

Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией

 О.А. Кисляк

Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. Наличие АГ способствует поражению органов-мишеней, прогрессированию атеросклеротического процесса в сосудах и развитию таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, заболевания периферических артерий и др. Распространенность артериальной гипертензии в разных возрастных группах высока, однако максимума она достигает в пожилом возрасте. По данным мониторинга за эпидемиологической ситуацией по АГ, проводимого в рамках целевой федеральной программы “Профилактика, диагностика и лечение АГ в России”, Россия является страной с наиболее высокой распространенностью АГ, у мужчин она составляет 36,9%, а у женщин — 42%. В возрасте до 50 лет распространенность АГ в среднем составляет 23%, а в возрасте старше 50 лет — 77%.

В структуре АГ у пожилых больных встречаются различные формы. Систолическое артериальное давление (САД) растет в течение всей жизни, диастолическое артериальное давление (ДАД) повышается только до возраста 50 лет, затем остается на приблизительно одном уровне, а после 60 лет начинает снижаться. Именно поэтому в данной возрастной группе наиболее

распространена изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), которая связана с повышением жесткости и уменьшением эластичности крупных артерий, но не с повышением периферического сосудистого сопротивления, характерным для людей молодого и среднего возраста. Практически во всех популяционных группах наблюдается связанное с возрастом увеличение жесткости крупных артерий. Это происходит за счет дезорганизации и деструкции эластических компонентов внутри артериальной стенки, что приводит к артериосклерозу. Тем не менее у пожилых больных диагностируется и систоло-диастолическая артериальная гипертензия (СДАГ), при этом в анамнезе, как правило, есть указания на то, что артериальная гипертензия у данного пациента возникла до наступления пожилого возраста. СДАГ может сопровождаться повышенной активностью ренина плазмы и в целом высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Длительное время опасение того, что снижение артериального давления (АД) у пожилых больных может повысить риск развития мозгового инсульта или инфаркта миокарда, сдерживало применение различных гипотензивных препаратов и не позволяло дать адекватную оценку эффективности их применения. В последнее время

мя многочисленные рандомизированные контролируемые клинические исследования антигипертензивных препаратов продемонстрировали способность гипотензивной терапии пожилых пациентов приводить к существенному снижению у них сердечно-сосудистого риска. Выбор антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов проводится с учетом формы АГ, сопутствующей патологии, гипотензивного и органопротективного эффекта препарата, спектра его побочных действий и т.д.

Существуют весомые основания считать, что препаратами первой линии для лечения АГ в пожилом возрасте являются тиазидные диуретики и дигидропиридиновые антагонисты кальция. В исследовании STOP-2 проводилось сравнение новых препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов) со старыми препаратами (тиазидными диуретиками и β -блокаторами) у пациентов пожилого возраста с АГ, никакого существенного различия между этими препаратами выявлено не было. Однако метаанализы показали, что β -блокаторы менее эффективны, чем тиазидные диуретики, у пациентов пожилого возраста, аналогичные данные были получены во многих исследованиях. Кроме того, результаты этих исследований позволяют считать, что многим пожилым больным (приблизительно 2/3) требуется комбинированная терапия для достижения целей лечения.

В связи с этим, а также с тем, что пациент пожилого возраста с АГ практически всегда относится к группе высокого и очень высокого риска в связи с наличием дополнительных факторов, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, в пожилом возрасте существует необходимость использования блокаторов РААС.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет центральную роль как в воз-

никновении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, таким как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и др. В связи с этим снижение АД путем блокады РААС является патогенетически оправданным и перспективным во всех возрастных группах. РААС представляет собой последовательный ряд гормональных превращений, отвечающих за контроль функции почек, артериального давления, баланс жидкости и электролитный баланс. Секретирующийся в юктагломерулярном аппарате в ответ на снижение почечного кровотока, ренин действует на ангиотензиноген, в результате чего образуется ангиотензин I, который в последующем превращается в ангиотензин II при участии АПФ. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, стимулирующим высвобождение альдостерона из коркового слоя надпочечников, которое в свою очередь приводит к задержке почками соли и жидкости. Таким образом, РААС обеспечивает контроль АД в ситуациях, когда почечный кровоток или объем крови существенно снижается, и находится в относительно стабильном состоянии у здоровых людей с нормальной степенью гидратации. Однако у многих пациентов с АГ наблюдается существенное повышение активности ренина в плазме, что свидетельствует о том, что РААС играет важную роль в повышении АД в этих случаях. У таких больных отмечается хороший эффект в отношении снижения АД на фоне блокады РААС ингибиторами АПФ (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина.

ИАПФ были первой группой препаратов, действующих непосредственно на РААС, которые были широко внедрены в клиническую практику. Длительный период их применения, многочисленные клинические исследования, большой опыт практи-

ческих врачей по их использованию привели к тому, что в настоящее время в России эти препараты используются чаще других антигипертензивных средств.

Ингибиторы АПФ снижают АД за счет блокады образования ангиотензина II и повышения уровня брадикинина. Эти препараты являются эффективными антигипертензивными агентами, несмотря на тот факт, что у большинства пациентов с эссенциальной гипертензией, в том числе пожилых больных, имеется нормальный или пониженный уровень ренина, что свидетельствует о том, что у них имеются и другие механизмы действия. Так как АПФ снижает уровень брадикинина — пептида, ответственного за вазодилатацию, — то ингибиторы АПФ могут влиять на вазодилатацию и путем повышения уровня брадикинина. В дополнение к прямому вазоконстрикторному действию ангиотензина II он повышает уровень пресинаптического высвобождения норадреналина, и поэтому ингибиторы АПФ снижают симпатическую активность. И наконец, так как брадикинин увеличивает синтез многих простагландинов с вазодилатирующими свойствами, ингибиторы АПФ повышают концентрацию в крови этих веществ, что ведет к последующей вазодилатации. Ингибиторы АПФ обладают достаточно высокой эффективностью при монотерапии. Хорошо известны и органопротективные свойства ИАПФ в отношении эндотелия сосудов, сердца, почек, а также их антиатеросклеротические эффекты. Убедительные данные получены в целом ряде исследований об улучшении прогноза и снижении ССЗ и смертности на фоне лечения ингибиторами АПФ.

У пациентов пожилого возраста применяются различные ИАПФ, при этом необходимо учитывать, что пациенты пожилого возраста — это особая группа пациентов, у которых наряду с АГ могут существовать функциональные нарушения различных органов и систем, прежде всего почек, и повышен риск кумуляции препаратов в ор-

ганизме, что может привести к нежелательным побочным эффектам, нередко выявляется ожирение и другие метаболические нарушения. Кроме того, следует учитывать тот факт, что многие пожилые пациенты могут принимать аспирин и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). В свете этих особенностей при выборе ИАПФ для лечения пожилых пациентов обоснованное внимание привлекает препарат лизиноприл. Этот препарат отличается рядом особенностей. Лизиноприл не метаболизируется в печени, может применяться у пациентов с различными поражениями печени. Он является единственным гидрофильным ингибитором АПФ, характеризуется низкой липофильностью, объем распределения исключает попадание препарата в жировую ткань, где отсутствует субстрат воздействия, что делает его препаратом выбора для лечения пациентов с ожирением. Препарат хорошо сочетается, как с аспирином, так и с НПВС. Эти данные подтверждены в целом ряде исследований, в частности в исследованиях TROPHY и GISSI-3. Хорошо известны и органопротективные свойства лизиноприла, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией и при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка (исследования EUCLID и SAMPLE). Последнее обстоятельство приобретает у пожилых больных особое значение, так как ГЛЖ занимает важное место среди поражений органов-мишеней у пациентов пожилого возраста.

В нашем исследовании мы изучали эффективность и безопасность применения лизиноприла (Диротона) в лечении пациентов пожилого возраста с АГ 1-й и 2-й степени.

Лизиноприл был назначен 22 больным АГ (7 больным ИСАГ и 15 больным СДАГ). Возраст больных колебался от 55 до 83 лет (в среднем $66,6 \pm 0,7$ лет), большинство имели различной степени выраженности

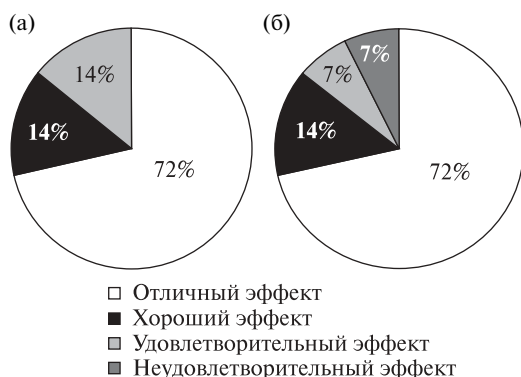


Рис. 1. Гипотензивный эффект лизиноприла у пожилых пациентов с ИСАГ (а) и СДАГ (б).

факторы риска ССЗ. Повторный визит проводился через 8 нед от начала лечения.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с использованием портативных регистраторов ТМ-2421 фирмы AND (Япония). Интервал между измерениями в дневное время составил 15 мин, в ночное — 30 мин. Рассчитывали следующие показатели: среднее САД, ДАД и пульсовое давление за сутки, день и ночь; “индекс времени” САД и ДАД (ИВСАД и ИВДАД) за сутки, день и ночь; вариабельность САД и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения или суточный индекс САД и ДАД; величину утреннего подъема САД и ДАД; скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Мониторирование ЭКГ проводили при помощи аппарата DELMAR Avionics (США) на протяжении 24 ч. Анализ ЭКГ осуществлялся по 1–3 модифицированным грудным отведениям (СМ-1, СМ-2, СМ-5). Анализировались частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений ритма и проводимости, наличие диспозиций сегмента ST. Оценивались следующие временные показатели вариабельности сердечного ритма (BCP): SDNN (мс) — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период; SDANN (мс) — стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полу-

ченных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации; SDNN index (мс) — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения; NN50 — количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи; pNN50 (%) — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN; TI — триангулярный индекс, оценка формы и параметров гистограммы распределения интервалов NN за исследуемый промежуток времени; RMSSD (мс) — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. За нормальные показатели BCP принимались данные J.T. Bigger et al. (1995) по временным характеристикам ритмограммы для здоровых лиц: SDNN — 141 ± 38 мс, SDANN — 127 ± 35 мс, SDNN index — 54 ± 15 мс, TI — 37 ± 15 , RMSSD — 27 ± 12 мс, pNN50 — $9 \pm 7\%$.

При лечении пациентов и с ИСАГ, и с СДАГ лизиноприлом был получен существенный гипотензивный эффект по данным СМАД (рис. 1). В обеих группах отличный гипотензивный эффект (нормализация АД $<130/80$ мм рт. ст. по среднесуточным показателям СМАД) наблюдался у 72% пациентов, хороший эффект (снижение среднесуточного АД на 10 мм рт. ст. и более) — у 14% пациентов, удовлетворительный (снижение среднесуточного АД на 5–9 мм рт. ст.) — у 14 и 7% пациентов соответственно. Только у 2 пациентов из группы СДАГ не удалось добиться снижения АД >4 мм рт. ст. Полученные данные свидетельствуют об эффективности лизиноприла даже при применении его в монотерапии у пожилых пациентов как с СДАГ, так и с ИСАГ.

Анализ динамики показателей САД на фоне лечения лизиноприлом показал, что данный препарат достоверно снижает САД за сутки (САДс) и САД в дневное время (САДд) как при ИСАГ, так и при СДАГ у пожилых больных, при СДАГ препарат до-

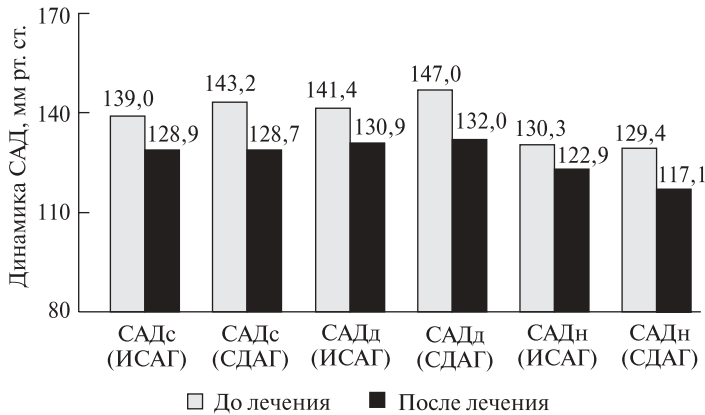


Рис. 2. Динамика САД у пациентов с ИСАГ и СДАГ на фоне лечения лизиноприлом.

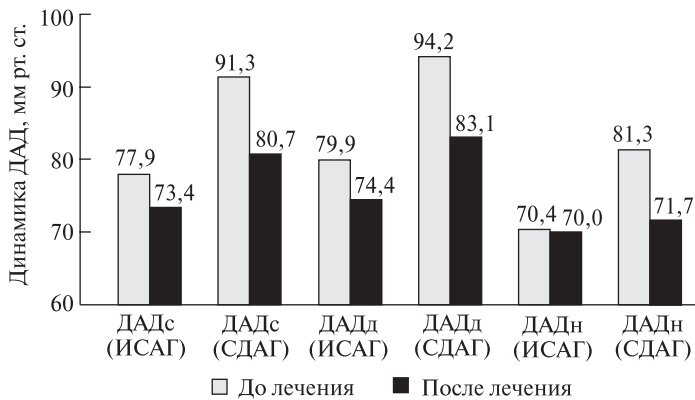


Рис. 3. Динамика ДАД у пациентов с ИСАГ и СДАГ на фоне лечения лизиноприлом.

стоверно снижает и САД в ночное время (САДн) (рис. 2). Снижение абсолютных показателей САД сопровождалось достоверным снижением нагрузки давлением по показателю ИВСАД при ИСАГ за сутки с 58 до 33,4%, а в дневное время с 50,3 до 20%. При СДАГ наблюдалась еще более существенная динамика ИВСАД: за сутки с 69,4 до 34,3%, в дневное время с 66,7 до 32,4%, а также в ночное время с 75,9 до 40,2%. Таким образом, удалось установить, что лизиноприл не только снижает абсолютные показатели САД при АГ у пожилых пациентов, но приводит к значительному уменьшению нагрузки давлением, что считается очень важным результатом лечения

в свете имеющихся данных о том, что именно нагрузка давлением оказывает решающее влияние на поражение органов-мишеней, в том числе гипертрофию миокарда левого желудочка, которая особенно часто встречается у пациентов с АГ пожилого возраста.

Анализ динамики показателей ДАД на фоне лечения лизиноприлом продемонстрировал известную избирательность действия данного препарата при нормальном и повышенном ДАД (рис. 3). Так, при ИСАГ терапия лизиноприлом не приводила к существенному снижению нормального ДАД за сутки (ДАДс) и в ночное время (ДАДн), а в дневное время ДАД (ДАДд), хотя и сни-

Динамика суточных временных параметров ВСР у пожилых пациентов с ИСАГ и СДАГ на фоне терапии лизиноприлом

Показатель	ИСАГ		СДАГ	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
SDNN, мс	116,2 ± 8,8	130,3 ± 13,4	122,3 ± 5,3	138,6 ± 6,3 p < 0,01
RMSSD, мс	18,0 ± 2,3	22,1 ± 2,4	21,4 ± 1,7	24,2 ± 1,2 p < 0,05
TI	30,9 ± 2,2	35,6 ± 3,5	33,5 ± 1,4	38,1 ± 1,9 p < 0,05
SDANN, мс	110,3 ± 9,4	120,3 ± 13,3	112,8 ± 6,1	127,3 ± 6,8 p < 0,01
pNN50, %	2,2 ± 1,2	3,8 ± 1,2	3,9 ± 1,0	4,9 ± 0,8 p < 0,05
SDNN index, мс	35,5 ± 3,4	43,1 ± 3,8 p < 0,05	43,2 ± 1,8	47,7 ± 2,1 p < 0,01

жалось достоверно, но незначительно. Другая картина наблюдалась при СДАГ. Терапия лизиноприлом вызывала значимое снижение повышенного ДАД во все периоды суток, что отразилось на показателях нагрузки давлением. ИВДАД за сутки уменьшился с 61,1 до 26,8%, в дневное время — с 64,9 до 30,9%, а в ночное время — с 53,1 до 19,5%. Таким образом, лизиноприл продемонстрировал высокую эффективность при СДАГ и безопасность при ИСАГ, так как оказалось, что его влияние на нормальное ДАД не значимо.

При анализе вариабельности сердечного ритма достоверных различий показателей ВСР при ИСАГ выявлено не было, кроме показателя SDNN index, хотя отмечалась явная тенденция к повышению всех параметров. Возможно, что влияние на эти данные оказало и малое число наблюдений в группе ИСАГ. Наиболее существенные изменения были обнаружены у пациентов с СДАГ, что мы связываем с более выраженным гипотензивным эффектом лизиноприла в данной группе больных (таблица), а также с тем, что в группе ИСАГ показатели ВСР исходно были более низкими. Произошло увеличение SDNN, TI, SDANN, SDNN index, RMSSD, pNN50, NN50. На-

правление изменений показателей ВСР свидетельствовало об уменьшении автономного дисбаланса при СДАГ при лечении ИАПФ, на что есть указания в работах и других авторов. Причем увеличение таких показателей ВСР, как RMSSD, pNN50, NN50, было связано со снижением ДАД, а SDNN, SDANN, TI, SDNN index — со снижением САД.

Заключение

Таким образом, мы пришли к заключению о том, что лечение пожилых больных артериальной гипертензией лизиноприлом высокоэффективно, как в группе пациентов с ИСАГ, так и в группе пациентов с СДАГ. Лечение пожилых пациентов с ИСАГ лизиноприлом не сопровождается увеличением гипотонической нагрузки, отсутствует влияние лизиноприла на нормальные значения ДАД, что в данном случае является положительной характеристикой этого препарата. Особенно эффективен лизиноприл при лечении пожилых пациентов с СДАГ. Его применение у таких больных приводит к существенному снижению, как САД, так и ДАД, а также всех показателей нагрузки давлением, что совершенно необходимо для контроля АД

у таких больных. Кроме того, нами обнаружено, что монотерапия лизиноприлом у пожилых больных с АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей ВСР.

Рекомендуемая литература

- Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ: от снижения артериального давления до профилактики осложнений и улучшения прогноза // Сердце. 2002. № 4. С. 192–194.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС: Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. М., 2002.
- Постникова С.Л. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике // Рус. мед. журн. 2004. № 12(7). С. 496–500.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Прил. С. 1–19.
- Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки variability ритма сердца // Сердце. 2001. № 2. С. 72–76.
- Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии // Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. М., 2005. С. 79–95.
- 2003 European Society of hypertension – European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003. V. 21. P. 1011–1053.
- Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction // Circulation. 1995. V. 7. P. 1936–1943.
- Stokes J., Kannel W., Wolf P. et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up // Hypertension. 1989. V. 13. Suppl. 1. P. 13–18.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 81610.