

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008:615.22

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Э.А. Сорокина, Л.Ю. Королева, В.П. Носов,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Сорокина Элина Александровна – e-mail: elinaab@rambler.ru

Оценивалось влияние терапии в течение 1 года препаратами амлодипин (А), бисопролол (Б) и периндоприл (П) на параметры суточного мониторирования артериального давления (АД), эхокардиографии, показатели уровня NT-proBNP. Обследовано 90 пациентов (44 мужчины и 46 женщин), в возрасте от 52 до 59 лет, средний возраст составлял 55 [54; 56] лет. У 98,8% обследованных больных артериальной гипертензией (АГ) определялись лабораторные признаки наличия ХСН. А, Б, и П обладают достоверным антигипертензивным эффектом. Среди анализированных трех препаратов максимальным нормализующим влиянием на уровень NT-proBNP у больных неосложненной АГ обладал П, а минимальным – А.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, амлодипин, бисопролол, периндоприл.

The Parameters of arterial blood pressure, of the echocardiography, indicators of NT-proBNP level before and after one year treatment with amlodipine, bisoprolol and perindopril were estimated. During the research we studied the patients (90 persons (44 men and 46 women) 55[54;56] years old) with uncomplicated arterial hypertension and heart failure. Amlodipine, bisoprolol and perindopril showed good antihypertensive effect. Perindopril more than bisoprolol and amlodipin attains the significant influence on the NT-proBNP level.

Key words: arterial hypertension, heart failure, amlodipine, bisoprolol, perindopril.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих проблем здравоохранения в связи с неуклонным ростом распространенности и увеличением социально-экономических затрат, обусловленных ранней инвалидизацией больных, снижением продолжительности жизни [1, 2, 3]. Так, по результатам Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА–ХСН (2003) распространенность данной патологии составила от 2,3 до 11,7% населения. При этом артериальная гипертензия (АГ) занимает одно из ведущих мест среди причин формирования ХСН: от 53% в странах Европы (Euro Heart Survey HF Study, 2001) до 78–88% в России (ЭПОХА–ХСН, 2003), наблюдаясь в большей степени у женщин (59%), с более высоким уровнем смертности у мужчин (пятилетняя выживаемость составляет 24% против 31% у женщин) [4]. Ведущей формой ХСН у больных АГ является диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) при сохраненной сократительной спо-

собности сердца. К ранним маркерам формирования ХСН, вне зависимости от ее причины и патофизиологического типа, относится семейство натрийуретических пептидов – физиологических антагонистов ангиотензина II, включая мозговую натрийуретический пептид (BNP) (натрийуретический пептид В-типа) и его аминоконцевой фрагмент NT-proBNP, вырабатываемый миокардом желудочков сердца в ответ на растяжение их стенок и увеличение конечно-диастолического давления в ЛЖ [5]. Ранее было показано, что повышение уровня BNP и NT-proBNP может служить надежным маркером диастолической сердечной недостаточности в условиях АГ [6]. Отмечено, что увеличение содержания BNP в крови сопровождается ДД ЛЖ на фоне формирования и прогрессирования его гипертрофии [7], в особенности по концентрическому типу [8]. Повышению NT-proBNP отводится роль независимого предиктора смертности как в целом в популяции [9], так и у больных АГ без клиники ХСН, в частности [10].

До настоящего времени остается малоизученным и пророческим вопросом о взаимосвязи повышения NT-proBNP с нарушением диастолической функции ЛЖ и доклиническими проявлениями ХСН у больных эссенциальной АГ, а также о влиянии длительной терапии различными классами антигипертензивных препаратов на его уровень. Большинство работ, касающихся воздействия основных классов антигипертензивных препаратов на биохимические маркеры ХСН, ограничиваются либо 2 неделями монотерапии [11], 6 месяцами комбинированной терапии [12], монотерапией нифедипином замедленного высвобождения в течение 1 года или периндоприлом применительно к натрийуретическому пептиду А типа [13]. Исключением являлся анализ долгосрочного воздействия ателолола, с одной стороны, и лозартана (LIFE) [14] или амлодипина (ASCOT-BPLA) [15] – с другой, на натрийуретические пептиды, включая NT-proBNP, у больных АГ.

Цель исследования: оценить антигипертензивный эффект амлодипина (А), бисопролола (Б) и периндоприла (П) и их влияние на параметры диастолической функции ЛЖ и уровень NT-pro-BNP плазмы крови в условиях доклинической ХСН у больных с неосложненной артериальной гипертензией 1–2-й степени.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базах ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко» и ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр». Всего обследовано 90 больных АГ с I ФК ХСН (44 мужчины и 46 женщин), в возрасте от 52 до 59 лет, средний возраст составил 55 [54; 56] лет. Длительность АГ насчитывала 4,2 [3,9; 4,7] лет. Диагноз АГ был поставлен согласно рекомендациям ВНОК (2010) [16]. Функциональный класс ХСН ставился на основании Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2010) [2]. Критериями включения в исследование были: возраст пациентов от 45 до 56 лет; наличие неосложненной эссенциальной АГ 1–2-й степени; наличие синусового ритма; отсутствие постоянного приема любой группы антигипертензивных препаратов.

Критериями исключения были: ХСН II–IV ФК; систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ<50%); гемодинамически значимое поражение клапанного аппарата сердца (митральная и/или трикуспидальная регургитация III–IV степени и т.д.); АГ 3-й степени; сопутствующая ИБС; нарушения ритма; нарушения мозгового кровообращения; заболевания сосудов нижних конечностей или патология опорно-двигательного аппарата, которая не позволяла выполнить тест 6-минутной ходьбы; сахарный диабет; гипотиреоз и тиреотоксикоз; ожирение II–III степени; анемия; хронические бронхолегочные заболевания; болезни печени; болезни почек; онкологические заболевания; обострение хронических воспалительных заболеваний.

Все обследованные были разделены на три группы. Группа I включала 30 человек (15 мужчин и 15 женщин), которые на фоне стандартной диеты получали однократно утром А (Норваск, фармацевтическая группа Pfizer, 5 мг/сутки). Группа II состояла из 30 человек (12 мужчин и 18 женщин) и получала Б (Конкор, фармацевтическая группа Nuscamed, 5 мг/сутки). Группа III включала 30 пациентов (17 мужчин и 13 женщин), получающих П (Престариум А, фармацевтическая группа Servier, 5 мг/сутки). На 30-е сутки при недоста-

точном снижении АД добавлялся индапамид (Арифон, фармацевтическая группа Servier, 2,5 мг/сутки). Характеристика пациентов всех групп представлена в таблице 1.

На начальном этапе исследования проводилось общеклиническое обследование пациентов, включающее: сбор жалоб, анамнеза заболевания, исследование объективного статуса, антропометрических данных (расчет ИМТ, кг/м²), измерение АД по общепринятой методике [16]; стандартные лабораторные и инструментальные методики (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови на содержание глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз; ЭКГ и т. д.). По результатам общеклинического обследования пациенты анализировались на предмет соответствия критериям отбора. При условии отсутствия критериев исключения из исследования все пациенты подвергались специальному обследованию.

Для объективизации и более точного определения ФК ХСН нами использовались шкала оценки клинического состояния – ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (2000) и тест с определением дистанции 6-минутной ходьбы [17].

Всем больным проводилось суточное мониторирование артериального давления с помощью портативного автоматического монитора «BPLab», ООО «Петр Телегин» (г. Н. Новгород, Россия). Измерения АД проводились в автоматическом режиме с интервалом 15 минут в дневные и 30 минут в ночные часы. В течение всего периода мониторирования (22–24 часа) обследуемые заполняли дневник, в котором отражали уровни физической и эмоциональной активности, продолжительность и качество ночного сна, курение, изменения самочувствия. Исследование считалось проведенным, если число успешных измерений составило не менее 85% из всех измерений АД в течение суток.

Также всем больным была выполнена эходоплерокардиография (Эхо-ДКГ) трансмитрального и транстрикуспидального диастолических потоков на аппарате «ALOKA-SSD-4000 ProSound» (Япония) ультразвуковым датчиком 3,5 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ позициях с определением толщины стенок ЛЖ в диастолу: толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖд) и межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в мм. Диастолическая функция левого желудочка анализировалась при исследовании трансмитрального потока с определением следующих показателей: E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; A – максимальная скорость позднего диастолического наполнения; E/A – их соотношение; DTe – время замедления раннего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления. Наличие диастолической дисфункции определяли в соответствии с критериями, предложенными European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998) [18].

Всем пациентам было проведено исследование уровня NT-proBNP в плазме крови (тест-система «ELECSYS® NT-proBNP», F. Hoffman-La Roche Ltd., Швейцария) (до лечения и через 12 месяцев терапии). Согласно рекомендации производителя, за нормальный уровень NT-proBNP принимались значения, не превышающие 125 пг/мл у мужчин и 150 пг/мл у женщин.

Все группы пациентов были сопоставимы по исходному уровню САД и ДАД, возрасту, длительности АГ, баллам шкалы ШОКС, результатами теста 6-минутной ходьбы.

Распределение пациентов с эссенциальной АГ по степени повышения АД достоверно не различалось между группами и представлено в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1.
Характеристика пациентов, включенных в исследование (Me[25p;75p])

Показатель	Группа I (амлодипин), n=30	Группа II (бисопролол), n=30	Группа III (периндоприл), n=30	P 1-3	P 2-3	P 1-2
Возраст, годы	55 [54;56]	54[54;55]	54[53;56]	0,17	0,79	0,07
Пол: мужчины/женщины, человек (%)	15/15 (50/50)	Дес-18 (40/60)	17/13 (57/43)	0,6	0,99	0,99
ИМТ, кг/м ²	25,5[25;26]	26[25;30]	29[28;30]	0,0001	0,12	0,0001
Длительность АГ, годы	4,4[3,8;5,1]	4,4[4,0;4,8]	4,3[4,3;4,7]	0,31	0,19	0,39
САД, мм рт. ст.	154,5[154;157]	155[154;158]	155,5[153;159]	0,99	0,99	0,61
ДАД, мм рт. ст.	95[92;96]	94[93;95]	95[92;95]	0,06	0,3	0,08
ЧСС, уд./мин.	68[66;70]	80[78;80]	68[66;70]	0,002	0,001	0,001
ШОКС, баллы	0[0;1]	0[0;1]	0[0;1]	0,31	0,64	0,81
Результаты теста 6-мин ходьбы, м	510,5[498;554]	500,5[487;513]	545[524;547]	0,06	0,06	0,12

ТАБЛИЦА 2.
Распределение пациентов с эссенциальной АГ по степени повышения АД в исследуемых группах

Степени АГ	Группа I (амлодипин), n=30 человек (%)	Группа II (бисопролол), n=30 человек (%)	Группа III (периндоприл), n=30 человек (%)
Степень 1	30 (100)	28 (93)	24 (80)
Степень 2	0	2 (7)	6 (20)
Степень 3	-	-	-

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях.

Продолжительность терапии у всех пациентов составила 12 месяцев. По окончании курса лечения всем больным проводились те же лабораторные и инструментальные исследования, что и в начале периода наблюдения.

Статистический анализ производился с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, или медианы и 25-го и 75-го процентилей (Me [25p;75p]). При обработке параметрических данных использовались парный и непарный t -критерии Стьюдента, а непараметрических – критерии Вилкоксона, Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. За величину уровня статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У 6 обследованных (6,6%) (1 пациент (1,1%) в группе I, 2 пациента (2,2%) в группе II и 3 пациента (3,3%) в группе III) отмечалась одышка при физической нагрузке, что соответствует 1 баллу ШОКС и, как следствие, I ФК ХСН.

По данным ЭхоДКГ у 100% пациентов всех групп наблюдалась ДД ЛЖ 1-го типа. Гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) определялась в 73,3% случаев (66 человек) (21 пациент в группе I, 22 пациента в группе II и 23 пациента – в III группе; 23,3%, 24,4% и 25,6% соответственно). В 98,8% случаев (89 человек – 29 (32,2%) обследованных в группе I, 30 (33,3%) человек в группе II и 30 человек (33,3%) в группе III) наблюдалось статистически значимое повышение уровня NT-проBNP крови вне зависимости от пола, что совпадает с данными. А.У. Костоевой (2009) [18].

На фоне регулярной терапии в течение 1 года целевой уровень АД был достигнут у 80 пациентов (89%) – 26 больных (86%), получающих А (средняя доза А составила 5 мг/сутки), 28 пациентов (93%), получающих Б (средняя доза Б составила 4,78 мг/сутки), и 26 человек (86%), получающих П (средняя доза П составила 5 мг/сутки).

На фоне лечения отмечалась полная ликвидация одышки как клинического проявления ХСН. Динамика показателей изменения среднесуточного АД, ЭхоДКГ, NT-проBNP на фоне 1 года антигипертензивной терапии представлена в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3.
Динамика показателей изменения среднесуточного АД, ЭхоДКГ, NT-проBNP на до лечения и через 12 месяцев терапии (Me[25p;75p])

Показатель	Группа I (амлодипин) n=30 человек		P	Группа II (бисопролол) n=30 человек		P	Группа III (периндоприл) n=30 человек		P
	До	после		до	после		до	После	
САД ₂₄ , мм рт. ст.	154,5 [154;157]	123,5 [120;125]	0,0002	155,5 [154;158]	124,5 [122;128]	0,0002	155,5 [153;159]	124 [120;125]	0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт. ст.	95 [92;96]	79 [77;81]	0,0002	94 [93;95]	80 [79;82]	0,0002	95 [92;95]	79 [77;81]	0,0001
ЧСС, уд./мин.	68 [66;70]	68 [66;70]	0,81	80 [78;80]	64 [63;66]	0,0002	68 [66;70]	68 [66;70]	0,81
Е/А, усл. ед.	0,68 [0,60;0,82]	0,68 [0,61;0,82]	0,0004	0,61 [0,56;0,68]	0,61 [0,75;0,86]	0,0002	0,69 [0,67;0,72]	1,03 [1,0;1,04]	0,0001
DTe, с	0,211 [0,203;0,215]	0,209 [0,201;0,215]	0,0004	0,215 [0,211;0,219]	0,214 [0,209;0,217]	0,0002	0,211 [0,209;0,213]	0,204 [0,202;0,206]	0,0001
IVRT, с	0,102 [0,099;0,102]	0,098 [0,095;0,098]	0,0004	0,101 [0,101;0,102]	0,097 [0,097;0,098]	0,0002	0,101 [0,101;0,102]	0,097 [0,097;0,098]	0,0001
ТМЖПд, мм	12 [11;12]	11 [11;12]	0,0006	12 [11;13]	11 [10;12]	0,0004	12 [12;12]	11 [11;11]	0,0001
NT-проBNP, пг/мл	153,1 [126,2;160,9]	149,7 [124;157]	0,05	158,9 [154,4;164,9]	124,3 [123,9;131,5]	0,0002	150,6 [146,1;154,1]	103,3 [101,3;109,7]	0,0001

Анализ данных свидетельствует, что все представленные группы антигипертензивных препаратов в равной мере достоверно снижают уровень среднесуточного АД ($p = 0,0002$). При этом терапия Б сопровождается статистически значимым уменьшением ЧСС ($p = 0,0002$). У всех групп пациентов отмечается уменьшение частоты ДД 1-го типа, вне зависимости от используемого препарата ($p = 0,78$). При этом, в случае приема П отмечается большая частота нормализации диастолической функции ЛЖ (Е/А возрастанаивляется до нормальных значений у 23 (76%) пациентов ($p = 0,0002$)). Регрессия гипертрофии МЖП отмечается преимущественно в случае применения А (13 больных) и П (23 пациента). Снижение секреции NT-проBNP наблюдается при регулярном лечении всеми вышеуказанными антигипертензивными препаратами. При этом снижение его уровня до целевых значений произошло у 8 пациентов (26%) – 6 женщин и 2 мужчины, получающих А, у 17 обследуемых (55%) – 4 мужчины и 13 женщин, получающих Б, и в максимальной степени – у 28 человек (93%) – 17 мужчин и 11 женщин соответственно в группе П ($p = 0,02$). Таким образом, ИАПФ подтвердили наиболее мощное нормализующее влияние на уровень секреции NT-проBNP в условиях АГ, что ранее было показано в работах А.С. Галявича (2006) и Э.Р. Валиуллиной (2007) на примере краткосрочной терапии спираприлом [26].

Выводы

У 98,8% обследованных пациентов определялись лабораторные признаки наличия доклинической ХСН. Длительная

регулярная терапия А, Б и П, обладая достоверным антигипертензивным и кардиопротективным эффектом, показала различное по своей выраженности нормализующее влияние на уровень секреции NT-proBNP у больных неосложненной АГ 1–2-й степени, максимальное у ингибитора АПФ П и минимальное у блокатора медленных кальциевых каналов III поколения А. Указанные данные свидетельствуют о благоприятном профилактическом влиянии длительной антигипертензивной терапии на возникновение и прогрессирование ХСН у пациентов с неосложненной АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации - данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная недостаточность. 2006. Т 7. № 1. С. 112-115.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010. Т.11. № 1 (57). С. 64-102.
3. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009. V.119. P.e391–e479.
4. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации - последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007. 6 (3). С. 1–6.
5. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид - современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2008. Т. 48. № 6. С. 62-69.
6. Костоева А.У., Мазур Н.А., Масенко В.П. и др. N-концевой промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2009. Т. 49. № 12. С. 33-38.
7. Di Stasio E., Russo A., Mettimano M. et al. NT-proBNP: a marker of preclinical cardiac damage in arterial hypertension. Clin. Chim. Acta. 2011.V. 412. № 11-12. P.1106-1111.
8. Костоева А.У. N-терминальный промозговой натрийуретический пептид и поражение сердца у больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.05. М., 2009. 20 с.
9. McKie P.M., Rodeheffer R.J., Cataliotti A., Martin F.L., Urban L.H. et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. Hypertension. 2006. V. 47. P. 874–880.
10. Garcia S., Akbar M.S., Ali S.S. et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide predicts mortality in patients with left ventricular hypertrophy. Int J Cardiol. 2010. V.143(3). P. 349-352.
11. Галявич А. С., Валиуллина Э.П. N-терминальный про-мозговой натрийуретический пептид у больных гипертонической болезнью и влияние на него антигипертензивных средств. Российский кардиологический журнал. 2006. № 5. С. 76-81.
12. Амирбегишвили И.М. Структурно-функциональное состояние миокарда и мозговой натрийуретический пептид у больных артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. М., 2008. 24 с.
13. Phillips R., Ardeljan M., Shimabukuro S. et al. Normalisation of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. JACC. 1991. V. 17. P. 1595-1602.
14. Olsen M.H., Wachtell K., Tuxen C., Fossum E., Bang L.E. et al. Opposite effects of losartan and atenolol on natriuretic peptides in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE substudy. J. Hypertens. 2005. V. 23. P. 1083–1090.
15. Uusimaa P., Peuhkurinen S., Ylitalo A. et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Natriuretic peptides and collagen biomarkers in patients with medical treatment for hypertension. Acta Cardiol. 2011. V. 66(1). P.21-27.
16. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010. № 3. 34 с.
17. Ingle L., Rigby A.S., Carroll S., Butterly R., King R.F. et al. Prognostic value of the 6 min walk test and self-perceived symptom severity in older patients with chronic heart failure. Eur. Heart J. 2007. 28 (5). P. 560-568.
18. European Study Group on Diastolic Heart Failure. European study group on diastolic heart failure working group report: how to diagnose diastolic heart failure. Eur. Heart J. 1998. 19. P. 990-1003.