

УДК 616.12-008.331.1-07:615.22-035

Abstract

I. M. Fushthey,

V. O. Mochonyi,

*Zaporizhzhya State Medical**Academy of Postgraduate**Education,**25, Winter Blvd.,**Zaporizhzhya, 69096,**Ukraine***DIFFERENTIAL APPROACH TO ARTERIAL HYPERTENSION II STAGE TREATMENT**

Introduction. Recently new opportunities to optimize clinical efficacy and tolerability of treatment in patients with essential hypertension has appeared. Determination of the immuno-inflammatory markers and indicators of increased activity of the sympathetic nervous system (SNS) in practice could contribute to differentiated treatment in patients with hypertension.

Purpose of the work is to evaluate the effectiveness of treatment with bisoprolol or amlodipine with addition of enalapril, atorvastatin and aspirin on the parameters of immuno-inflammatory response depending on the activity of SNS in patients with arterial hypertension (AH) of II stage.

Materials and methods: 180 patients (men and women) with documented II stage AH were examined clinically. Concentrations of adrenaline, noradrenaline, dopamine and DOPA in urine were evaluated by spectrochromatography. Levels of interleukin-1 β , interleukin-10, high sensitive CRP were evaluated by ELISA, endothelium-dependent vasodilation was studied using complex rheographic ReoCom Professional (HAI-Medicom, Ukraine).

Patients were divided into 2 groups: if concentration of noradrenalin in urine exceeds healthy subjects levels more than by 20 %, the patients were added to basic treatment group (enalapril, atorvastatin, aspirin, bisoprolol); if concentration of noradrenalin in urine exceeds healthy subjects levels less than by 20 %, we added amlodipine to therapy. Statistical analysis was performed by Apache OpenOffice (version 4.1) and SPSS (version 17.0).

Results and discussion. The study showed that after treatment there was significant decrease in adrenaline, noradrenalin in the 1st group. Increase in DOPA levels was higher in the 1st group (Δ % = +46.5 [30.0; 55.4] % vs Δ % = +8.8 [-2.1; 16.0] %, ($p < 0.05$)). IL-1 β concentration significantly reduced independently in both groups after 6-month treatment.

Trends in daily urinary excretion of adrenaline (-44.8 %) and norepinephrine (-33.7 %) showed the impact of effective β -blocker on the activity of pressor systems. DOPA excretion was increased significantly in both groups which can indirectly indicate hemodynamic load reduction in hypertensive patients. Antihypertensive combination therapy with bisoprolol has more pronounced impact on the performance of immuno-inflammatory response, on levels of interleukin-1 β and CRP. When choosing the individual antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, if excretion of noradrenalin is increased, it is reasonable to add adjuvant therapy with β -blockers.

The results of our research can be put into practice of general practitioner as recommendations for individual selection of antihypertensive

treatment depending on the activity of sympathetic nervous system.

Keywords: arterial hypertension, treatment, sympathetic nervous system, β -blocker, calcium antagonists, immuno-inflammatory markers, endothelial function.

Corresponding author: Mochony@gmail.com

Резюме

**І. М. Фуштей,
В. О. Мочоний,**

*Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»,
бульв. Винтера, 25, Запоріжжя,
Україна, 69096*

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

Розроблення диференційованого підходу до лікування хворих на гіпертонічну хворобу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. Для оцінювання ефективності лікування бісопрололом або амлодипіном із додаванням еналаприлу, аторвастатину та ацетилсаліцилової кислоти на показники імунізапальної відповіді та симпатичної нервової системи залежно від активності симпатичної нервової системи у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії проведено комплексне клініко-параклінічне дослідження 180 хворих. Установлено, що застосування бісопрололу у комбінації з еналаприлом, аторвастатином та ацетилсаліциловою кислотою у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії приводить до значного зменшення сироваткових рівнів адреналіну, норадреналіну та чинить виражений вплив на активність імунізапальної реакції у вигляді зниження рівнів інтерлейкіну-1 та С-реактивного протеїну. Розроблений індивідуальний диференційований підхід до лікування хворих на гіпертонічну хворобу залежно від активності симпатичної нервової системи.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, лікування, симпатична нервова система, β -адреноблокатор, антагоніст кальцію, імунізапальні маркери, функція ендотелію.

Резюме

**І. М. Фуштей,
В. А. Моченый,**

*Государственное заведение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»,
бульв. Винтера, 25, Запорожье,
Украина, 69096*

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

Разработка дифференцированного подхода к лечению больных гипертонической болезнью является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Для оценки эффективности лечения бисопрололом или амлодипином с добавлением эналаприла, аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты на показатели иммунновоспалительного ответа и симпатической нервной системы в зависимости от активности симпатической нервной системы у больных гипертонической болезнью II стадии проведено комплексное клинико-параклиническое исследование 180 больных. Установлено, что применение бисопролола в сочетании с эналаприлом, аторвастатином и ацетилсалициловой кислотой у больных гипертонической болезнью II стадии приводит к значительному уменьшению сыровоточных уровней адреналина, норадреналина и оказывает выраженное влияние на активность иммунновоспалительной реакции в виде снижения уровней интерлейкина-1 и С-реактивного протеина. Разработан индивидуальный дифференцированный подход к лечению больных гипертонической болезнью в зависимости от активности симпатической нервной системы.



Ключевые слова: гипертоническая болезнь, лечение, симпатическая нервная система, β -адреноблокатор, антагонист кальция, иммуновоспалительные маркеры, функция эндотелия.

Автор, відповідальний за листування: Mochony@gmail.com

Вступ

Основні аспекти гіпотензивної терапії відображені в сучасних вітчизняних рекомендаціях, у яких наголошують на необхідності індивідуального для кожного хворого підбору препаратів [1]. На сьогодні створено велику кількість гіпотензивних ліків. Постійно обговорюється питання, яким із них необхідно віддавати перевагу при тривалому лікуванні пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ). Хоча однозначної відповіді на це питання не існує, більшість дослідників дотримуються думки, що починати лікування потрібно з традиційних препаратів – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II, антагоністів кальцію, β -адреноблокаторів [2]. Однією з важливих вимог, які висуваються до вибору антигіпертензивного препарату, є патогенетична обґрунтованість його механізму дії, що вимагає проведення клініко-патогенетичного профілювання або систематизації хворих на ГХ.

У великих проспективних дослідженнях було доведено, що тривале лікування β -адреноблокаторами призводить до достовірного зниження ймовірності інсульту та інфаркту міокарда [3]. Було також встановлено, що хоча β -адреноблокатори викликають таке саме зниження артеріального тиску (АТ), як і діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II, серцево-судинна смертність і сума фатальних та нефатальних коронарних подій при лікуванні β -адреноблокаторами нижчі, ніж при лікуванні іншими групами препаратів [4, 5].

За наявності гіперсимпатикотонії призначення препаратів із групи бета-блокаторів для лікування АГ є патогенетично виправданим. Цей факт підтверджується дослідженнями [6, 7].

У численних РКД доведено, що амлодипін має виражені органопротективні ефекти й істотно покращує кардіоваскулярний прогноз [8, 9]. Препарати амлодипіну приводять до регресу гіпертрофії міокарда та ремоделювання артерій, покращують функцію серця, ендотелію судин та нирок [10, 11, 12].

Необхідно відзначити, що амлодипін відрізняється метаболічною нейтральністю, що є важ-

ливою вимогою до вибору антигіпертензивних препаратів [13, 14]. Це пояснюється тим, що амлодипін на відміну від дигідропіридинових антагоністів кальцію 1-го та 2-го покоління практично не впливає на симпатoadреналову активність і не погіршує показників вуглеводного, ліпідного, пуринового та електролітного обмінів [15, 16, 17].

Тривале лікування артеріальної гіпертензії (АГ) здатне не лише знизити АТ, а й істотно вплинути на ймовірність розвитку її ускладнень і, в кінцевому підсумку, продовжити життя хворих на ГХ. Останнім часом з'явилися нові можливості оптимізації клінічної ефективності та переносності терапії хворих на ГХ. Визначення імунозапальних маркерів та показників підвищеної активності симпатичної нервової системи (СНС) у практичному сенсі дало б можливість сприяти диференційованому лікуванню хворих на АГ.

Мета дослідження – оцінити ефективність лікування бісопрололом або амлодипіном із додаванням еналаприлу, аторвастатину та ацетилсаліцилової кислоти на показники імунозапальної відповіді та СНС залежно від активності СНС у хворих на ГХ II ст.

Матеріал і методи дослідження

Результати дослідження базуються на комплексному обстеженні 180 хворих (чоловіків та жінок) із документованою ГХ II стадії.

Критерії включення у дослідження: вік хворих від 40 до 65 років, гіпертонічна хвороба II ст.

Критерії виключення: верифікована ІХС; СН 2Б–3 ст.; цукровий діабет; гормонально-активне захворювання щитоподібної залози; захворювання нирок; симптоматичні артеріальні гіпертензії; захворювання ЦНС; онкологічні захворювання; клінічно значущі захворювання, що, на думку дослідника, можуть прямо та опосередковано вплинути на якість дослідження; відмова хворого від дослідження.

Клінічне обстеження хворих. Усім обстеженим проведено загальноклінічну, інструментальну та лабораторну діагностику з метою верифікації діагнозу та виявлення супутньої патології. Об'єктивний огляд, інструментальні та лабо-



раторні методи діагностики проводили згідно з Наказом № 436 МОЗ України від 03.07.2006 р. Додаткові методи дослідження: визначення рівнів адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну в добовій сечі. Гіпертонічну хворобу оцінювали згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України [2].

Методи дослідження. Визначення вмісту в добовій сечі адреналіну, норадреналіну, дофаміну і ДОФА проводили шляхом колонкової хроматографії за методом Матліної Е. Ш. зі співавторами.

Визначали рівні інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-10, ВЧ-СРБ імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реагентів компанії «Вектор-Бест». Дослідження проводили на планшетному напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «SUNRISE TS», Австрія, методом імунологічної «sandwich»-реакції.

Після клініко-інструментального обстеження і взяття зразків сечі та крові у хворих досліджували вміст катехоламінів у сечі. При діагностуванні приросту концентрації норадреналіну вище 20 % від середньозваженої концентрації норадреналіну здорових осіб (24,3 мг/л) хворі одержували як базисну терапію ГХ таку схему: β -адреноблокатор – Бісопролол (Konkor®) Merck & Co (початкова доза – 2,5 мг, за відсутності брадикардії дозу збільшували до 5–10 мг) (індивідуально, залежно від чутливості до препарату, вранці); інгібітор АПФ – еналаприлу малеат – 10–20 мг (Berlipril®) Berlin-Chemie AG (індивідуально, залежно від чутливості до препарату, ввечері); статин – Аторвастатин – 10 мг (Torvacard®) Zentiva (увечері); ацетилсаліцилова кислота – 100 мг (Godasal®) Др. Р. Пфлегер (увечері).

Якщо приріст концентрації норадреналіну був меншим або дорівнював 20 % від середньозваженої концентрації норадреналіну здорових осіб (24,3 мг/л), хворі одержували як базисну терапію ГХ таке лікування: Амлодипін – 5–10 мг (AmloSandoz®) «Sandoz» (індивідуально, залежно від чутливості до препарату, вранці); інгібітор АПФ – еналаприлу малеат – 10–20 мг (Berlipril®) Berlin-Chemie AG (індивідуально, залежно від чутливості до препарату, увечері); статин – Аторвастатин – 10 мг (Torvacard®) Zentiva (увечері); ацетилсаліцилова кислота – 100 мг (Godasal®) Др. Р. Пфлегер (увечері).

За відсутності нормалізації АТ на вищезазначених коридорах дозування препаратів або

розвитку наочних побічних ефектів терапію змінювали, а хворого виключали з дослідження.

Статистична обробка одержаних результатів. Методи описової статистики передбачали розрахунок середнього арифметичного (M) і похибку середнього значення (m), зазначалися обсяг аналізованої підгрупи (n), p-рівень під час порівняння груп. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) < 0,05. Аналізували розподіл за кожним вивченим критерієм. Для оцінювання розбіжностей вибіркової сукупності, що мали «нормальний» розподіл, використовували t-тест Стьюдента. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», був використаний U-тест за методом Манна – Уїтні. Аналіз взаємозв'язку двох ознак за наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r), під час розподілу, відмінного від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R). Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм Apache OpenOffice (version 4.1) та PSPPP (version 0.7.9), (GNU Project, 1998–2013, ліцензія GNU GPL).

Результати дослідження та їх обговорення

На момент початку терапії пацієнти підгруп дослідження мали зіставні показники імунозапальної відповіді та ендотеліальної функції, системної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, ремоделювання судинної системи. Аналіз одержаних даних засвідчив, що впродовж періоду спостереження в обох підгрупах пацієнтів було досягнуто статистично значуще зниження АТ, при цьому рівні реверсії величини систолічного та діастолічного АТ в обох підгрупах хворих були порівняні між собою.

Рівні адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну, визначені на початку та наприкінці терміну спостереження в обстежених хворих, подано у табл. 1.

Необхідно зазначити, що різний рівень активності симпато-адреналової системи до проведення комплексної терапії був чинником у розподіленні пацієнтів на дві підгрупи спостереження, тому була достовірна різниця рівнів добової екскреції із сечею адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну між підгрупами хворих на початку лікування. Рівень адреналіну на початку дослідження у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з бісопрололом, був вищим у 2 рази, ніж у підгрупі, де викорис-



товували амлодипін, та в 1,6 раза вищий рівень норадреналіну був у підгрупі хворих, які приймали бісопролол, порівняно з підгрупою, де застосовували амлодипін. Рівень ДОФА у підгрупі бісопрололу до початку лікування був до-

стовірно на 29,7 % нижчим, ніж у підгрупі амлодипіну, також достовірно був нижчим і рівень дофаміну на 19,3 % у пацієнтів підгрупи бісопрололу, ніж у підгрупі амлодипіну.

Таблиця 1 – Динаміка показників симпато-адrenalової системи у хворих на ГХ на фоні комбінованої терапії з бісопрололом або амлодипіном (Me [25; 75], n = 121)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупа терапії	До лікування	Через 6 місяців	Δ %
Адреналін, мкг/добу	Бісопрололу (n = 60)	13,7 [11,9; 16,5]	7,5 [6,4; 8,8]*	-44,8 [-53,0; -38,2]
	амлодипіну (n = 61)	6,7 [6,2; 8,1]	6,9 [6,4; 7,7]	-2,2 [-11,1; 12,9]
	p-рівень	0,0001	0,06	0,0001
Норадреналін, мкг/добу	Бісопрололу (n = 60)	36,3 [32,5; 39,1]	23,3 [21,5; 25,8]*	-33,7 [-37,9; -29,7]
	амлодипіну (n = 61)	23,2 [21,3; 25,9]	22,6 [20,5; 25,6]	-1,4 [-12,8; 13,8]
	p-рівень	0,0001	0,23	0,0001
ДОФА, мкг/добу	Бісопрололу (n = 60)	32,2 [28,9; 35,1]	47,0 [42,8; 50,6]*	+46,5 [30,0; 55,4]
	амлодипіну (n = 61)	45,8 [40,6; 50,1]	48,2 [43,9; 54,0]*	+8,8 [-2,1; 16,0]
	p-рівень	0,0001	0,11	0,0001
Дофамін, мкг/добу	Бісопрололу (n = 60)	265,5 [259,0; 274,5]	321,5 [315,0; 341,0]*	+21,6 [19,0; 23,9]
	амлодипіну (n = 61)	329,0 [305,0; 370,0]	333,0 [309,0; 394,0]	-0,3 [-4,6; 3,2]
	p-рівень	0,0001	0,39	0,0001

* Достовірність відмінності у підгрупі на фоні лікування

Рівень добової екскреції адреналіну, як бачимо з таблиці 6.1, у хворих на ГХ достовірно знизився при комбінованій терапії з додаванням бісопрололу, тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни показника, відповідно з 13,7 [11,9; 16,5] мкг/добу до 7,5 [6,4; 8,8] мкг/добу, ($p < 0,05$) та з 6,7 [6,2; 8,1] мкг/добу до 6,9 [6,4; 7,7] мкг/добу, ($p > 0,05$). Необхідно зазначити, що у хворих, які застосовували бісопролол, рівень добової екскреції адреналіну знизився на Δ % = -44,8 [-53,0; -38,2] %, а динаміка цього показника у підгрупі амлодипіну була різноспрямованою: Δ % = -2,2 [-11,1; 12,9] %. Аналогічною була динаміка добової екскреції норадреналіну при комбінованій терапії з додаванням бісопрололу: показник знизився з 36,3 [32,5; 39,1] мкг/добу до 23,3 [21,5; 25,8] мкг/добу, ($p < 0,05$), тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни показника – з

23,2 [21,3; 25,9] мкг/добу до 22,6 [20,5; 25,6] мкг/добу, ($p > 0,05$). Достовірно динаміка добової екскреції норадреналіну у підгрупі бісопрололу була більш вираженою, ніж у підгрупі амлодипіну: відповідно Δ % = -33,7 [-37,9; -29,7] % проти Δ % = -1,4 [-12,8; 13,8] % ($p < 0,05$). Аналіз одержаних даних засвідчив, що як у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з бісопрололом, так і у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з амлодипіном, відбулося достовірне підвищення рівня ДОФА відповідно з 32,2 [28,9; 35,1] мкг/добу до 47,0 [42,8; 50,6] мкг/добу та з 45,8 [40,6; 50,1] мкг/добу до 48,2 [43,9; 54,0] мкг/добу ($p < 0,05$). Динаміка зростання цього показника у хворих підгрупи бісопрололу достовірно була більш вираженою порівняно з підгрупою амлодипіну: відповідно Δ % = +46,5 [30,0; 55,4] % проти Δ % = +8,8 [-2,1; 16,0] % ($p < 0,05$).

Достовірно зріс рівень дофаміну при комбінованій терапії з додаванням біспрололу, тоді як у підгрупі амлодипіну не було достовірної зміни показника: відповідно із 265,5 [259,0; 274,5] мкг/добу до 321,5 [315,0; 341,0] мкг/добу, ($p < 0,05$) та з 329,0 [305,0; 370,0] мкг/добу до 333,0 [309,0; 394,0] мкг/добу, ($p > 0,05$). Динаміка добової екскреції дофаміну підгрупи біспрололу була позитивною, тоді як у підгрупі амлодипіну – різноспрямованою: відповідно $\Delta \% = +21,6$ [19,0; 23,9] % проти $\Delta \% = -0,3$ [-4,6; 3,2] % ($p < 0,05$). Після 6 місяців лікування у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з біспрололом, відбулася нормалізація рівнів добової екскреції із сечею адреналіну, норадреналіну, ДОФА та дофаміну, тому не було достовірної різниці між підгрупами за даними показниками наприкінці терміну спостере-

ження ($p > 0,05$).

Таким чином, за динамікою рівнів добової екскреції із сечею адреналіну (-44,8 %) та норадреналіну (-33,7 %) можна стверджувати про ефективний вплив β -блокатора на активність пресорних систем, терапія з біспрололом мала більш виражений вплив на симпато-адреналову систему порівняно з амлодипіном. Необхідно підкреслити, що екскреція ДОФА достовірно підвищувалась як у підгрупі, де застосовували біспролол, так і підгрупі, де використовували амлодипін, що може опосередковано свідчити про ефективне зниження гемодинамічного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу.

Динаміка показників імунозапальної відповіді у хворих на ГХ під впливом комбінованої терапії з додаванням біспрололу або амлодипіну наведені у табл. 2.

Таблиця 2 – Динаміка показників імунозапальної відповіді у хворих на ГХ на фоні комбінованої терапії з біспрололом або амлодипіном (Me [25; 75], n = 121)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупа терапії	До лікування	Через 6 місяців	Δ %
ІЛ-1 β , пг/мл	Біспрололу (n = 60)	5,0 [3,9; 5,8]	2,3 [1,5; 2,7]*	-56,0 [-62,5; -51,8]
	амлодипіну (n = 61)	4,3 [3,8; 5,3]	2,2 [1,9; 3,1]*	-46,8 [-52,0; -40,1]
	p-рівень	0,11	0,09	0,0001
ІЛ-10, пг/мл	Біспрололу (n = 60)	4,2 [3,4; 4,9]	3,3 [2,5; 4,2]*	-23,8 [-29,4; -4,6]
	амлодипіну (n = 61)	3,9 [3,1; 5,0]	3,3 [2,7; 4,3]*	-18,3 [-24,7; 0,7]
	p-рівень	0,57	0,63	0,09
ІЛ-1 β /ІЛ-10	Біспрололу (n = 60)	1,2 [1,0; 1,4]	0,6 [0,4; 0,8]*	-44,2 [-54,7; -31,8]
	амлодипіну (n = 61)	1,2 [0,8; 1,5]	0,7 [0,5; 1,0]*	-37,7 [-54,2; -21,7]
	p-рівень	0,68	0,07	0,57
ВЧ СРБ, мг/л	Біспрололу (n = 60)	4,2 [3,5; 5,5]	1,9 [1,2; 3,1]*	-50,7 [-62,3; -40,5]
	амлодипіну (n = 61)	3,7 [2,7; 4,6]	2,4 [1,8; 2,8]*	-40,4 [-47,4; -32,2]
	p-рівень	0,06	0,13	0,004

* Достовірність відмінності у підгрупі на фоні лікування.

До початку лікування в обох підгрупах не було достовірних розбіжностей за показниками імунозапальної відповіді рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-10, ВЧ СРБ та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10. Після 6 місяців комбінованої терапії в обох підгрупах рівень інтерлейкіну-1 β достовірно знизився від-

повідно з 5,0 [3,9; 5,8] пг/мл до 2,3 [1,5; 2,7] пг/мл у підгрупі комбінованої терапії з біспрололом та з 4,3 [3,8; 5,3] пг/мл до 2,2 [1,9; 3,1] пг/мл у підгрупі амлодипіну ($p < 0,05$). Хоча обидві стратегії лікування виявилися ефективними, не було достовірної розбіжності показни-

ка після лікування, та зниження достовірно було більш вираженим на 12,2 % у підгрупі біспрололу.

Рівень інтерлейкіну-10 не мав достовірної різниці в обох підгрупах після 6 місяців лікування і становив відповідно у підгрупі комбінованої терапії з біспрололом 3,3 [2,5; 4,2] пг/мл проти 3,3 [2,7; 4,3] пг/мл ($p < 0,05$). Не було достовірної різниці між обома підгрупами терапії за рівнем реверсії інтерлейкіну-10 ($p > 0,05$). Також виявився зіставним вплив лікування на співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-10, як у підгрупі біспрололу, так і у підгрупі амлодипіну відбулося достовірне зниження цього показника відповідно з 1,2 [1,0; 1,4] до 0,6 [0,4; 0,8] та з 1,2 [0,8; 1,5] до 0,7 [0,5; 1,0] ($p > 0,05$).

Рівень ВЧ СРБ як у підгрупі хворих, які застосовували комбіновану терапію з біспрололом, так і в підгрупі хворих, які використовували комбіновану терапію з амлодипіном, досто-

вірно знизився відповідно з 4,2 [3,5; 5,5] мг/л до 1,9 [1,2; 3,1] мг/л та з 3,7 [2,7; 4,6] мг/л до 2,4 [1,8; 2,8] мг/л ($p < 0,05$). Хоча після 6 місяців лікування і не було достовірної розбіжності між рівнем ВЧ СРБ у підгрупах спостереження, але динаміка зниження цього показника у хворих підгрупи біспрололу достовірно була більш вираженою порівняно з підгрупою амлодипіну: відповідно $\Delta \% = -50,7 [-62,3; -40,5] \%$ проти $\Delta \% = -40,4 [-47,4; -32,2] \%$.

Таким чином, за одержаними результатами можна стверджувати, що при застосуванні хворими на гіпертонічну хворобу комбінованої терапії з біспрололом відбувався більш виражений вплив на маркери імунзапальної відповіді за рівнем інтерлейкіну-1 β та ВЧ СРБ, що може свідчити про різні механізми впливу на активацію системної запальної відповіді у біспрололу та амлодипіну.

Висновки

1. За динамікою рівнів добової екскреції із сечею адреналіну (-44,8 %) та норадреналіну (-33,7 %) можна стверджувати про ефективний вплив β -блокатора на активність пресорних систем.

2. Екскреція ДОФА достовірно підвищувалась як у підгрупі, яка застосовувала біспролол, так і в тій, яка застосовувала амлодипін, що може опосередковано свідчити про ефективне зниження гемодинамічного навантаження у хворих на гіпертонічну хворобу.

3. При застосуванні хворими на гіпертонічну хворобу комбінованої терапії з біспрололом відбувається більш виражений вплив на показники імунзапальної відповіді за рівнем інтерлейкіну-1 β та ВЧ СРБ.

4. При вирішенні питання призначення індивідуального антигіпертензивного лікування хворих на ГХ за наявності гіпернорадреналінемії до комплексної терапії раціонально додавати β -адреноблокатор.

References (список літератури)

1. Arterialna gipertenziya. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah / Asotsiatsiya kardiologiv Ukraini [Hypertension. Adapted and updated clinical guidelines based on evidence / Association of Cardiologists of Ukraine]. 2012:139.
2. Vertkin AL, Skotnikov AS, Adonina EV. [Place of angiotensin receptor blockers in the treatment of hypertension in patients with polyopathy] *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;8:41–47.
3. Expert consensus document on – adrenergic receptor blockers: the Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:1341–1362.
4. Zateyschikov DA, Dankovtseva EN. [β -blockers in cardiology: metoprolol]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007;9:14–18.
5. Fujiwara H. Effect of low-dose landiolol, an ultrashort-acting beta-blocker, on postoperative atrial fibrillation after CABG surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(3):132–137.
6. Astashkin EI, Glezer MG. [Obesity and hypertension]. *Problemy zhenskogo zdorovya*. 2008;3(4):23–33.
7. Lishnevskaya VYu. [Selection of Beta-blockers difficult patients]. *Liki Ukraini*. 2013;1:54–65.
8. Runihina NK, Tkacheva ON. [Amlodipine: the possibility of reducing the risk of complications of hypertension]. *Sistemnyie gipertenzii*. 2009;4:15–19.
9. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients. *Hypertens*. 2009;27:1136–1151.



10. Galanova AS, Osiya AO, Shilov AM. [The pathophysiological aspects of calcium channel blockers in the treatment of cardiovascular diseases]. *RMZh*. 2007;20:1494–1497.
11. Serkova VK, Kuzminova NV, Alshanti YaSH. [Effect of amlodipine on the remodeling of the heart and blood vessels in hypertensive patients]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2008;10:214–217.
12. Koh KK, Han SH, Ahn JY. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardio*. 2009;133(1):23–31.
13. Gilyarevskiy SR, Golshmid MV, Kuzmina I M. [The role of the dihydropyridine calcium antagonists in the treatment of patients with arterial hypertension and obesity according to current clinical guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014;4:113–119.
14. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J*. 2010;31:2837–2840.
15. Martsevich SYu. [Calcium antagonists of the dihydropyridine group: evidence-based data and practical recommendations on the use]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007;1:55–59.
16. Curran MP. Amlodipine/Atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease. *Drugs*. 2010;70(2):191–213.
17. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006;24:3–10.
18. Kulinich IA, Fushtey IM, Mirniy DP, inventors. *Sposib diagnostiki endotelialnoyi disfunktsiyi periferichnih sudin* [Method of diagnosis of peripheral vascular endothelial dysfunction]. Ukrainian patent, no.60680, 2011.

(received 12.11.2015, published online 28.12.2015)

(одержано 12.11.2015, опубліковано 28.12.2015)

