

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Алёхина Ольга Дмитриевна

доцент, канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики института дополнительного профессионального образования Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, РФ, г. Воронеж

E-mail: alekhina@vmail.ru

Чеснокова Ирина Владимировна

доцент, д-р мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики института дополнительного профессионального образования Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, РФ, г. Воронеж

E-mail: ch_ir_vlad@mail.ru

Павлидина Елена Дмитриевна

врач БУЗ Воронежской области Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1, РФ, г. Воронеж

SOME ASPECTS OF TARGET ORGANS REMODELLING IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE AGAINST THE COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Olga Alekhina

candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Joint Practice Chair, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Russia, Voronezh

Irina Chesnokova

candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Joint Practice Chair, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Russia, Voronezh

Elena Pavlidina

doctor of State-Financed Health Service Institution City Clinical Hospital of Emergency Medical Services № 1, Russia, Voronezh

АННОТАЦИЯ

С целью улучшения состояния органов мишеней при артериальной гипертензии изучены изменения их ремоделирования у 63 больных гипертонической болезнью на фоне двух вариантов трёхкомпонентной антигипертензивной терапии в течение 3 месяцев. Показан одинаковый гипотензивный эффект обеих вариантов терапии. Обнаружены преимущества терапевтической комбинации, включавшей лерканидипин: повышение клиренса креатинина, снижение индексированной массы миокарда левого желудочка, лодыжечно-плечевого индекса.

ABSTRACT

In order to improve the condition of target organs in arterial hypertension, changes of their remodeling are under study in 63 patients with hypertensive disease against two variants of three-component antihypertensive therapy during 3 months. The same hypotensive effect of both therapy variants is shown. Benefits of therapeutic combinations including lercanidipine are identified: increasing of creatinine clearance, reducing the indexed left ventricular mass, ankle-brachial index.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; ремоделирование органов мишеней; комбинированная антигипертензивная терапия; целевое артериальное давление; лерканидипин.

Keywords: hypertensive disease; target organs remodeling; combined antihypertensive therapy; specific arterial tension; lercanidipine.

В настоящее время важной задачей в лечении гипертонической болезни является достижение целевого уровня артериального давления (АД) с одновременным улучшением состояния органов мишеней. Несмотря на то, что в арсенале врача имеется большой выбор эффективных лекарственных препаратов, АД часто остаётся неадекватным, что приводит к прогрессированию ремоделирования органов мишеней. Для улучшения ситуации используются двух-, трёх- и четырёхкомпонентные комбинации, однако выбор комбинации, позволяющей не только адекватно контролировать АД, но и обеспечивать блокаду или регресс ремоделирования сердца, почек и сосудов, остаётся не простой задачей.

Цель исследования — изучение возможности улучшения показателей АД и состояния ремоделированных органов мишеней у больных гипертонической болезнью с помощью комбинированной антигипертензивной терапии.

Методы исследования. В исследование вошли 63 пациента в возрасте от 45 до 65 лет, страдающие гипертонической болезнью 2 стадии. Критерием включения в исследование явилось отсутствие целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.) клинического АД на фоне проводимой комбинированной

антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокатором рецепторов 1-го типа ангиотензина II (БРА) в сочетании с тиазидным диуретиком в полных терапевтических дозах в течение более двух месяцев.

Критерии исключения составили отсутствие письменного информированного согласия пациента; симптоматические артериальные гипертензии (АГ); инфаркт миокарда в анамнезе; стабильная стенокардия напряжения 3—4 ФК; хроническая сердечная недостаточность 3—4 ФК по NYHA; нарушения ритма и проводимости сердца, нуждающиеся в динамическом наблюдении и медикаментозной коррекции; перенесенное в предшествующие 6 месяцев острое нарушение мозгового кровообращения; а также тяжёлые сопутствующие заболевания других органов и систем.

В результате рандомизации, проведенной методом конвертов, были сформированы две группы пациентов. В первой группе пациентов к проводившейся терапии добавлялся длительно действующий антагонист кальция 3-го поколения — лерканидипин в дозе 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам 2 группы в лечение был добавлен высоко селективный β_1 -адреноблокатор — бисопролол в дозе 5 мг 1 раз в сутки.

Основные характеристики исследуемых пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика исследуемых пациентов

Параметры	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=31)
Средний возраст, годы (M±m)	52,5 ± 5,4	51,6 ± 6,7
Длительность АГ, годы (M±m)	7,5±2,7	8,1±3,5
Мужчины, количество, n (%)	12 (37,5)	10 (32,26)
Женщины, количество, n (%)	20 (62,5)	21 (67,74)
ИМТ, кг / м ² (M±m)	26,44±3,34	27,05±2,95
САД, мм рт. ст. (M±m)	162±5,5	160±5,8
ДАД, мм рт. ст. (M±m)	105±4,5	102±3,7
ПАД, мм рт. ст. (M±m)	57±4,5	58±5,2
Табакокурение, n (%)	13 (40,6)	13 (41,9)
Семейный анамнез по АГ, n (%)	16 (50)	15 (48,4)
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (15,6)	4 (12,9)
Наличие ИБС, n (%)	3 (9,4)	4 (12,9)
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (6,2)	1 (3,2)

ХСН 1 ФК по NYHA, n (%)	7 (21,88)	6 (19,35)
ХСН 2 ФК по NYHA, n (%)	2 (6,2)	2 (6,4)
Клиренс креатинина, мл/мин	49,55± 7,75	46,14± 6,87
ЛПИ (M±m)	0,79±0,03	0,81±0,04
СДЛА, мм Hg (M±m)	17,67±0,32	17,25±0,55
ТЗСд, мм (M±m)	12,2±0,1	11,0±0,9
ИММ, г/м ² (M±m)	121,51±0,94	120,63±1,82
ФВ, % (M±m)	56,53±0,93	57,50±1,04
Е/А (M±m)	0,95±0,058	0,97±0,045
ФПН, % (M±m)	37,59±0,88	36,05±0,99

Примечание. Для всех показателей $p > 0,05$;

ДАД — диастолическое артериальное давление;

ИМТ — индекс массы тела;

САД — систолическое артериальное давление;

ПАД — пульсовое артериальное давление;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;

СД — сахарный диабет;

ХСН — хроническая сердечная недостаточность;

ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс;

СДЛА — среднее давление в лёгочной артерии;

ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу;

ИММ — индексированная масса миокарда левого желудочка;

ФВ — фракция выброса;

Е/А — отношение фазы пассивного наполнения левого желудочка к фазе систолы предсердия;

ФПН — фаза предсердного наполнения левого желудочка.

Пациентам обеих групп проводились стандартные физикальное и лабораторное обследование, включавшее определение показателей глюкозы, липидного спектра крови, билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, креатинина, общего белка, мочевой кислоты. По формуле Кокрофта-Гаулта рассчитывался клиренс креатинина. Перечисленные биохимические показатели крови исследовались до начала терапии и через 3 месяца лечения. Морфофункциональные характеристики камер сердца изучались с помощью эхокардиографии. Оценка основных показателей АД включала измерение АД на каждом визите пациента: 1 раз в неделю в течение первого месяца, 2 раза в месяц в течение следующих 2 месяцев. Контроль АД проводился врачом-исследователем на каждом визите трижды в положении больного сидя после пятиминутного отдыха с помощью автоматического

осциллометрического тонометра Omron HEM-7051-RU (OMRON Helthcare, Киото, Япония). Для адекватной оценки гипотензивного действия выбранной схемы комбинированной терапии измерение АД проводилось в одно и то же время, до приёма лекарственных препаратов в утренние часы. На тех же визитах определялся ЛПИ. Суточное мониторирование АД выполнялось до включения пациентов в исследование и через 3 месяца лечения.

Для статистической обработки данных использовали статистический пакет STANISTICA v.6. Проводился анализ достоверности различий изучавшихся показателей в исследуемых группах с помощью параметрического t-критерия и непараметрического количественного критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Характеристики исследуемых пациентов, представленные в таблице 1, свидетельствуют об отсутствии существенных различий между сравниваемыми группами больных, в том числе одинаковыми оказались параметры, способные повлиять на эффективность проводимой терапии (табакокурение, наследственность по АГ, сопутствующие заболевания). По результатам лабораторных показателей между группами сравнения статистически достоверных различий также не было.

Обращает внимание факт наличия у пациентов поражения органов мишеней: сердца, почек, сосудов, — о чём свидетельствуют увеличение ИММ левого желудочка, снижение клиренса креатинина и ЛПИ. Выявленному ремоделированию органов мишеней, по-видимому, способствовали длительный анамнез гипертонической болезни и отсутствие адекватного контроля уровня АД.

Анализ показателей АД, проведенный через 4 недели лечения и проспективного наблюдения в течение последующих 2 месяцев, продемонстрировал одинаковую эффективность обоих вариантов комбинированной антигипертензивной терапии. Так, уже к концу 4-й недели целевые показатели АД были получены у 87,5 % и 87,1 % пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. После увеличения доз препаратов у пациентов, не

достигших целевых цифр АД, к концу 6-й недели целевые уровни АД были получены у всех больных и сохранялись на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдения. Выявленные к концу 12-й недели изменения показателей ремоделирования органов мишеней представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Некоторые показатели ремоделирования органов мишеней через 3 месяца комбинированной антигипертензивной терапии

Параметры	1-я группа (n=32) M±m	2-я группа (n=31) M±m
Клиренс креатинина, мл/мин	62,75± 5,7 *	49,14± 4,9
ЛПИ	0,95±0,04*	0,86±0,03
СДЛА, мм Hg	9,75±0,32*	16,25±0,45
ТЗСд, мм	11,1±0,3	12,0±0,4
ИММ, г/м ²	115,57±2,55*	121,75±1,95
ФВ, %	59,75±1,55	59,50±2,54
Е/А	0,97±0,062	0,98±0,054
ФПН, %	35,59±2,45	34,05±2,85

*Примечание. Показатели, отмеченные символом * — достоверно отличаются от показателей 2-ой группы (p<0,05)*

Приведенные в таблице 2 данные показывают одинаковую направленность в динамике ремоделирования органов мишеней на фоне достижения целевых показателей АД у пациентов обеих групп. Однако на фоне комбинированной терапии, включавшей лерканидипин, наблюдались достоверно более выраженные изменения 4 показателей: ИММ, СДЛА, клиренса креатинина и ЛПИ, — которые уже через 3 месяца достигли нормальных величин. Объяснением выявленного факта могут служить результаты исследований [1; 2], показавшие, что лерканидипин расширяет почечные афферентные и эфферентные артериолы. Это приводит к увеличению гломерулярного кровотока и, следовательно, фильтрации, что является выгодным для пациентов с лёгкой и умеренной почечной недостаточностью. Результаты исследования ZAFRA [3] также продемонстрировали нефропротективный эффект лерканидипина, заключавшийся в снижении протеинурии при назначении в комбинации с ИАПФ и БРА. Обнаруженное повышение ЛПИ объясняется непосредственным вазодилатирующим действием на периферические артерии антагонистов кальция третьего поколения, к которым относится лерканидипин.

Положительное влияние лерканидипина на состояние периферических сосудов ранее отмечалось и в экспериментальных исследованиях [4].

Сравнительная оценка частоты побочных эффектов в сравниваемых группах не показала значимых различий между группами сравнения. Побочные эффекты были незначительно выраженными и не потребовали отмены препаратов.

Проведенное исследование позволило сделать следующие **выводы**:

1. Трёхкомпонентные схемы комбинированной антигипертензивной терапии (ИАПФ / БРА + диуретик + лерканидипин) и ИАПФ / БРА + диуретик + бисопролол) позволяют в равной степени эффективно контролировать показатели АД.

2. Добавление лерканидипина к комбинированной терапии (ИАПФ/БРА + диуретик) гипертонической болезни позволяет улучшить показатели клиренса креатинина, ЛПИ, СДЛА и ИММ.

3. Показаниями к использованию трёхкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии с включением лерканидипина могут быть повышенное СДЛА, сниженные клиренс креатинина и ЛПИ, нередко встречающиеся у пациентов с сочетанной патологией

Список литературы:

1. Effects of dighydropyridini-type Ca^{2+} antagonists on the renal arterial tree in spontaneously hypertensive rats / Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. — 2002. — Vol. 39. — P. 39—48.
2. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. / Sabbatini M., Leonardi A., Testa R. [et al.] // Hypertension. — 2000. — Vol. 35. — P. 775—779.
3. Lercanidipine in patients with chronic renal failure / Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. [et al.] // The ZAFRA Study. — Renal Failure. — 2005. — Vol. 1. — P. 73—80.

4. Regional vasodilating effect of lercanidipin in dogs/Sironi G., Colombo D., Greto L. [et al.] // ISCR XVI world congress. 1998. — P. 275—276.