

УДК616.12-008.331.1:616.15-092

© Сидорчук Л.П., 2007

ЗМІНИ ПРОКОАГУЛЯЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ТА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ**Сидорчук Л.П.***Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В. Білецький)
Буковинський державний медичний університет***Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, поліморфізм генів, гемостаз

Вступ. За даними ВООЗ, підвищення артеріального тиску (АТ) виявляють у 15-30% дорослого населення. Проте існують значні розбіжності даного показника в різних країнах світу: від 6% – у країнах Африки до 30-35% – у Скандинавських країнах. Значною мірою такі розбіжності зумовлені впливом генетичних факторів. Тому актуальним стає виявлення пацієнтів, котрі адекватно реагують на медикаментозну терапію, а також осіб із ризиком розвитку побічних ефектів на певний вид лікування. Цей напрямок медицини на Україні починає тільки розвиватися і вивчає його розділ фармакогенетики і фармакогеноміки. Класичні дослідження з фармакогенетики включають спершу ідентифікацію варіантів генів, котрі впливають на метаболізм фармакологічних препаратів (транспорт, абсорбцію, безпосередньо метаболізм, спосіб дії, індивідуальність відповіді та виведення з організму). До них відносять гени сімейства цитохрома Р450, котрі приймають участь у першій та другій фазах метаболізму таких антигіпертензивних препаратів, як метопролол, гідралазин, верапаміл. Метаболізм статинів кодується вже другою групою сімейства цитохромів (СУР3А4, СУР2С8). Поліморфізм генів, котрі впливають на тиск крові у відповідь на діуретики, β-блокатори, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, α-блокатори, тощо, кодується вже іншим сімейством генів, котрі приймають активну участь в активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Оскільки порушення в системі гемостазу при гіпертонічній хворобі (ГХ) відіграють значну роль у прогресуванні захворювання, розвитку властивих їй атеротромботичних ускладнень, необхідно враховувати вплив антигіпертензивних препаратів на систему гемостазу з урахуванням індивідуального поліморфізму генів і, відповідно, індивідуальною чутливістю до терапії.

Мета дослідження. Встановити зміни параметрів прокоагуляційного потенціалу у хворих на ГХ під впливом лікування та взаємозв'язок із поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β1-адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR-γ2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, t894g в гені ендотеліальної NO-синтази.

Матеріал і методи. Дослідження проводились з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000р.р.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Критерії включення. Об'єктом дослідження стали 100 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) 1-3 стадій важкості, відповідно до класифікації ВООЗ (1999) [9], середній вік 51,43±9,62 роки, при умові, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, в положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю (p>0,05).

Критерії виключення. Не були включені в дослідження хворі із симптоматичною гіпертензією, суб- і декомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище верхньої межі норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), серцевого недостатності вище II функціонального класу (NYHA), суб- і декомпенсованим цукровим діабетом, гострим порушенням мозкового кровообігу, психічними розладами, такі, котрі приймали кортикостероїди та контрацептиви, з нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, в період вагітності чи лактації.

Організація дослідження. Обстеження пацієнтів проводилось до лікування та після лікування терміном 1 та 6 місяців. Організація досліджень включала наступні періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів, визначення відповідних параметрів гемостазу; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гіпотіазиду ("Egis", Угорщина), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. 11 хворим на ГХ III СНП додатково призначали еубіотик біфіформ ("Ferosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, 2 тижні/квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

Методи дослідження. Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно рекомендацій Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв. у денний час (06:00-22:00) і кожні 30 хв. в нічний час (22:00-06:00). Аналіз показників поводити за допомогою програмного забезпечення даного апарату. Також всі хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β1-адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR-γ2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активованого про-

ліфератором пероксисом, t894g в гені ендотеліальної NO-синтази вивчали шляхом виділення геномної ДНК з венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гелі-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Стан прокоагуляційного потенціалу визначали за часом згортання, часом рекальцифікації плазми крові, протромбіновим і тромбіновим часом, активованим парціальним тромбoplastиновим часом за допомогою наборів реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна). Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™ та Primer of Biostatistics® 6.05. Достовірність отриманих даних виховували методом парного тесту з застосуванням t-критерію Student та рангової кореляції Spearman.

Результати дослідження та їх обговорення. Вірогідної залежності змін параметрів прокоагуляційного потенціалу крові у хворих на АГ від поліморфізму обраних генів (A1166C AGTR1, Arg389Gly в гені β 1-AP, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, t894g-NOS-3 в гені eNOS) нами не встановлено. Це засвідчує, що параметри гемостазу кодуються не вище обраними генами-активаторами РААС та розвитку інсулінорезистентності. У зв'язку з цим були сформовані групи дослідження в залежності від тяжкості ГХ: 1 групу включили 15 хворих на ГХ I стадії; 2 групу – 30 хворих на ГХ II стадії; 3 групу – 22 хворих на ГХ III та хронічних порушеннях мозкового кровообігу (ХПМК) – гіпертензивна енцефалопатія II ст; 4 групу – 33 хворих на ГХ III, СНП. Групу контролю склали 20

практично здорових осіб, відповідного віку.

У всіх хворих на ГХ III (33 особи), у 83,33% хворих на ГХ II (25 чоловік) та в 13,33% (2 особи) хворих на ГХ-I виявили різні зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Отримані дані вказують на те, що кишечник стає також органом-мішенню у хворих на ГХ II та III стадій, що може суттєво погіршити перебіг основного захворювання.

Зміни часових параметрів згортання крові до лікування наведені в таблиці 1. Спостерігали скорочення часу рекальцифікації (ЧР) у хворих на ГХ-I відносно контролю на 7,04% ($p < 0,05$), однак при цьому активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), який точніше відповідає інтенсивності тромбіногенезу за внутрішнім механізмом згортання крові, практично не змінився, при незначних відхиленнях показників протромбінового (ПТЧ) і тромбінового часу (ТЧ) ($p = 0,05$). У цілому це свідчить про відсутність вагомих порушень процесів утворення протромбіназного комплексу і фібриногенезу у хворих на ГХ-I. У пацієнтів із ГХ-II АПТЧ, ЧР, ПТЧ та ТЧ скоротувалися на 14,29% ($p < 0,01$), 25,21% ($p < 0,001$), 22,99% ($p < 0,001$), 25,53% ($p < 0,001$), відповідно, що свідчить про прискорення процесів згортання крові одразу в трьох ланках: скорочення періодів генерації активного тромбіну за внутрішнім та зовнішнім механізмами при одночасній активації процесів фібриногенезу (фактора Па і фібрину). Подібні зміни часових параметрів гемостазу спостерігали у хворих на ГХ-III, котрі були дещо більш виражені при ускладненні ГХ серцевою недостатністю: АПТЧ став меншим за контрольні показники на 27,68% ($p < 0,001$), ЧР – на 38,18% ($p < 0,001$), ПТЧ – на 31,89% ($p < 0,001$), ТЧ – на 36,79% ($p < 0,001$).

Таблиця 1 Активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ), час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій до лікування (M \pm m)

| Групи хворих | Показники коагуляційного гемостазу (с) | | | | |
|--------------------------------------|---|--|---|---|--|
| | АПТЧ | ЧР | ПТЧ | ТЧ | |
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 40,5 \pm 1,74 | 96,61 \pm 3,99 | 23,01 \pm 0,63 | 12,61 \pm 0,58 | |
| ГХ I стадії (n=15) 1 група | 37,73 \pm 1,12 | 89,81 \pm 2,66 $p < 0,05$ | 21,44 \pm 0,86 $p < 0,05$ | 11,54 \pm 0,58 $p = 0,05$ | |
| ГХ-II стадії (n=30) 2 група | 34,71 \pm 1,48 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$ | 72,25 \pm 2,64 $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$ | 17,72 \pm 1,04 $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$ | 9,39 \pm 0,61 $p < 0,001$ $p_1 = 0,01$ | |
| ГХ-III | ХПМК II, (n=22) 3 група | 30,59 \pm 1,5 $p = 0,001$ $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,002$ | 66,91 \pm 2,88 $p = 0,001$ $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 15,94 \pm 0,84 $p = 0,001$ $p_1 = 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 8,63 \pm 0,52 $p = 0,001$ $p_1 = 0,001$ |
| | СН II, (n=33) 4 група | 29,29 \pm 1,44 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ | 59,72 \pm 2,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ | 15,67 \pm 0,41 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ | 7,97 \pm 0,67 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – число спостережень.

Стандартне лікування обстежуваних хворих на АГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу: стандартну – гіпотиазид/раміприл і метопролол (30 пацієнтам із ГХ-II - 1 група, 22 хворим на ГХ-III ХПМК II - 2 група та 11 хворим на ГХ-III СН II - 3 група), з використанням гіпотиазиду/раміприлу і небіволулу (11 хворим на ГХ III СН II - 4 група) та гіпотиазиду/раміприлу, небіволулу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ГХ III СН II, що склали 5 групи).

Після проведення стандартної терапії терміном 1 місяць (табл. 2) активований парціальний тромбoplastиновий час достовірно виріс у всіх групах обстеження по відношенню до лікування, відповідно на 6,65% ($p < 0,01$) у 1 групі, на 13,17% ($p < 0,03$) у 2 групі, на 11,23% ($p < 0,05$) у 3 групі, однак все ще суттєво відрізнявся від даних контролю (від $p < 0,05$ до $p < 0,01$). У пацієнтів із додатковим використанням у комплексному лікуванні небіволулу та бактерійних препаратів (4 і 5 групи) АПТЧ збільшився на 21,68% ($p < 0,001$) та 27,28% ($p < 0,001$), відповідно, без вагомих відмінностей у 5 групі від практично здорових осіб.

Час рекальцифікації, протромбіновий і тромбі-

новий час після стандартної терапії терміном 1 місяць залишався меншим за контроль у хворих на ГХ-ІІ на 13,62% ($p < 0,01$), 14,17% ($p < 0,05$) та 10,94% ($p < 0,05$), однак зростання показників при цьому, в порівнянні до лікування, було теж вагомим: на 15,50% ($p < 0,005$) збільшився ЧР, на 11,46% ($p < 0,05$) ПТЧ, на 19,59% ($p < 0,05$), відповідно. У хворих на ГХ-ІІІ

ХПМК ІІ та ГХ-ІІІ СН ІІ після стандартної терапії часові параметри згортання крові ЧР, ПТЧ та ТЧ залишалися все ще вірогідно нижчими, ніж у контрольній групі (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$), а достовірність змін показників по відношенню до лікування спостерігалась тільки по відношенню до ЧР у 3 групі ($p < 0,005$) та ПТЧ і ТЧ у пацієнтів 2 групи ($p < 0,01$).

Таблиця 2 Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на активований парціальний тромбластиновий час (АПТЧ), час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій ($M \pm m$)

| Групи хворих | Показники коагуляційного гемостазу (с) | | | |
|--|--|--|---|---|
| | АПТЧ | ЧР | ПТЧ | ТЧ |
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 40,50±1,74 | 96,61±3,99 | 23,01±0,63 | 12,61±0,58 |
| ГХ-ІІ (n=30), 1 група | 37,02±1,11 $p < 0,05$ $p5 < 0,01$ | 83,45±2,78 $p < 0,01$ $p5 < 0,005$ | 19,75±0,85 $p < 0,05$ $p5 < 0,05$ | 11,23±0,55 $p < 0,05$ $p5 < 0,05$ |
| ГХ-ІІІ ХПМК ІІ (n=22), 2 група | 34,62±1,24 $p < 0,05$ $p1 < 0,05$ $p5 < 0,03$ | 72,28±3,01 $p < 0,001$ $p1 < 0,05$ | 17,81±0,67 $p < 0,001$ $p1 < 0,05$ $p5 < 0,01$ | 9,88±0,37 $p < 0,01$ $p1 < 0,05$ $p5 < 0,01$ |
| ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після стандартного лікування, 3 група | 32,58±1,35 $p < 0,01$ $p1 < 0,01$ $p5 < 0,05$ | 69,88±3,15 $p < 0,001$ $p1 < 0,001$ $p5 < 0,005$ | 16,02±0,71 $p < 0,001$ $p1 < 0,001$ $p2 < 0,05$ | 8,95±0,43 $p < 0,001$ $p1 < 0,01$ $p2 < 0,05$ |
| ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після лікування з використанням небівололу, 4 група | 35,64±1,43 $p < 0,05$ $p3 < 0,05$ $p5 < 0,001$ | 75,24±2,50 $p < 0,01$ $p1 < 0,05$ $p5 < 0,001$ | 19,25±1,01 $p < 0,05$ $p3 < 0,05$ $p5 < 0,01$ | 10,41±0,39 $p < 0,01$ $p3 < 0,05$ $p5 < 0,01$ |
| ГХ-ІІІ СН ІІ (n=11) після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група | 37,28±1,52 $p3 < 0,05$ $p5 < 0,001$ | 79,17±2,33 $p < 0,01$ $p3 < 0,01$ $p5 < 0,001$ | 21,44±0,89 $p2 < 0,05$ $p3 < 0,001$ $p4 < 0,05$ $p5 < 0,001$ | 11,16±0,50 $p < 0,05$ $p2 < 0,05$ $p3 < 0,01$ $p5 < 0,005$ |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня важкості до лікування; n – число спостережень.

Включення до комплексного лікування небівололу і бактерійних препаратів сприяло нормалізації АПТЧ і ПТЧ, однак ЧР та ТЧ все ще залишалися нижче показників контролю на 18,05% ($p < 0,01$) та 11,49% ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у хворих на ГХ-ІІ-ІІІ стандартна терапія терміном 1 місяць і додаткове застосування небівололу зменшують дещо інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім механізмом згортання крові і утворення протромбіназного комплексу за зовнішнім механізмом гемокоагуляції, однак не впливають суттєво на прискорення фібриногенезу. Застосування в комплексному лікуванні гіпотиазиду/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) призводить до нормалізації інтенсивності утворення тромбіну за внутрішнім механізмом згортання та утворення протромбіназного комплексу за зовнішнім механізмом гемокоагуляції, однак активність утворення фібрину все ще залишалась зниженою.

Стандартна терапія терміном 6 місяців у хворих на ГХ-ІІ (табл. 3) призводила до подовження АПТЧ відносно стану до лікування та 1 місячного терміну терапії на 15,67% ($p = 0,005$) і 8,45% ($p < 0,05$); ЧР зростав – на 42,28% ($p < 0,001$) і 23,19% ($p < 0,001$), відповідно; ПТЧ збільшувався на 28,10% ($p < 0,01$) і 14,94% ($p < 0,01$), а ТЧ – на 39,51% ($p < 0,001$) і 16,65% ($p < 0,01$) (рис. 1)

У хворих на ГХ-ІІІ із ХПМК ІІ АПТЧ, ЧР та ТЧ не відрізнялися вагомо від значень контрольної групи ($p > 0,05$) зі збереженням достовірної різниці за ПТЧ ($p = 0,003$). При цьому зростання показників після лікування терміном 6 місяців у порівнянні до лікування було вірогідним: на 29,68% ($p < 0,001$) за

АПТЧ, на 40,29% ($p < 0,001$) за ЧР, на 28,17% ($p < 0,001$) за ПТЧ, на 33,26% ($p < 0,001$) за ТЧ (рис. 1). В порівнянні до 1 місячного лікування, збільшення АПТЧ, ПТЧ та ТЧ було менш суттєвим, хоча достовірним: на 14,59% ($p < 0,01$), 14,71% ($p < 0,05$) і 16,39% ($p < 0,01$), при значному зростанні ЧР на 29,87% ($p < 0,001$). Аналогічну тенденцію спостерігали і у хворих на ГХ-ІІІ СН ІІ після стандартної терапії терміном 6 місяців (рис. 1), однак ЧР та ПТЧ все ще вагомо відрізнялися від показників контролю ($p < 0,01$) та відповідних результатів 1 групи ($p < 0,05$). Отже, стандартна терапія вище означеного терміну призводить до нормалізації тромбіногенезу за внутрішнім механізмом згортання при покращанні фібриногенезу та активності утворення протромбінового комплексу за зовнішнім механізмом коагуляції, однак не нормалізує їх.

Включення в програму комплексного лікування небівололу і бактерійних препаратів (4, 5 групи) сприяло нормалізації показників АПТЧ, ЧР, ТЧ із незначними відхиленнями від групи контролю за ПТЧ у пацієнтів, котрі приймали гіпотиазид/раміприл і небіволол (4 група) ($p < 0,05$). Отже, додаткове застосування небівололу у комплексному лікуванні хворих на ГХ-ІІІ СН ІІ призводить до зростання часових параметрів гемокоагуляції відносно контролю на 44,11% ($p < 0,001$) за АПТЧ, на 56,97% ($p < 0,001$) за ЧР, на 35,80% ($p < 0,001$) за ПТЧ та на 57,46% ($p < 0,001$) за ТЧ (рис. 1); зміни цих параметрів відносно терміну лікування 1 місяць були наступними: на 18,43% ($p < 0,005$) за АПТЧ, на 24,59% ($p < 0,001$) за ЧР, на 10,54% ($p > 0,05$) за ПТЧ, на 20,56% ($p < 0,01$) за ТЧ.

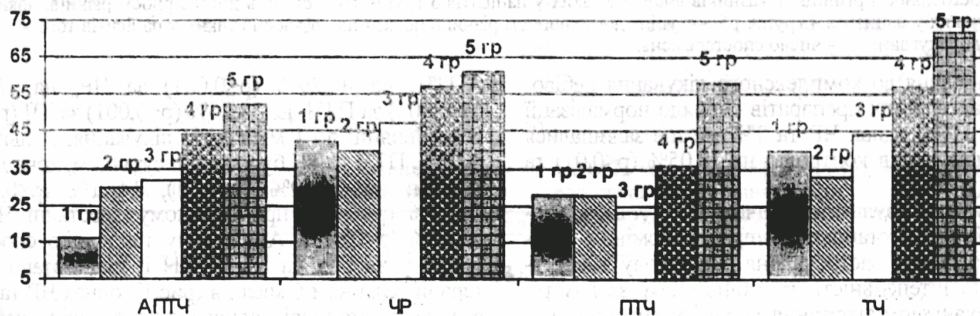
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

Таблиця 3 Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ) і тромбіновий час (ТЧ) у хворих на артеріальну гіпертензію різних стадій (M±m)

| Групи хворих | Показники коагуляційного гемостазу (с) | | | |
|---|--|---|---|---|
| | АПТЧ | ЧР | ПТЧ | ТЧ |
| Контроль (практично здорові), (n=20) | 40,50±1,74 | 96,61±3,99 | 23,01±0,63 | 12,61±0,58 |
| ГХ II (n=30), 1 група | 40,15±1,03 p5=0,005 p6<0,05 | 102,80±3,17 p5<0,001 p6<0,001 | 22,70±0,91 p5<0,01 p6<0,01 | 13,10±0,71 p5=0,001 p6<0,01 |
| ГХ-III ХІПК II (n=22), 2 група | 39,67±1,37 p5<0,001 p6<0,01 | 93,87±3,34 p1<0,05 p5<0,001 p6<0,001 | 20,43±0,75 p=0,003 p1<0,05 p5<0,001 p6<0,05 | 11,50±0,41 p1=0,008 p5<0,001 p6<0,01 |
| ГХ-III СН II (n=11) після стандартного лікування, 3 група | 38,63±2,04 p5<0,001 p6<0,01 | 87,74±3,84 p<0,01 p1<0,001 p5<0,001 p6<0,001 | 19,63±0,74 p<0,001 p1<0,001 p5<0,001 p6<0,01 | 11,46±0,61 p1<0,05 p5<0,001 p6<0,01 |
| ГХ-III СН II (n=11) після лікування з використанням небівололу, 4 група | 42,21±1,44 p3<0,05 p5<0,001 p6<0,005 | 93,74±2,56 p1<0,01 p3=0,05 p5<0,001 p6<0,001 | 21,28±1,08 p<0,05 p3=0,05 p5<0,001 | 12,55±0,35 p3<0,05 p5<0,001 p6<0,01 |
| ГХ-III СН II (n=11) після лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група | 44,53±1,80 p3<0,05 p5<0,001 p6<0,007 | 96,47±2,36 p1<0,05 p3<0,001 p5<0,001 p6<0,001 | 24,70±1,12 p2<0,05 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,001 p6<0,01 | 13,70±0,56 p2<0,05 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,001 p6<0,01 |

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості до лікування; p6 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеню важкості після лікування терміном 1 місяць; n – число спостережень.

Рис. 1. Зміни показників прокоагуляційного потенціалу у групах спостереження після терапії терміном 6 місяців у порівнянні до лікування



Примітки: АПТЧ – активований парціальний тромбопластиновий час; ЧР – час рекальцифікації; ПТЧ – протромбіновий час; ТЧ – тромбіновий час; гр. – групи спостереження

Застосування в комплексному ліванні гіпотиазиду/раміприлу, небіволулу (терміном 6 місяців) і бактерійних препаратів призводить до нормалізації всіх аналізованих показників прокоагуляційного потенціалу із достовірною різницею по відношенню до групи пацієнтів, котрі приймали стандартну терапію (від p<0,05 до p<0,001), по відношенню до пацієнтів того ж ступеню важкості до лікування (рис. 1): АПТЧ виріс на 52,03% (p<0,001), ЧР – на 61,54% (p<0,001), ПТЧ – на 57,63% (p<0,001), ТЧ – на 71,89% (p<0,001); та терміном аналогічного лікування 1 місяць: АПТЧ збільшився на 19,45% (p<0,007), ЧР – на 21,85% (p<0,001), ПТЧ – на 15,21% (p<0,01) і ТЧ – на 22,76% (p<0,01).

Таким чином, використання в комплексному ліванні гіпотиазиду/раміприлу і небіволулу терміном 6 місяців призводить до нормалізації фібриногенезу і тромбіногенезу за внутрішнім та зовнішнім механізмами згортання крові, покращання

утворення протромбіназного комплексу, однак не нормалізує його. Додаткове застосування біфіформу та біоспорину сприяє нормалізації часових параметрів гемокоагуляції.

Висновки. 1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між параметрами коагуляційного гемостазу крові хворих на ГХ та поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β1-адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR-γ2 рецептора, t894g в гені eNOS.

2. Зміни прокоагуляційного потенціалу крові у хворих на ГХ супроводжуються скороченням періоду тромбіно- і фібриногенезу, особливо при II та III стадіях.

3. Стандартна терапія (гіпотиазид/раміприл і метопролол) терміном 6 місяців хворих на ГХ II-III призводить до нормалізації тромбіногенезу за внутрішнім механізмом згортання при покращанні фібриногенезу та активності утворення протромбі-

нового комплексу за зовнішнім механізмом коагуляції, однак не нормалізує останні.

4. Використання в комплексному лікуванні гіпотіазиду/раміприлу і небіволулу терміном 6 місяців у хворих на ГХ-III СН II призводить до нормалізації фібриногенезу і тромбіногенезу за внутрішнім та зовнішнім механізмами згортання крові, покращання інтенсивності утворення протромбіназного комплексу, однак не нормалізує його.

5. Терапія гіпотіазидом/раміприлом і небиво-

лом (6 місяців) та біфіформом і біоспорином (2 тижні/квартал) хворих на ГХ-III СН II нормалізує швидкість утворення тромбіну і протромбінового комплексу та інтенсивність фібриногенезу.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу у хворих на ГХ, в залежності від поліморфізму обраних генів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006. - № 1. - С. 19-25.
2. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник. - К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002. - 101с.
3. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевтический журн. – 2006. - № 2. - С. 92-99.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенной гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280 с.
5. Ена Л.М., Платонова Т.Н., Сушко Е.А. и др. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента лизиноприла на параметры коагуляционного гемостаза и фибринолиза у больных пожилого возраста с гипертонической болезнью // Укр.кард. журн. – 2003. - № 6. - С. 59-63.
6. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу // Лікарська справа. - 2006. - № 7 (1088). - С. 62-66.
7. Магальяс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.С., та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Методичний посібник. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с.
8. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2006. - № 1.
9. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. - 1999. - Vol. 17. - P. 151-183.
10. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. - 2003. - Vol. 21. - P. 1011-1053.
11. Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al. Alpha adrenergic, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males // J.Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). - P. 286.
12. Hlubočka Z., Jachymova M., Horky K. et al. Association of selected candidate Genes Polymorphisms with Essential Hypertension and Resistance to Therapy // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). - P. 16-95. - S. 333.
13. Lowe G.D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation / Ed. L. Poller, C.A. Ludlam. - Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997. - P. 69-96.
14. Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al. Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (suppl 4). – P. 15-25. - S. 315.
15. Penesova A., Kvetnansky R., Koska J. et al. Insertion deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (4). – P. 16-80. - S. 329.

Сидорчук Л.П. Изменения прокоагуляционного потенциала крови у больных с гипертонической болезнью под влиянием лечения и полиморфизм генов // Український медичний альманах. – 2007. – Том 10, № 1. – С. 133-137.

Исследованы изменения прокоагуляционного потенциала крови у больных с гипертонической болезнью (ГБ) под влиянием лечения и их взаимосвязь с полиморфизмом A1166C AGTR1 в гене рецептора ангиотензина II первого типа, Arg389Gly в гене β 1-адренорецептора, I/D в гене АПФ, Pro12Ala в гене PPAR- γ 2 рецептора, t894g в гене эндотелиальной NO-синтазы. Не выявлено вышеупомянутых взаимосвязей; использование в комплексном лечении гипотіазида/раміприла і небіволула в течение 6 месяцев у больных с ГХ III СН II улучшает фибриногенез и тромбиногенез за внутренним и внешним механизмами свёртывания крови, интенсивность образования протромбиназного комплекса, но не нормализирует его.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм генов, прокоагуляционный гемостаз.

Sydorchuk L.P. Pro-coagulation blood potential changes in patients with Essential Hypertension under treatment and genes polymorphisms // Український медичний альманах. – 2007. – Том 10, № 1. – С. 133-137.

Changes of procoagulation blood potential changes in essential hypertensive (EH) patients under treatment and their connection with polymorphism of A1166C AGTR1 in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β 1-adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, t894g in gene of endothelial NO-synthase were evaluated. There were found no mentioned above connections; Hypothiazide/Ramipryl and Nebivolol administration during 6 months in EH III patients with Heart Failure II caused improving of fibrinogenesis and internal-external thrombinogenesis blood coagulation, intensity of prothrombin complex formation, but not caused it normalization.

Key words: essential hypertension, genes polymorphism, pro-coagulation hemostasis.

Надійшла 23.12.06 р.