

DOI: 10.26693/jmbs07.04.041

УДК 616.12-008.331.1:[611.018.74:616-008-002]-072.2

Кульбачук О. С., Дмитрієва С. М., Сідь Є. В.,
Соловійов О. В., Піскун А. В.

ДИНАМІКА РІВНІВ БІОМАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
Запоріжжя, Україна

Мета – визначити динаміку рівнів біомаркерів ендотеліальної функції у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію під впливом лікування.

Матеріали і методи. Проведено комплексне обстеження в амбулаторних умовах 117 хворих з попереднім діагнозом резистентна артеріальна гіпертензія, для групи порівняння було обстежено 71 пацієнта з гіпертонічною хворобою II стадії і 35 практично здорових осіб. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія). Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту в крові базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гриса.

Результати. Рівень ендотеліну-1 між групами хворих достовірно був більше на у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії – 1,64 [1,16 ; 2,18] фмоль/л проти 0,98 [0,73 ; 1,02] фмоль/л відповідно, ($p < 0,05$). Показник NO_2 мав найнижче значення в групі хворих на резистентну артеріальну гіпертензію 6,00 [5,10 ; 7,30] мкмоль/л і достовірно був нижче на 20,0 % у порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу II стадії – 7,50 [6,80 ; 9,40] мкмоль/л. Рівень NO_3 у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію склав 13,50 [11,20 ; 14,80] мкмоль/л, що високодостовірно було нижчим на 11,8 % та 18,2 % у порівнянні з групою хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та групою практично здорових відповідно, ($p < 0,05$). У першій групі рівнів АТ <140/90 мм рт.ст. досягли 29 (56,9 %) осіб, що достовірно перевищувало відсоток у другій групі – 15 (30,6 %) пацієнтів ($p < 0,05$). Лікування хворих на резистентну артеріальну гіпертензію повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів.

Висновки. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою відмічається розвиток ендотеліальної дисфункції, яка посилюється при резистентній артеріальній гіпертензії. Комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу є ефективною у відношенні зниження артеріального тиску і корекції ендотеліальної дисфункції. Застосування пацієн-

тами фіксовано комбінації амлодипіну-індапаміду-периндоприлу у вигляді однієї таблетки супроводжується більшим відсотком тих, хто досягнув рівнів АТ <140/90 мм рт.ст.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, резистентна артеріальна гіпертензія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри загальної практики-сімейної медицини та психіатрії ДЗ «ЗМА-ПО МОЗ України» «Особливості діагностики та лікування резистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря», № держ. реєстрації 0118U004282. У рамках зазначеної теми авторами проведено визначення динаміки рівнів біомаркерів ендотеліальної функції у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію під впливом лікування.

Вступ. На сьогодні, як розвинених країнах, так і в Україні зокрема провідною причиною смертності дорослого населення залишаються серцево-судинні захворювання. Основним фактором ризику смертності від кардіо-васкулярних хвороб є артеріальна гіпертензія (АГ), поширеність якої збільшується з віком, у зв'язку зі старінням населення планети. Численні дослідження довели, що зниження артеріального тиску (АТ) до цільового рівня супроводжується зменшенням частоти виникнення серцево-судинних подій, попередженням або регресом ураження органів-мішеней [1, 2, 3].

Найбільш раннім органом-мішенню, що уражається при неконтрольованому АТ, є артеріальні судини. На думку експертів, саме порушення судинного ендотелію при АГ є ключовим фактором, що призводить до формування ендотеліальної дисфункції (ЕД), і визначає прогресування захворювання. У нормальних фізіологічних умовах судинний ендотелій виробляє збалансовану кількість медіаторів, які регулюють вазотонічну функцію судин. У ендотеліальних клітинах судин продукується низка вазоактивних медіаторів, зокрема вазодилітатор - оксид азоту (NO) і вазоконстриктор – ендотелінін-1 (ЕТ-1). Розвиток ЕД супроводжується зниженням вироблення NO, і підвищенням синтезу ЕТ-1 [4, 5].

Контрольованість АГ в Україні, за даними досліджень, залишає бажати кращого, бо не всі пацієнти застосовують ефективну терапію. Оскільки стійке зниження до цільового рівня АТ серед зазначеної категорії пацієнтів не перевищує 76,5 %, то на думку експертів однією з причин цього є не-раціональний прийомом пацієнтами антигіпертензивних препаратів. Проте досягнути цільового рівня АТ не завжди можливо навіть при використанні пацієнтами сучасних трьохкомпонентних антигіпертензивних комбінованих схем лікування. Серед хворих, які не досягли цільових цифр АТ у 5-30 % випадків визначається резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) [6, 7].

Лікування хворих на РАГ необхідно проводити поетапно, з посиленням терапії, використовуючи максимально спрощену схему прийому препаратів. Наразі для лікування зазначеної категорії пацієнтів на першому етапі рекомендується трьохкомпонентна схема, що включає блокатор кальцієвих каналів (БКК), інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину і тіазидний діуретик. Взаємодоповнюючі механізми дії цих препаратів з трьох різних фармакологічних класів ефективно знижують рівень артеріального тиску і серцево-судинний ризик. Препарати призначаються в максимальних дозах або таких, що максимальні індивідуально для пацієнта. На сьогодні комбінація ІАПФ (периндоприлу), БКК (амлодипіну) і діуретика (індапаміду) розглядається, як найбільш оптимальна потрійна комбінація антигіпертензивних препаратів. Переконалива доказова база і багаторічний клінічний досвід застосування дозволяють і периндоприлу, і амлодипіну, і індапаміду претендувати на лідерство в своїх фармакологічних групах. Також поєднання ІАПФ та дигідропіридинового антагоністу кальцію є однією з найбільш актуальних комбінацій у відношенні органопротекції. Цікавим є підхід призначення трикомпонентного комбінованого препарату, що містить ІАПФ периндоприл, БКК амлодипін і діуретик індапамід [8, 9].

Наявність у хворого РАГ сприяє серйозному ураженню органів-мішеней і значно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень. Визначення біомаркерів ендотеліальної функції у таких пацієнтів може бути корисним, оскільки розвиток серцево-судинних ускладнень таких, як гострі форми ішемічної хвороби серця і мозкові інсульти в більшості випадків реалізується саме через ЕД. Стає очевидним із вищевикладеного, що визначення динаміки рівнів біомаркерів ендотеліальної функції під впливом лікування є актуальною науково-практичною задачею, що і визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження. Визначити динаміку рівнів біомаркерів ендотеліальної функції у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію під впливом лікування.

Матеріал та методи дослідження. З метою реалізації дослідження проведено комплексне обстеження в амбулаторних умовах на базі КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 9», м. Запоріжжя 117 хворих з попереднім діагнозом РАГ, для групи порівняння було обстежено 71 пацієнта з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і 35 практично здорових осіб.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні»; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі від 45 до 65 років; виявлена РАГ; відома давність захворювання на гіпертонічну хворобу II стадії не менше 6 місяців; згода хворих на спостереження.

Критерії виключення з дослідження: атріовентрикулярна блокада II-III ступеня; вроджені або набуті гемодинамічно значущі вади серця; вторинні АГ; онкологічні захворювання; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів.

Усі пацієнти ретельно обстежені щодо відповідності критеріїв включення/виключення. Усім хворим виконувалось анамнестичне, клінічне, та інструментальне дослідження відповідно до Наказу № 384 Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2012 р. [10]. Верифікували РАГ на підставі загальноприйнятих діагностичних критеріїв за дефініцією ESC/ESH (2018) [11]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення/виключення дослідження залежно від наявності РАГ:

- у першу групу увійшли 117 хворих на РАГ (медіана віку склала 60,0 [57,0 ; 24,0] року);
- другу групу склав 71 пацієнт з гіпертонічною хворобою II стадії (медіана віку склала 60,0 [56,0 ; 63,0] років);
- групу практично здорових осіб склала 35 волонтерів (медіана віку становила 58,0 [55,0 ; 51,0] років).

Визначення ендотеліну-1. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія). Стандартну

криву для визначення вмісту ендотеліну-1 будували з контрольними значеннями від 0,5 до 10 фмоль/мл. Проводили оцінку оптичної щільності спектрофотометричним методом при довжині хвилі 540 нм. Величину екстенції визначається за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові виражали у фмоль/мл.

Визначення нітрату та нітриту іонів. Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту в крові базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грися. Розрахунок кількості нітритів здійснювався за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту. В дослідженні отримують три результати: вміст нітрит-іонів (NO_2 , мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO_3 , мкмоль/л) та суму метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_3 + \text{NO}_2$, мкмоль/л).

Лікування пацієнтів. До потрапляння у дослідження пацієнти приймали інгібітор АПФ - лізиноприл у максимальній дозі 20 мг на добу або максимально переносимій, антагоніст кальцію – амлодипін у дозі 10 мг однократно і гідрохлортіазид у дозі 12,5 мг. Методом рандомізованої адаптації було призначено комбіновану антигіпертензивну терапію, першій групі – препарат Ко-Амлесса

(8 мг/2,5 мг/10 мг, KRKA, Словенія), друга група застосовувала аналогічну комбінацію трьох окремих антигіпертензивних препаратів: периндоприл 8 мг на добу (Пренеса, «KRKA», Словенія), амлодипін (KRKA, Словенія) 10 мг на добу, індапамід 2,5 мг на добу («KRKA», Словенія). Термін спостереження за пацієнтами склав 6 місяців.

Статистичний аналіз. Статистичну обробку отриманих здійснювалася на персональній електронній обчислювальній машині з використанням пакету прикладних програм PSP (версія 1.2.0, проект GNU, 1998-2018, ліцензія GNU GPL). Проводили аналіз розподілу по кожному вивченому критерію. Отримані дані представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Me [Q25 ; Q75]. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05.

Проводили визначення комплаєнтності за шкалою Моріски-Гріна, що складається з 4 питань. Пацієнти, які набрали 4 бали, прихильні до лікування, 3 бали - недостатньо прихильні, 1-2 бали – не прихильні [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Проводили оцінку показників ендотеліальної функції. Отримані результати серед обстежених осіб представлені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники ендотеліальної функції у обстежених осіб (Me [25 ; 75], $n = 223$)

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на РАГ (n = 117)	Хворі на ГХ II стадії (n = 71)	Здорові особи (n = 35)	p-рівень
Ендотелін-1, фмоль/л	1,64 [1,16 ; 2,18]	0,98 [0,73 ; 1,02]	0,53 [0,36 ; 0,70]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,001$
NO_2 , мкмоль/л	6,00 [5,10 ; 7,30]	7,50 [6,80 ; 9,40]	9,70 [8,50 ; 11,00]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$
NO_3 , мкмоль/л	13,50 [11,20 ; 14,80]	15,30 [14,10 ; 16,60]	16,50 [15,40 ; 17,30]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,001$
$\text{NO}_3 + \text{NO}_2$, мкмоль/л	19,30 [17,00 ; 21,50]	23,60 [21,00 ; 25,20]	26,10 [24,70 ; 27,90]	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$

Рівень ендотеліну-1 між групами хворих достовірно був більше на у хворих на РАГ, ніж у хворих на ГХ II стадії - 1,64 [1,16 ; 2,18] фмоль/л проти 0,98 [0,73 ; 1,02] фмоль/л відповідно, ($p < 0,05$). Медіани даного показника достовірно вище в обох групах хворих проти значення 0,53 [0,36 ; 0,70] фмоль/л групи здорових осіб, ($p < 0,05$). Показник NO_2 мав найнижче значення в групі хворих на РАГ 6,00 [5,10 ; 7,30] мкмоль/л і достовірно був нижче на 20,0 % у порівнянні з групою хворих на ГХ II стадії – 7,50 [6,80 ; 9,40] мкмоль/л та на 38,1 % у по-

рівнянні із значенням 9,70 [8,50 ; 11,00] мкмоль/л у практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Значення рівня NO_2 також було нижче на 22,7 % у групі хворих на ГХ II стадії 7,50 [6,80 ; 9,40] мкмоль/л проти 9,70 [8,50 ; 11,00] мкмоль/л практично здорових осіб ($p < 0,05$).

Виявлено достовірні відмінності рівнів NO_3 між групою здорових осіб 16,50 [15,40 ; 17,30] мкмоль/л і групою хворих на ГХ II стадії - 15,30 [14,10 ; 16,60] мкмоль/л, ($p > 0,05$). Рівень цього показника у хворих на РАГ склав 13,50 [11,20 ; 14,80] мкмоль/л,

що високодостовірно було нижчим на 11,8 % та 18,2 % у порівнянні з групою хворих на ГХ II стадії та групою практично здорових відповідно, ($p < 0,05$). Медіана суми метаболітів $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ у групі хворих на РАГ склала 19,30 [17,00 ; 21,50] мкмоль/л і достовірно була нижчою на 18,2 % медіани цього показника в групі хворих на ГХ II стадії - 23,60 [21,00 ; 25,20] мкмоль/л, ($p < 0,05$). У порівнянні з групою практично здорових осіб, де цей показник дорівнював 26,10 [24,70 ; 27,90] мкмоль/л у хворих на ГХ II стадії та РАГ відзначалося достовірне його зменшення на 9,6 % та 26,1 % відповідно, ($p < 0,05$).

Пацієнти групи РАГ були рандомізовані методом конвертів та призначено препарат Ко-Амлесса або аналогічну комбінацію трьох окремих антигіпертензивних препаратів. Під час дослідження 17 осіб відмовились від подальшого спостереження, таким чином було сформовано 2 підгрупи - перша препарат Ко-Амлесса ($n = 51$) та друга трьох окремих препаратів ($n = 49$).

Оцінювали динаміку показників ендотеліальної функції через 6 місяців спостереження. Отримані результати наведені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Динаміка показників ендотеліальної функції (Me [25 ; 75], $n = 100$)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				р-рівень
	Перша ($n = 51$)		Друга ($n = 49$)		
	при скринінгу	через 6 місяців	при скринінгу	через 6 місяців	
Ендотелін-1, фмоль/л	1,59 [1,11 ; 2,23]	0,91 [0,71 ; 1,23]	1,78 [1,14 ; 2,38]	1,36 [0,98 ; 1,90]	$p_{1-3} = 0,51$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,001$
	$\Delta_1\% = -53,79$ [-125,30 ; -18,21]		$\Delta_2\% = -23,73$ [-67,59 ; 15,56]		
NO_2 , мкмоль/л	6,30 [5,10 ; 7,60]	8,10 [6,30 ; 10,20]	6,00 [5,00 ; 7,30]	7,20 [6,10 ; 7,60]	$p_{1-3} = 0,46$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,02$ $p_{2-4} = 0,001$
	$\Delta_1\% = 20,00$ [8,00 ; 33,66]		$\Delta_2\% = 9,33$ [-8,33 ; 27,78]		
NO_3 , мкмоль/л	13,50 [10,90 ; 15,20]	15,40 [14,20 ; 17,00]	13,50 [11,40 ; 14,80]	14,20 [12,20 ; 16,00]	$p_{1-3} = 0,77$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$ $p_{2-4} = 0,005$
	$\Delta_1\% = 12,50$ [5,71 ; 21,25]		$\Delta_2\% = 4,26$ [-6,06 ; 18,00]		
$\text{NO}_3 + \text{NO}_2$, мкмоль/л	20,00 [16,90 ; 22,20]	24,00 [21,20 ; 26,00]	19,30 [16,90 ; 21,60]	22,00 [18,30 ; 23,50]	$p_{1-3} = 0,88$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,001$
	$\Delta_1\% = 15,50$ [9,00 ; 25,0]		$\Delta_2\% = 7,05$ [-6,63 ; 17,49]		

При скринінгу рівень ендотеліну-1 був порівняний між обома підгрупами спостереження – 1,59 [1,11 ; 2,23] фмоль/л у першій і 1,78 [1,14 ; 2,38] фмоль/л у другій ($p > 0,05$). У другій підгрупі через 6 місяців лікування зниження даного показника було до 1,36 [0,98 ; 1,90] фмоль/л і склало $\Delta_2\% = -23,73$, у першій підгрупі зниження було більш вираженим і склало $\Delta_1\% = -53,79\%$. Було виявлено статистично значуще розходження рівнів ендотеліну-1 між підгрупами через 6 місяців лікування і склала 0,91 [0,71 ; 1,23] фмоль/л у першій і 1,36 [0,98 ; 1,90] фмоль/л у другій ($p < 0,05$).

Рівень NO_2 при скринінгу склав 6,30 [5,10 ; 7,60] мкмоль/л у першій і 6,00 [5,00 ; 7,30] мкмоль/л у другій підгрупах та був зіставним ($p > 0,05$). Через 6 місяців терапії було виявлено статистично значуще збільшення на $\Delta_1\% = 20,00\%$ даного показника до 8,10 [6,30 ; 10,20] мкмоль/л в першій підгрупі і $\Delta_2\% = 9,33\%$ до 7,20 [6,10 ; 7,60] мкмоль/л у другій підгрупі. Значення NO_2 6 місяців статистично

достовірно було вищими в першій підгрупі 8,10 [6,30 ; 10,20] мкмоль/л проти 7,20 [6,10 ; 7,60] мкмоль/л у другій підгрупі ($p < 0,05$).

В обох підгрупах лікування при скринінгу були співставні значення NO_3 у першій і другій відповідно 13,50 [10,90 ; 15,20] мкмоль/л і 13,50 [11,40 ; 14,80] мкмоль/л, ($p > 0,05$). Статистично значуще збільшення даного показника через 6 місяців лікування у першій підгрупі склало $\Delta_1\% = 12,50\%$, а у другій – $\Delta_2\% = 4,26\%$. Було виявлено статистично значуще розходження рівнів NO_3 між першою та другою підгрупами відповідно 15,40 [14,20 ; 17,00] мкмоль/л проти 14,20 [12,20 ; 16,00] мкмоль/л ($p < 0,05$).

В обох підгрупах під час скринінгу показник $\text{NO}_3 + \text{NO}_2$ був зіставним і склав – 20,00 [16,90 ; 22,20] мкмоль/л у першій підгрупі і 19,30 [16,90 ; 21,60] мкмоль/л у другій підгрупі ($p > 0,05$). Більш виражене збільшення даного показника через 6 місяців лікування відзначалося в першій підгрупі

$\Delta_1\% = 15,50\%$, ніж у другій підгрупі $\Delta_2\% = 7,05\%$, і при цьому досягалося статистично значуща відмінність між його рівнями 24,00 [21,20 ; 26,00] мкмоль/л проти 22,00 [18,30 ; 23,50] мкмоль/л відповідно, ($p < 0,05$).

Визначали відсоток пацієнтів, які досягли рівня АТ <140/90 мм рт.ст. та прихильність до лікування за шкалою Моріски-Гріна (табл. 3).

Таблиця 3 – Відсоток пацієнтів, які досягли рівня АТ <140/90 мм рт.ст. та прихильність до лікування за шкалою Моріски-Гріна (Me [25 ; 75], n =100)

Показник	Перша (n = 51)	Друга (n = 49)	p-рівень
Рівень АТ < 140/90 мм рт.ст., n (%)	29 (56,9 %)	15 (30,6 %)	p = 0,03
Бали за шкалою Моріски-Гріна	4,00 [3,00 ; 4,00]	3,0 [2,0 ; 4,0]	p = 0,007

У першій групі рівнів АТ <140/90 мм рт.ст. досягли 29 (56,9 %) осіб, що достовірно перевищувало відсоток у другій групі - 15 (30,6 %) пацієнтів ($p < 0,05$). Медіана значень балів за шкалою Моріски-Гріна була достовірно більшою у першій підгрупі і склала 4,00 [3,00 ; 4,00] бали проти 3,0 [2,0 ; 4,0] бали у другій підгрупі ($p < 0,05$).

На сьогодні доведено, що розвиток ендотеліальної дисфункції при АГ, це не тільки одна з ланок її патогенезу, але й маркер її прогресування. Розвиток ендотеліальної дисфункції, що характеризується зниженням вироблення NO, підвищенням синтезу ендотеліну-1 супроводжує несприятливий перебіг АГ [13].

Діагностика РАГ дозволяє виділити окрему групу хворих, у яких необхідне використання додаткових методів обстеження. Визначення біомаркерів ендотеліальної функції у зазначеній категорії пацієнтів може бути корисним, оскільки дає змогу оцінити ефективність терапії з позиції ендотеліальних клітин [14].

Незважаючи на те що діагноз РАГ поширений в клінічній практиці, часто він помилково встановлюється пацієнтам з АГ, що важко піддаються лікуванню. Усунення зворотних факторів, що призводять до розвитку РАГ, таких як низька прихильність до лікування, не оптимально підібрана терапія, призводить до поліпшення прогнозу для хворого. Алгоритм обстеження хворих, рекомендації щодо зміни способу їх життя і поетапний план терапії дозволяють поліпшити контроль рівня АТ. Лікування хворих на РАГ повинно включати оптимізацію дозувань і призначення раціональних комбінацій антигіпертензивних препаратів з метою посилення синергічних ефектів. Серед заходів щодо подолання низької прихильності до лікування АГ слід рекомендувати: оцінка і відбір хворих з низьким комплайенсом (за шкалою Моріски-Гріна); оптимізація фармакотерапії, за допомогою призначення

препаратів з фіксованими комбінаціями; контроль прийому препаратів [15].

Тест за шкалою Моріски-Гріна повинен бути застосований ще на початку лікування пацієнтів з АГ, оскільки дозволяє лікарю зрозуміти наскільки пацієнт прихильний до лікування і буде правильно виконувати призначення. Адже тільки точне і правильне виконання призначень здатне принести

максимальний позитивний ефект від терапії і запобігти розвитку ускладнень. Фіксована комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу має одну важливу перевагу, яка полягає в підвищенні прихильності до лікування завдяки принципу «один день – одна таблетка» [16].

Таким чином, потрібна комбінована антигіпертензивна терапія є першим етапом лікування пацієнтів з РАГ. Комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу в даний час є найбільш вивченою, що довела не тільки свою ефективність лікування хворих на АГ, але і здатність поліпшити прогноз. Застосування пацієнтами одразу трьох препаратів в складі однієї таблетки сприяє максимальній прихильності пацієнтів до лікування.

Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою відмічається розвиток ендотеліальної дисфункції, яка посилюється при РАГ.
2. Комбінація амлодипіну-індапаміду-периндоприлу є ефективною у відношенні зниження артеріального тиску і корекції ендотеліальної дисфункції.
3. Застосування пацієнтами фіксованої комбінації амлодипіну-індапаміду-периндоприлу у вигляді однієї таблетки супроводжується більшим відсотком тих, хто досягнув рівнів АТ <140/90 мм рт.ст., що забезпечується достовірно більш високою прихильністю до лікування.

Перспективи подальшого дослідження.

Проблема РАГ вельми актуальна в усьому світі. Незважаючи на пильну увагу світової лікарської спільноти, поки залишається більше питань, а ніж відповідей. Вивчення ролі біомаркерів ендотеліальної функції у пацієнтів з РАГ залишаються предметом для подальших наукових досліджень. Визначення рівнів ендотеліну-1 та метаболітів NO, які б не тільки визначали несприятливий перебіг захворювання, а й передбачали розвиток кардіоваскулярних подій у зазначеній категорії пацієнтів потребує продовження подальшого наукового пошуку.

References

1. Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20): 2529-2532. PMID: 31727292. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
2. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low-and middle-income countries: a systematic review. *BMC public health*. 2018 Aug 6;18(1):975. PMID: 30081871. PMCID: PMC6090747. doi: 10.1186/s12889-018-5806-x
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. PMID: 33309175. PMCID: PMC7755038. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
4. Biletskyi SV, Boyko VV, Petrynych OA, Kazantseva TV. Endotelialna dysfunktsiya ta arterialna gipertenziya [Endothelial dysfunction and arterial hypertension (literature review)]. *Klin Eksp Patolog*. 2017;1:160-163. [Ukrainian]
5. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):924-928. PMID: 25156167. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03575
6. Tseluyko VI. Realii lecheniya arterialnoy gipertenzii v Ukraine: rezultaty kogortnogo issledovaniya SISTEMA-2 [Realities of arterial hypertension treatment in Ukraine: results of the cohort study SYSTEM-2]. *Ukr Kardiolog Zh*. 2018;1:13-20. [Russian]
7. Ramzy DI. Definition of hypertension and pressure goals during treatment (ESC-ESH Guidelines 2018). *E-Journal of Cardiology Practice*. 2019.;17. Available from: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-17/definition-of-hypertension-and-pressure-goals-during-treatment-esc-esh-guidelin>
8. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Adv Ther*. 2017 Jul;34(7):1753-1763. PMID: 28646394. doi: 10.1007/s12325-017-0572-1
9. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014 Oct;34(10):701-8. PMID: 25212574. doi: 10.1007/s40261-014-0223-0
10. MOZ Ukrainy. Nakaz № 384 vid 24.05.2012 r. Arterialna hipertenziya. Onovlena ta adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Arterial hypertension. Updated and adapted clinical setting, based on evidence]. K; 2012. 129 s. [Ukrainian]
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. PMID: 30165516. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
12. Katerenchuk IP, Mokhnachov OV. Komplayens yak peredumova efektyvnosti terapiyi komorbidnoho perebihu hipertoničnoi khvoroby [Compliance as a rethinking of the effectiveness of therapy for comorbid overshoot of hypertensive disease]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019;2(2):120-123. [Ukrainian]
13. Mordi I, Mordi N, Delles C, Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016 Aug;34(8):1464-72. PMID: 27203578. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965
14. Viridis A, Taddei S. Endothelial dysfunction in resistance arteries of hypertensive humans: old and new conspirators. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016 Jun;67(6):451-7. PMID: 26808712. doi: 10.1097/FJC.0000000000000362
15. Szymański FM, Lip GY, Filipiak KJ. Management of atrial fibrillation in specific patient populations. *Kardiolog Pol*. 2016;74(1):1-8. PMID: 26596895. doi: 10.5603/KP.a2015.0223
16. Estrada D, Sierra C, Soriano RM, Jordán AI, Plaza N, Fernández C. Grade of knowledge of hypertension in hypertensive patients. *Enfermería Clínica (English Edition)*. 2020;30(2):99-107. doi: 10.1016/j.enfcl.2018.11.003

UDC 616.12-008.331.1:[611.018.74:616-008-002]-072.2

Biomarker Levels Dynamics of Endothelial Function in Patients with Treatment Resistant Hypertension under the Influence of Treatment

Kulbachuk O. S., Dmytrieva S. M., Sid' Ye. V., Soloviov O. V., Piskun A. V.

Abstract. The purpose of the study was to determine the biomarker levels dynamics of endothelial function in patients with treatment resistant hypertension under the influence of treatment.

Materials and methods. A comprehensive outpatient examination was conducted in 117 patients with a preliminary diagnosis of treatment resistant hypertension. 71 patients with hypertension of the stage II and 35 practically healthy individuals were examined. The quantitative content of endothelin-1 was determined by enzyme immunoassay using a set of reagents Endothelin-1 ELISA kit (Biomedica, Austria). The method for

determining stable final metabolites of nitric oxide in the blood is based on the reduction of nitrates to nitrites with the determination of the latter by reaction with the Gris reagent.

Results and discussion. The level of endothelin-1 between the groups of patients was significantly higher among patients with treatment resistant hypertension than among patients with hypertension of the stage II – 1.64 [1.16; 2.18] fmol/l versus 0.98 [0.73; 1.02] fmol/l, respectively, ($p < 0.05$). The NO_2 index had the lowest value in the group of patients with treatment resistant hypertension 6.00 [5.10; 7.30] mmol/l and was significantly lower by 20.0% compared to the group of patients with hypertension of the stage II – 7.50 [6.80; 9.40] mmol/L. The NO_3 level among patients with treatment resistant hypertension was 13.50 [11.20; 14.80] mmol/l, which was significantly lower by 11.8% and 18.2% compared to the group of patients with hypertension of the stage II and the group of practically healthy individuals, respectively ($p < 0.05$). In the first group, blood pressure levels $< 140/90$ mmHg were reached by 29 (56.9%) people, which significantly exceeded the percentage in the second group – 15 (30.6%) patients ($p < 0.05$). Treatment of patients with treatment resistant hypertension should include optimizing dosages and prescribing rational combinations of antihypertensive drugs in order to enhance synergistic effects. Among the measures to overcome low adherence to treatment of hypertension, the following should be recommended: assessment and selection of patients with low compliance (according to the Morisky-Green scale); optimization of pharmacotherapy by prescribing drugs with fixed combinations; control of drug intake. The Morisky-Green scale test should be applied at the beginning of treatment of patients with hypertension, since it allows the doctor to understand how supportive the patient is to treatment and will correctly perform the appointment. After all, only accurate and correct execution of prescriptions can bring the maximum positive effect of therapy and prevent the development of complications. The fixed combination of amlodipine-ndapamide-perindopril has one important advantage, which is to increase adherence to treatment due to the principle of “one day – one pill”.

Conclusion. Among patients with hypertension, the development of endothelial dysfunction is noted, which increases with treatment resistant hypertension. The combination of amlodipine-ndapamide-perindopril is effective in reducing blood pressure and correcting endothelial dysfunction. The use of a fixed combination of amlodipine-ndapamide-perindopril in the form of a single pill by patients is accompanied by a large percentage of those who have reached blood pressure levels $< 140/90$ mmHg.

Keywords: endothelial dysfunction, treatment resistant hypertension.

ORCID and contributionship:

Oleksandr Kulbachuk : 0000-0003-0646-6701 ^{A,B}

Svitlana Dmytrieva : 0000-0001-9202-7718 ^{E,F}

Eugene Sid' : 0000-0001-9198-9640 ^{C,D}

Oleksandr Soloviov : 0000-0002-2916-6106 ^{E,F}

Anastasiia Piskun : 0000-0001-6431-9617 ^{E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandr Soloviov

State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine»

General practice – family medicine and psychiatry department

20, Vinter Boulevard, Zaporizhzhia 69096, Ukraine

tel: +380969389011, e-mail: soloviov.ov@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.06.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування