

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМЛИПИНА В ТЕРАПИИ У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.

Тулабаева Г.М., Маманазарова Д.К., Сагатова Х.М.;

г. Ташкент

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное заболевание, от которого страдают до 30-40% взрослого населения индустриально развитых стран мира. Среди больных сахарным диабетом (СД), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт, АГ встречается в 1,5-2 раза чаще [1, 2].

Более того, известно, что наличие АГ связано не только с сокращением общего показателя продолжительности жизни (в среднем на 5 лет), но и сокращением продолжительности жизни без кардиоваскулярных заболеваний на 7 лет [3].

Распространенность АГ среди мужчин и женщин неодинакова: в возрасте до 45–50 лет частота этого заболевания выше в мужской популяции, а в пожилом возрасте – среди женщин [2]. Лечение АГ в реальной клинической практике по-прежнему остается нерешенной проблемой.

Известно, что около 40% пациентов с АГ не получают адекватного лечения, а течение заболевания удается контролировать лишь в каждом третьем случае [4,5]. В терапии АГ часто используют средства с недоказанной эффективностью, отмечается низкая приверженность пациентов к терапии, невысокая их информированность.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии у лиц старшего возраста с АГ.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 больных мужского пола с АГ, со степенью АГ I и II (ВОЗ, МОАГ 2003), средний возраст $69,5 \pm 7,5$. Первичный осмотр был осуществлен на кафедре кардиологии с курсом геронтологии и гериатрии, ТашИУВ. Диагноз АГ верифицировался в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2003), 45% больных обследовались стационарно и 55% больных амбулаторно.

Для оценки степени АГ определяли АД по методу Короткова, проводилось двукратное измерение, тонометром с точностью до 2 мм. рт. ст. Для исключения гипертонии «белого халата» и контроля эффективности проводимой терапии, каждому пациенту рекомендовали, двукратное (утром и вечером) измерение АД в домашних условиях с заполнением дневников.

Критериями исключения из исследования явились симптоматическая артериальная гипертензия, стенокардия напряжения ФК III и IV, недостаточность кровообращения II и III стадии, больные с нарушением ритма сердца, острый коронарный синдром, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета и почечной недостаточности. За неделю до обследования больным отменяли все гипотензивные препараты, при подъеме АД рекомендовали дибазол в инъекциях.

Больные были разделены на 2 группы: 1-группа, состоявшаяся из 30 пациентов, получали монотерапию амлодипином в начальной дозе 5мг/сут.; 2-группа, состояла из 30 пациентов, которые получали комбинированную терапию Амлипином (амлодипин 5 мг + лизиноприл 5 мг) «WORLD MEDICINE». В последующем дозы препаратов титровались каждые 2 недели до достижения целевых значений. Обследование проводилось до и после 8 недельной терапии.

У всех больных регистрацию ЭКГ в 12 общепринятых отведениях проводили с помощью аппарата «BIOSET». Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате «Interskan 8000», механическим датчиком 3,5МГц, в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии, в одномерном и двухмерном режиме в стандартных эхокардиографических позициях. В одномерном режиме измерения проводились через парастернальный доступ по длинной оси левого желудочка в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method (36,89).

Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР лж, КСР лж, мм), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) в диастолу. Конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы ЛЖ (КДО, КСО мл) рассчитывались по формуле Л. Е. Teichholtz и соавт. (84, 86). Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ оценивали по формуле: $ФВ = ((КДО - КСО) / КДО) * 100 (\%)$.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали по методике Celermajer и соавт., 1992г. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2–5 см проксимальнее локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в систолу и диастолу. Диаметр оценивали в покое после 10 минутного отдыха.

Вариабельность измерения диаметра при использовании данной методики, по разным данным, составляет от 2 до 4%. Стимулом, вызывающим зависимую от эндотелия дилатацию периферических артерий, являлась реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной проксимальнее места измерения. На 5-й минуте создавалось давление на 40–50 мм. рт. ст. выше систолического.

Диаметр оценивали после снятия манжеты через 60 сек. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали, как разницу диаметра на фоне реактивной гиперемии и исходного. По изменению диаметра плечевой артерии, выраженному в процентах по отношению к исходной величине, определяли степень эндотелиальной дисфункции: нормальная функция эндотелия - >10%, патологическая - <10%, в том числе вазоконстрикция (<0).

Исследование показателей липидного спектра крови проводилось в лаборатории РСЦК. Утром натощак после 12 – часового голодания, из локтевой вены больного проводили забор крови (5мл). Показатели липидного обмена определяли, исследуя общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин в липопротеидах низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин в липопротеидах очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и коэффициент атерогенности (КА) с помощью ферментных наборов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистического пакета «Statistica v.6.0» (Statsoft Inc., USA). Рассчитывалось среднее арифметическое (M), ошибка среднего (m). Нормальность распределения выборки оценивалась по критерию Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий между величинами определялась с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака, отличного от нормального - с помощью непараметрического метода Манна – Уитни. Для анализа качественных признаков использовались точный критерий Фишера и χ^2 . Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Таблица №1

Показатели АД на фоне монотерапии амлодипином

№	Показатели	Исходно	Через 8 недель
1	САД, мм.рт.ст.	163 ± 1,6	144 ± 1,5**
2	ДАД, мм.рт.ст	94,2 ± 1,2	88 ± 1,1*
3	ЧСС	79 ± 2,2	78 ± 1,5

*Примечание; *p<0,05; ** p<0,001 достоверность различий по отношению к исходным значениям*

В течение всего наблюдения отмечалось достоверное снижение САД и ДАД на фоне монотерапии амлодипином (таб№1). Как видно из представленных данных в 1-группе больных среднее значение САД составил 163 ± 1,6 мм. рт. ст., а уровень ДАД 94,2 ± 1,2 мм. рт. ст. На фоне терапии через 8 недель уровень САД снижается на 13% и ДАД на 7 % по отношению к исходным значениям. Полученные данные отличаются статистической достоверностью (p<0,05; p<0,001). Уровень ЧСС составил 79±2,2 и через 8 недель значительных изменений не наблюдалось.

Таблица№2

Показатели АД на фоне комбинированной терапии

№	Показатели	Исходно	Через 8 недель
1	САД, мм.рт.ст.	165 ± 1,7	134 ± 1,0***

2	ДАД, мм.рт.ст	95,2 ± 1,2	85 ± 1,0**
3	ЧСС	79 ± 2,2	76 ± 1,3

Примечание; * $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ достоверность различий по отношению к исходным значениям

В таблице №2 представлены данные, полученные на фоне комбинированной терапии. Полученные результаты говорят о том, что более заметное и высоко достоверное снижение уровня САД и ДАД имеет место в группе больных с АГ, получавших комбинированную терапию. Снижение показателей САД в данной группе больных составило 23%, ДАД 12% по отношению к исходным значениям. ЧСС также как в 1-группе не изменялся.

Таблица №3

Показатели внутрисердечной гемодинамики в исследуемых группах

Показатели	Исходно		Через 8 недель	
	1- группа	2- группа	1- группа	2- группа
КСР, мм	28,8 ± 0,7	28,6 ± 0,6	27,7 ± 0,7	27,3 ± 0,6
КДР, мм	47,6 ± 0,8	47,8 ± 0,7	47,4 ± 0,8	46,3 ± 0,7

ЛП, мм	38,7 ± 0,6	38,8 ± 0,8	37,7 ± 0,6	37,5 ± 0,8
ЗСЛЖ, мм	11,6 ± 0,4	11,8 ± 0,4	11,0 ± 0,3	10,5 ± 0,4
МЖП, мм	11,9 ± 0,5	11,7 ± 0,6	11,2 ± 0,7	10,3 ± 0,8
ФВ, %	63,3 ± 0,7	63,4 ± 0,8	63,9 ± 0,6	65,4 ± 0,7
Е/А	1,1 ± 0,07	1,1 ± 0,07	1,2 ± 0,07	1,4 ± 0,06

Как видно, из таблицы №3, все изучаемые показатели внутри сердечной гемодинамики, которые оценивались исходно и через 8 недель терапии, не выходили за рамки нормальных значений. Однако исходные показатели толщины ЗСЛЖ (11,6мм;11,8мм) и МЖП (11,9мм;11,7мм) были высокими, данная картина свидетельствует о наличии гипертрофии левого желудочка.

Гипертрофия левого желудочка является предикторами развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности. В наших исследованиях обращает на себя внимание именно снижение толщины МЖП и ЗСЛЖ. В 1 группе толщина МЖП с 11,9 ± 0,5мм до 11,2 ± 0,7мм, во 2 группе с 11,7 ± 0,6мм до 10,3 ± 0,8мм. Толщина ЗСЛЖ в 1 группе с 11,6 ± 0,4мм до 11,0 ± 0,3мм, во 2 группе с 11,8 ± 0,4мм до 10,5 ± 0,4 мм. Полученные данные не отличаются статистической достоверностью. В целом в группах существенно не изменился характер диастолического наполнения левого желудочка, оцениваемый по динамике соотношения Е/А.

Таким образом, на фоне комбинированной терапии больных с АГ старшего возраста наблюдается более выраженное уменьшение явление гипертрофии левого желудочка, чем в группах, где получали монотерапию амлодипином.

Таблица №4

Показатели липидного состава крови у больных с АГ (M±m)

Показатели	Исходные данные	1-группа	2-группа
ОХС, мг/дл	221,7 ± 5,7	227,3 ± 5,8	224,5 ± 12,4
Триглицериды, мг/дл	191,6 ± 10,5	193,6 ± 9,9	187,3 ± 15,8*
ЛПВП, мг/дл	40,7 ± 1,9	42,4 ± 1,8	45,0 ± 4,3
ЛПОНП, мг/дл	38,3 ± 2,1	38,7 ± 2,0	37,5 ± 5,2
ЛПНП, мг/дл	142,7 ± 6,1	146,2 ± 6,8	140,1 ± 12,0
КА хс	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,3	3,9 ± 0,5*

Примечание; * $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к исходным значениям

На фоне комбинированной терапии со стороны крови имеет место достоверное снижение уровня триглицеридов ($p < 0,05$) и КА ($p < 0,05$). Ингибиторы АПФ ингибируют А-II в плазме, снижают синтез альдостерона, снижают прямое вазоконстрикторное действие А-II на сосуды и увеличивают натрийурез и диурез. Все это приводит к снижению уровня АД.

Наряду с этим ИАПФ снижают пролиферацию ГМК сосудистой стенки, миграцию ГМК в очаг атеросклеротического поражения, оксидативного стресса и окисления ЛНП, активность молекул адгезии и воспаления, активацию моноцитов и макрофагов. Все это приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза и предупреждению образования новых атером. У больных старшего возраста с АГ снижение АД объясняется вышеперечисленными свойствами ИАПФ, т.е. достоверным снижением КА и уровнем триглицеридов.

Основной механизм действия антагонистов кальция заключается в том, что они тормозят проникновение ионов кальция из межклеточного пространства в мышечные клетки сердца и сосуды через медленные кальциевые каналы L-типа. Снижая концентрацию ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры сосудов, они расширяют коронарные артерии, периферические артерии и артериолы, оказывают выраженное сосудорасширяющее действие.

Применение комбинированной терапии заметно возросло в течение последних нескольких лет, что нашло отражение в Европейских рекомендациях ЕОК–ЕОГ (2003 г.), JNC VII и втором пересмотре рекомендаций комитета экспертов ВНОК (2004 г.). Комбинированная антигипертензивная терапия внесена в алгоритм лечения пациентов с АГ I степени, а при АГ II степени рекомендуется в большинстве случаев.

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, (2004 г.) выбор комбинированной терапии или монотерапии зависит от уровня АД, поражения органов мишеней, факторов риска сердечно - сосудистых осложнений (ССО). Монотерапию начинают с низких доз, так же, как и комбинированную терапию.

Если целевое АД не достигается посредством монотерапии, то дозу препарата увеличивают либо назначают другой препарат в низкой дозе. В случае неэффективности комбинированной терапии переходят к назначению препаратов, входивших в состав использовавшейся комбинации, в полной дозе или добавляют третий препарат в низкой дозировке. Если и эта терапия не приводит к достижению целевых уровней АД, то назначается комбинация 2–3 препаратов в обычных эффективных дозах. До сих пор остается открытым вопрос, каким пациентам комбинированную терапию можно назначать уже на первом этапе лечения.

Выводы:

- Комбинированная терапия Амлипином эффективна при терапии больных с АГ старшего возраста.
- Комбинированная терапия в течение 8 недель способствовала более достоверному снижению уровня АД.
- На фоне комбинированной терапии наблюдается более заметное снижение размеров МЖП и ЗСЛЖ.
- Комбинированная терапия способствовала улучшению липидного спектра крови, у лиц старшего возраста, страдающих АГ.

Литература:

1. *Women with diabetes: quality of health care, 2004-2005.* Доступно на <http://ahrq.hhs.gov>.
2. *Rosamond W, Flegal K, Furie K et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117 (4): 25–146.*
3. *Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. Hypertension 2005; 46: 280–6.*
4. *Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения российской федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50.*
5. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Склизкова Л.А., Моисеев В.С. Лечение и обследование пожилых больных с артериальной гипертонией: представления врачей и реальная практика (по данным Российской научно-практической программы АРГУС). Артериал. гипертен. 2002; 8 (5): 165–8.*