та перебоїв у роботі серця (екстрасистолії), знизив-

ся відсоток метеозалежних пацієнтів; нормалізувався АТ – середньодобовий САТ достовірно знизився на 15-19 %, ДАТ – на 14-18 %. Протягом місяця ці ефекти закріпилися, а рівні середньодобового АТ усіх груп спостереження були достовірно нормалізовані завдяки зміні дозування медикаментів (табл. 1).

З метою отримання об'єктивної інформації щодо змін рівня АТ протягом доби, у тому числі і в нічний час, на тлі лікування проводилося ДМАТ, при аналізі якого особливу увагу зверта-

ли на середньодобові рівні САТ і ДАТ, а також на ступінь ранкового підвищення АТ. У пацієнток І та ІІ груп добрий гіпотензивний ефект був досягнутий уже на 5-й день терапії. Спостерігалася лише тенденція до збільшення індексу часу САТ і ДАТ та підвищення варіабельності САТ і ДАТ у нічний період доби у хворих ІІ групи порівняно з І (табл. 2).

Через місяць у жінок І групи середньодобовий САТ знизився на 14 %, середньодобовий ДАТ на 8,6 %, а у хворих ІІ групи — на 18,8 % та 5,5 % відповідно ($p < 0,05$). Решта показників ДМАТ практично не відрізнялися в межах цих груп та були близькі за числовим значенням до контрольної.

Порівнюючи дані ДМАТ до лікування пацієнток із значним і вираженим остеопенічним синдромом (ІІІ А і ІІІ Б групи) із хворими І групи, кісткові зміни котрих були мінімальними, слід зауважити значно вищі показники нічного (на 34 мм рт. ст.) та денного (на 24 мм рт. ст.) САТ при порівнянні показників хворих І і ІІІ Б груп ($p < 0,05$). Цільових рівнів АТ у цій групі досягнуто лише шляхом збільшення доз гіпотензивних середників базової терапії та додатковим призначенням амлодипіну. При цьому нічне зниження як САТ, так і ДАТ при відносно задовільних середньодобових показниках було недостатнім. Крім того, у цих пацієнток змінився добовий профіль АТ у бік підвищення кількості осіб із профілем “non dipper” і “night peaker” у 2,5 та 1,3 раза відповідно порівняно з пацієнтами І групи. Кількість хворих із профілем “non-dipper” переважала в ІІ та ІІІ А групах, питома вага котрих становила 48 % і 60 % відповідно. У той же час група пацієнток із стійким підвищенням АТ у нічний час (“night-peaker”) була найчисленнішою у ІІІ Б — 30 %. Серед типів добових кривих АТ у пацієнтів І групи переважали особи з профілем “dipper”, частка яких становила 44 %, серед пацієнток ІІ групи — зросла кількість осіб з профілем “non-dipper” — 48 % (порівняно з І групою — 36 %). У той же час у ІІІ А групі спостерігалось зменшення частки хворих із профілем “over-dipper” до 5 % проти 20 % пацієнток І та ІІ груп, а також поява суттєвої частки пацієнток із профілем “night-peaker” — 15 % ($p < 0,05$). Установлено, що в жінок із порушенням МЩКТ, хворих на АГ, до лікування підвищена варіабельність денного САТ на 35,5 % та нічного на 14,5 % ($p < 0,05$), що є предиктором ризику розвитку раптової серцевої події.

Висновки

1. Фармакотерапія артеріальної гіпертензії у жінок з остеопенічним синдромом потребує ви-

щих доз інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в поєднанні з антагоністами кальцію. Амлодипін у такої когорти пацієнтів проявляє високу гіпотензивну ефективність у невисоких дозах (до 5 мг у середньому), причому комбінація з препаратом кальциніом потребує дещо вищих доз антагоніста кальцію. У хворих на артеріальну гіпертензію структура кістки статистично достовірно відрізняється від показників нормальної мінералізації кісткової тканини жінок відповідного віку.

2. Із прогресуванням кісткової патології змінюється добовий профіль артеріального тиску в бік збільшення кількості осіб із недостатнім (0-10%) зниженням артеріального тиску вночі (“non-dipper”) та зі стійким підвищенням нічного артеріального тиску, який перевищує денний (“night-peaker”).

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчити залежність ступеня остеопенії та швидкості втрати кісткової маси від варіабельності артеріального тиску й рівня ранкового його приросту.

Література

1. Габиева Н.Н. Морфофункциональное состояние сердца и особенности патогенеза развития артериальной гипертензии у женщин в период постменопаузы / Н.Н. Габиева, А.Б. Бахшалиев // Укр. мед. часопис. — 2010. — № 4. — С. 91-94.
2. Вплив «Бівалосу» на репаративну регенерацію кістки: результати експериментальних та клінічних досліджень / В.В. Поворознюк, М.О. Корж, Н.В. Григор'єва [та ін.] // Ортопедія, травматол. и протезир. — 2012. — № 1. — С. 4-6.
3. Денисюк В.І. Гіпертонічні кризи: стандарти діагностики, надання невідкладної допомоги та профілактика / В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, С.В.Валуєва // Артеріал. гіпертензія. — 2010. — № 2. — С. 10-14.
4. Шевалаев Г.А. Переломы проксимального отдела бедра у взрослых / Г.А. Шевалаев // Альм. соврем. науки и образования. — 2009. — № 5 (24). — С. 181-182.
5. High pulse pressure is associated with increased risk of stroke in Japanese: the JMS Cohort Study / Y. Baba, S. Ishikawa, K. Kayaba [et al.] // Blood. Press. — 2010. — Vol. 20. — P. 10-14.
6. Neutrophil Count and Ambulatory Pulse Pressure as Predictors of Cardiovascular Adverse Events in Postmenopausal Women with Hypertension / F. Engeli, E. Angeli, G. Ambrosio [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331053>.
7. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair / A.V. Sloan, J.R. Martin, S. Li [et al.] // Bone. — 2010. — Vol. 47. — P. 235-240.
8. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures / D.N. Alegre, C. Ribeiro, C. Sousa [et al.] // Rheumatol. Int. — 2012. — Vol. 32. — P. 439-443.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

И.Г. Купновицкая, И.П. Фитковская, В.И. Клименко, Н. В. Губина

Резюме. В работе представлены результаты обследования 85 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) ІІ стадии, из них 60, кроме АГ, имели проявления остеопеніцифіцита различной степени выраженности и сос-

тавили основную группу, и 25 больных – АГ без остеопороза, аналогичного возраста и конституции – контрольная группа. Для реализации поставленных задач был осуществлен комплекс систематических мероприятий, которые включали анкетирование больных, клиническое обследование, суточное мониторирование артериального давления, денситометрия с определением минеральной плотности костной ткани. Установлено, что пациенток с трудно корректируемыми высокими уровнями АД следует отнести к лицам с повышенным риском развития суставной патологии вследствие усиленного вымывания кальция с костной ткани. По мере прогрессирования суставной патологии меняется суточный профиль артериального давления в сторону увеличения количества лиц с недостаточным (0-10 %) снижением АД ночью ("non-dipper") и с устойчивым повышением ночного АД, превышающий днём ("night-peaker"), что влечёт за собой увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и повышение смертности пациентов. Фармакотерапия АГ у женщин с остеопеническим синдромом, больных АГ, требует высоких доз ингибиторов АПФ в сочетании с антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеопения, остеопороз, суточный профиль артериального давления.

DIFFERENTIATED PHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSION IN WOMEN WITH LOW BONE DENSITY

I.G. Kupnovytska, I.P. Fitkovska, V.I. Klymenko, N.V. Hubyna

Abstract. The paper presents the results of examination of 85 patients with essential hypertension (AH) stage II including 60 who, in addition to hypertension, had manifestations of osteo deficiency of varying severity and made up the main group, and 25 patients with hypertension without osteo deficiency, of similar age and constitution – the reference group . To realize the tasks, we carried out systematic set of measures, which included a survey of patients, clinical examination, daily blood pressure monitoring (DBPM), densitometry for determining bone mineral density. It was established that patients with corrected severe high blood pressure include persons with an increased risk of joint pathologies due to enhanced leaching of calcium from bone. With the progression of joint disease daily blood pressure changes in the direction of increasing the number of people with insufficient (0-10 %) decrease in blood pressure at night ("non-dipper") and with the steady increase in nocturnal blood pressure, which exceeded the daily ("night-peaker"), leading to an increase in the risk of cardiovascular complications and increased mortality of patients. Pharmacotherapy of hypertension in women with osteopenic syndrome suffering from hypertension requires higher doses of ACE inhibitors in combination with calcium antagonists.

Key words: hypertension, osteopenia, osteoporosis, daily blood pressure.

SHEE « National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 60-63

Надійшла до редакції 10.03.2016 року