

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г.

Волгоградский государственный медицинский университет, МУЗ ГКБ № 3, Волгоград

Многочисленные исследования продемонстрировали прямую зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [1], которые продолжают оставаться основной причиной смертности населения России и большинства развитых стран Европы [2]. В Российской Федерации распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет в общей популяции приблизительно 40 %, а среди людей пожилого возраста превышает 60 % [3,4].

Ведущая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе гипертензии, определяет широкое назначение препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Антигипертензивная эффективность и положительное влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) этих препаратов изучены и оценены во многих многоцентровых исследованиях (CAPP, PRESERVE, LIVE, HOPE, ALLHAT и др.). Известны данные о применении их для профилактики развития и прогрессирования сердечной недостаточности и о метаболических их эффектах [5]. Накоплены сведения об антиишемическом действии препаратов. Однако в настоящее время остается открытым вопрос о влиянии иАПФ на функциональное состояние почек пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) без сопутствующего сахарного диабета. Особенно это является актуальным для больных ГБ пожилого возраста, у которых инволютивные изменения структуры старческой почки влекут за собой снижение функциональных возможностей органа. Известен ряд исследований посвященных эффекту воздействия иАПФ на вегетативную нервную систему (ВНС) [6,7,8,9], однако в литературе нам не встретилось работ по анализу влияния иАПФ длительного действия – напр., лизиноприла – на вариабельность ритма сердца у больных АГ пожилого возраста.

Качество жизни (КЖ) является общепризнанным критерием долговременной эффективности антигипертензивной терапии. Оценка динамики параметров качества жизни на фоне лечения является важным аспектом терапевтической тактики в отношении пациентов пожилого возраста, у которых отмечается снижение когнитивных функций и социальной адап-

тации не только в силу наличия заболевания, но и в результате возрастных изменений [10].

Целью нашего исследования была комплексная оценка динамики показателей суточного мониторирования артериального давления, структурно-функциональных параметров сердца, функции почек, вегетативного статуса, углеводного, жирового и пуринового обмена веществ, уровня электролитов крови, а также когнитивно-мнестической функции и качества жизни в процессе 12-недельной монотерапии лизиноприлом пожилых больных с АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных в возрасте от 60 до 74 лет с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III-IV ФК, постоянной формой мерцательной аритмии, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до исследования, пороками сердца, сердечной недостаточностью III-IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью лизиноприла в анамнезе.

Всем больным за 5 суток до исследования отменялись гипотензивные препараты (диуретики – за 7 суток). Препарат Даприл (ПРО.МЕД.ЦС Прага, Чехия) назначался больным утром однократно, начальная суточная доза в среднем составила $11,6 \pm 1,1$ мг, конечная – $19,1 \pm 2,3$ мг; период наблюдения – через 4 и 12 недель терапии.

Пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) при помощи аппарата АВРМ-04 фирмы «Meditech» (Венгрия) с осциллометрической регистрацией АД. Анализировались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки, день и ночь, показатели вариабельности систолического и диастоличес-

кого АД (ВСАД, ВДАД), индексы времени и площади систолического и диастолического АД (ИВСАД и ИВДАД, ИПСАД и ИПДАД), суточный индекс (СИ), пульсовое АД (ПАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), а также величина и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (ВУПСАД и ВУПДАД, СУПСАД и СУПДАД). На основании величины суточного индекса больных подразделяли на следующие группы: *dippers* – лица с нормальной (оптимальной) степенью ночного снижения АД – СИ > 10 % и < 20 %; *non-dippers* – лица с недостаточной степенью ночного снижения АД – СИ > 0 и < 10 %; *over-dippers* – лица с повышенной степенью ночного снижения АД – СИ > 20 %; *night-reakers* – лица с устойчивым повышением ночного АД – СИ < 0.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили по общепризнанной методике на аппарате «VOLUSON 530-D» (США). Оценивали конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), размеры левого предсердия. По формуле R. V. Devereux вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ). Для заключения о диастолической функции ЛЖ определяли максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Пик E, м/с), максимальную скорость предсердного диастолического наполнения (Пик A, м/с), их отношение E/A. Рассчитывались значимые показатели центральной гемодинамики: ударный индекс (УИ, мл/м²), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), минутный объем кровообращения (МОК, л/мин), фракция выброса левого желудочка (ФВ, %), удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС) определялось по формуле – $Ad_{cp} \cdot Stela \cdot 80 / (МОК / 100)$, дин/с/см⁵.

Функциональное состояние почек оценивалось по уровню креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе Реберга-Тареева, путем определения почечного функционального резерва (ФПР) и микроальбуминурии (МАУ).

Вариабельность ритма сердца исследовалась при записи коротких 5-минутных участков ЭКГ (аппаратно-программный комплекс «Варикард-1.0», Россия) утром в состоянии покоя и при проведении активной 5-минутной ортостатической пробы.

Уровни холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, глюкозы, калия и натрия в крови определялись в начале и в конце 12-недельного курса терапии.

Оценка качества жизни производилась при помощи опросника MOS SF-36. Параметры когнитивно-мнестической функции оценивались с использованием краткой шкалы исследования психического

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Число больных	30
Мужчины/женщины	5/25
Средний возраст, лет	68,1 ± 0,9
Давность АГ, лет	17,8 ± 1,7
Изолированная систолическая АГ	14 человек (47 %)
Систола-диастолическая АГ	16 человек (53 %)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/ м ²	30,1 ± 0,9
ИМТ > 25 кг/ м ²	26 человек (87 %)
Стенокардия напряжения I-II ФК	12 человек (40 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 человек (10 %)
Наличие экстрасистолии	18 человек (60 %)
Сердечная недостаточность I ФК (по NYHA)	14 человек (47 %)
Сердечная недостаточность II ФК (по NYHA)	16 человек (53 %)

Таблица 2

Влияние даприла на показатели СМАД у пожилых больных с АГ

Показатели	Исходно	Через 3 месяца лечения	Δ%
САД сут.	142,2 ± 1,9	130,5 ± 2,9	- 8,27*
ДАД сут.	78,4 ± 1,3	72,3 ± 1,9	- 7,76*
САД день	144 ± 2,2	132,7 ± 3,4	- 7,81*
ДАД день	81,6 ± 1,5	75,2 ± 2,2	- 7,79*
САД ночь	139,8 ± 2,8	125,8 ± 2,4	- 10,01*
ДАД ночь	73,4 ± 1,6	66,6 ± 1,6	- 9,16*
ВСАД сутки	16,8 ± 0,9	16,7 ± 0,9	- 0,71
ВДАД сутки	12,3 ± 0,5	11,8 ± 0,6	- 4,22
ВСАД день	15,6 ± 0,8	15,8 ± 0,9	0,77
ВДАД день	11,9 ± 0,6	11,1 ± 0,6	- 6,4
ВСАД ночь	14,4 ± 1,2	13 ± 0,9	- 9,47
ВДАД ночь	9,0 ± 0,5	8,7 ± 0,4	- 3,54
ИВСАД сутки	70 ± 4,0	47,8 ± 5,8	-31,81 *
ИВДАД сутки	42,5 ± 4,6	25,8 ± 4,5	- 39,36 *
ИВСАД день	63,4 ± 5,2	41,9 ± 6,2	- 33,92 *
ИВДАД день	35,6 ± 5,1	23,4 ± 4,9	- 34,23
ИВСАД ночь	81,8 ± 3,7	57,1 ± 5,8	- 30,21*
ИВДАД ночь	55,2 ± 6,1	30,2 ± 5,4	- 45,4 *
ИПСАД сутки	360,3 ± 40,1	206,2 ± 37,2	- 42,78 *
ИПДАД сутки	103,2 ± 16,1	55,2 ± 12,1	- 46,49 *
ИПСАД день	284,2 ± 39,8	181,7 ± 42,2	- 36,07
ИПДАД день	81,9 ± 17,1	48,9 ± 13,1	- 40,28
ИПСАД ночь	397,0 ± 51,6	198 ± 36,2	- 50,13 *
ИПДАД ночь	109,5 ± 19,1	56,2 ± 15,3	- 48,72 *
ЧСС сутки	68,3 ± 1,2	69,5 ± 1,4	2,11
ЧСС день	72,7 ± 1,4	73,7 ± 1,5	1,38
ЧСС ночь	61,3 ± 1,3	61,1 ± 1,6	- 0,39
ПАД сутки	63,7 ± 1,9	58,1 ± 2,1	-8,79*
ПАД день	62,4 ± 1,9	58,0 ± 2,2	-7,06
ПАД ночь	66,6 ± 2,3	59,3 ± 2,0	-10,98*
ВУП САД	50,3 ± 3,1	49,8 ± 3,8	- 0,95
ВУП ДАД	40,0 ± 2,8	36,7 ± 1,9	-7,87
СУП САД	29,6 ± 3,3	21,3 ± 2,4	-28,07*
СУП ДАД	22,6 ± 1,7	17,6 ± 1,7	- 22,09*

Примечание: * – p<0,05; Δ – степень изменения показателя в %.

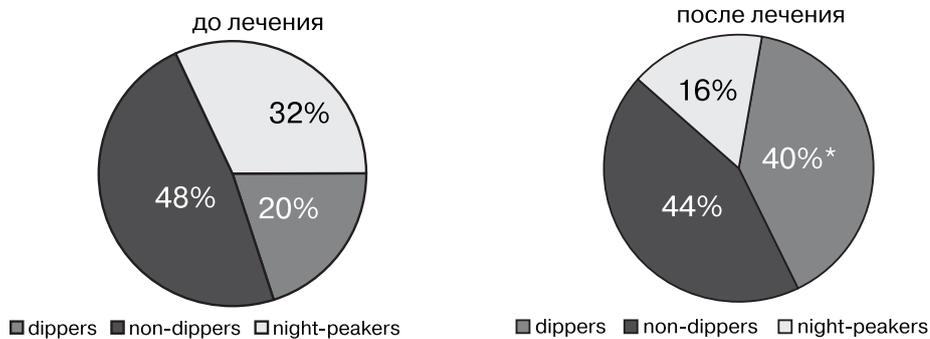


Рис. 1. Динамика суточного профиля САД на фоне терапии даприломом.

Примечание: достоверность различий с показателями до лечения: * $p < 0,05$.

статуса – MMSE (Mini-mental scale examination) – до и после проведенной терапии [11].

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде $M \pm m$. Разница показателей между группами оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При терапии даприломом пациентов пожилого возраста с АГ I-II степени целевой уровень офисного АД был достигнут через 4 недели у 57 % больных, через 12 недель – у 73 %.

Анализ показателей СМАД выявил достоверное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления за сутки (исходно – $142,2 \pm 1,9 / 78,4 \pm 1,3$ мм рт. ст., после лечения – $130,5 \pm 2,9 / 72,3 \pm 1,9$ мм рт. ст.), в дневные и ночные часы (табл. 2).

Вариабельность АД является самостоятельным

фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф и растет вместе с увеличением возраста [12]. На фоне лечения даприломом отмечено уменьшение величины суточной и ночной вариабельности САД, вариабельности ДАД за все периоды наблюдения (различия недостоверны).

Зафиксировано достоверное уменьшение показателей «нагрузки давлением» – индекса времени САД за сутки, день и ночь на 31,8 %, 33,9 % и 30,2 % соответственно; индекса времени ДАД за сутки – на 39,3 % и ночь – на 45,4 %.

При оценке суточного профиля САД больные распределились следующим образом (рис. 1). По результатам лечения выявлено достоверное увеличение процента лиц с нормальной величиной суточного индекса, за счет уменьшения числа пациентов с недостаточным снижением и повышением АД в ночные часы. Для больных это является прогностически более благоприятным, так как именно отсутствие ночного снижения АД является причиной органических поражений [13].

Достоверных изменений суточного профиля ДАД на фоне терапии даприломом не выявлено.

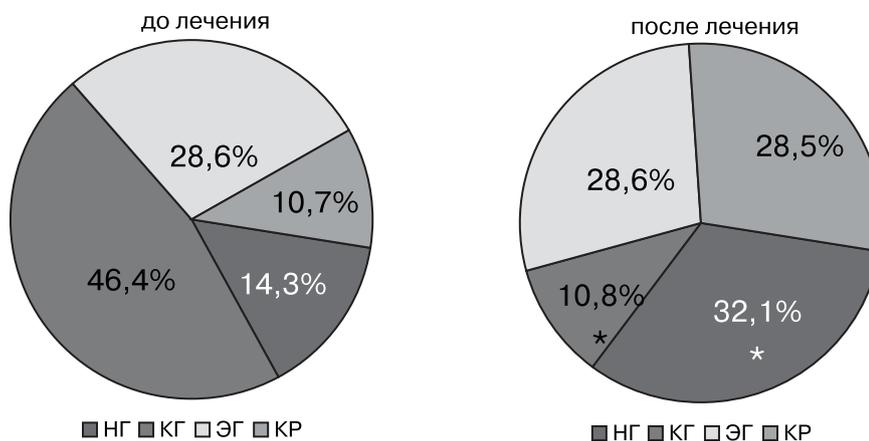


Рис. 2. Динамика типов геометрии левого желудочка на фоне терапии даприломом.

Примечание: * – достоверность различий с показателями до лечения.

По окончании лечения наблюдалось достоверное снижение скорости утреннего подъема САД ($29,6 \pm 3,3 / 21,3 \pm 2,4$) и ДАД ($22,6 \pm 1,7 / 17,6 \pm 1,7$ соответственно), что свидетельствует об уменьшении риска развития сердечно-сосудистых катастроф в ранние утренние часы на фоне терапии даприлом.

После 12-недельной терапии даприлом отмечено достоверное уменьшение толщины задней стенки левого желудочка (исходно – $1,12 \pm 0,02$ см, в конце терапии – $1,07 \pm 0,02$ см). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился со $132,7 \pm 4,9$ г/м² до $124,3 \pm 5,27$ г/м², что составило 6 %. Исходно 14,3 % больных имели нормальную геометрию левого желудочка (НГ). Концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГ) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ) выявлялись у 46,4 % и 28,6 % пациентов соответственно, а концентрическое ремоделирование ЛЖ (КР) – у 10,7 % больных (рис.2). По окончании 12-недельной терапии даприлом количество больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло до 32,1 % ($p < 0,05$), что ассоциировалось с уменьшением процента лиц с прогностически наиболее неблагоприятным типом ремоделирования ЛЖ – КГ на 35,6 % ($p < 0,001$). В 40 % случаев регрессу ГЛЖ сопутствовала нормализация суточного профиля АД.

На фоне терапии обнаружена тенденция к увеличению фракции выброса левого желудочка (от $57,9 \pm 1,4$ до $58,1 \pm 1,1$ %), ударного и сердечного индексов, минутного объема кровообращения (от $4818,3 \pm 302,5$ до $5066,0 \pm 315,9$ л/мин.). Зафиксировано достоверное снижение величины УПСС на 20,2 %. Лечение даприлом способствовало уменьшению проявлений диастолической дисфункции – отношение Е/А исходно составило $0,96 \pm 0,1$, конечно – $0,98 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

Достоверных изменений уровня креатинина крови в процессе терапии даприлом не выявлено. СКФ исходно составила $74,9 \pm 5,0$, после лечения – $75,9 \pm 5,8$ мл/мин/1,73 м² (различия недостоверны). Обращает на себя внимание снижение процента лиц со значением скорости клубочковой фильтрации ниже критического уровня 60 мл/мин/1,73 м² (рис.3).

Наиболее ранним маркером поражения почек является микроальбуминурия (МАУ). Установлено, что МАУ отражает наличие в организме генерализованной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [14].

В конце 12-недельного лечения даприлом зарегистрировано достоверное снижение уровня суточной микроальбуминурии (рис.4). Встречаемость истощенного ФПР после лечения уменьшилась на 6,7 %, что свидетельствует об улучшении внутриклубочковой гемодинамики почек.

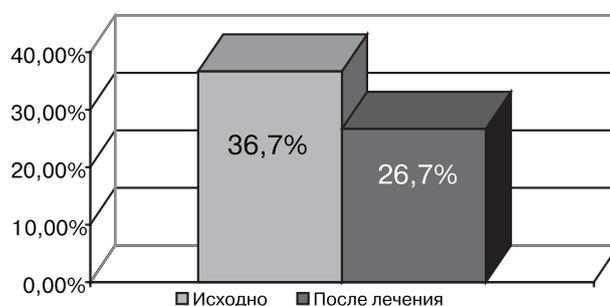


Рис.3. Динамика больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в %.

Лечение даприлом не оказало существенного влияния на вегетативный гомеостаз. Обращает на себя внимание уменьшение индекса вагосимпатического взаимодействия – LF/HF (исходно – $2,12 \pm 0,4$; конечно – $2,0 \pm 0,4$), что ассоциируется со снижением активности симпатического отдела ВНС и риска сердечно-сосудистых осложнений [15].

Биохимические показатели углеводного, липидного обмена в процессе лечения даприлом достоверно не изменились. Однако наметилась тенденция к снижению уровня холестерина (с $5,91 \pm 0,2$ до $5,82 \pm 0,2$ ммоль/л) и триглицеридов (с $1,76 \pm 0,2$ до $1,72 \pm 0,1$ ммоль/л). У пациентов с АГ повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови может рассматриваться как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом большое значение имеет как уровень МК до назначения лекарственных препаратов, так и его динамика на фоне лечения [12]. После 12-недельной терапии даприлом произошло достоверное снижение уровня мочевой кислоты в крови (исходно – $389,2 \pm 14,5$, в конце периода наблюдения – $348,1 \pm 14,6$ мкмоль/л). Уровни электролитов крови значимо не изменились.

По результатам опросника MOS SF-36 уровень качества жизни у пациентов до лечения даприлом составил $45,5 \pm 2,6$, после лечения – $46,8 \pm 3,1$ баллов. При анализе по отдельным шкалам прослеживалась отчетливая позитивная динамика по шкалам: физического и общего здоровья (увеличение балла оценки

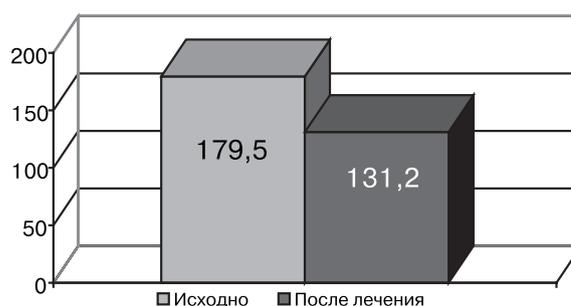


Рис.4. Динамика микроальбуминурии на фоне терапии даприлом.

на 4 % и 9 % соответственно), ролевого физического функционирования (на 3 %), изменения состояния здоровья (на 14 %).

На фоне проведенной терапии даприлом отмечался достоверный рост балла оценки когнитивно-мнестических функций ($26,5 \pm 0,4$ – исходно, $27,6 \pm 0,3$ балла – после лечения). Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета (увеличение балла оценки на 18 %, $p < 0,05$), а также отсроченного воспроизведения (на 26 %). Важность этого факта определяется тем, что конечной целью лечения пожилых больных АГ является не столько снижение цифр АД, сколько предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, продление жизни, улучшение ее качества, поддержание удовлетворительного физического, умственного и психоэмоционального состояния [16]. При этом побочные эффекты лекарственной терапии должны быть незначительными, что и было отмечено при лечении даприлом.

Выводы

1. Даприл является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных пожилого возраста с АГ I-II степени.
2. Препарат благоприятно влияет на показатели

Литература

1. Ж. Д. Кобалава. Изменение подходов к клинической оценке систолического артериального давления. Возможность коррекции с помощью блокаторов ангиотензина II. // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 39–43.
2. Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова. Сердечно-сосудистые заболевания в РФ во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 4–9.
3. А. И. Воробьев, Шкловский-Н. Е. Корди, П. А. Воробьев. Пациент и здравоохранение. К вопросу о декларации прав пациента. // Клиническая геронтология. – 2000. – № 6 (5–6). – С. 3–7.
4. Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава. Особенности артериальной гипертензии в старческом возрасте. // Consilium medicum. – 2004. – 6(12). – С. 888–893.
5. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Москва. – 1999. – С. 58–62.
6. Derad I., Otterbein A., Molle M., et al. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans // J. Hypertension. 1996, 14: 11, 1309–15.
7. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., et al. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity // Am. J. Hypertens. 1998; 11 (6 Pt 1): 640–8.
8. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P., et al. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical

СМАД – способствует нормализации суточного профиля АД, снижает показатели «нагрузки давлением», уменьшает вариабельность АД, скорость утреннего подъема САД и ДАД.

3. Гипотензивный эффект даприла сопряжен с улучшением морфо-функционального состояния сердца: уменьшаются проявления ГЛЖ, улучшается сократительная способность сердечной мышцы, отмечается благоприятное влияние препарата на диастолическую функцию левого желудочка.

4. Терапия даприлом сопровождается улучшением функционального состояния почек: достоверно снижается уровень МАУ, нормализуется значение СКФ, наблюдается прирост величины ФПР.

5. Лечение даприлом способствует снижению активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Даприл оказывает положительное влияние на показатели пуринового и нейтральное действие – на показатели липидного обмена.

6. Лечение даприлом ассоциируется с улучшением качества жизни и когнитивно-мнестических функций, что особенно важно для пациентов пожилого возраста. Высокая антигипертензивная активность даприла сопровождается хорошей переносимостью препарата и отсутствием побочных эффектов.

- approach// J Cardiovasc Pharmacol 1992; 19 (Suppl 6): 110–6.
9. Piccirillo G., Munizzi M.R., Fimognari F.L. et al. Heart rate variability in hypertensive subjects// Int. J. Cardiol. 1996; 53(3): 291–8.
10. Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. Э. Школьникова. Динамика показателей суточного мониторинга артериального давления и качества жизни у больных систолической гипертензией при монотерапии арифеном // Тер. архив. – 1998. – № 9. – С. 67–69.
11. В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. Нарушения памяти. Москва: ГеотарМед. 2003. – С. 150.
12. В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава. АРГУС – Артериальная Гипертензия У лиц Старших возрастных групп. – М.: ООО Мединформ. 2002. – С. 448.
13. Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. Мониторинг артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Москва. 1999. – С. 234.
14. Stuvling E.M., Bakker S.J., Hilige H.X. et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk?// Nephrol Dial Transplant 2005. 20: 497–508.
15. Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. Оценка адаптационных возможностей риска развития заболеваний – Москва: Медицина. 1997. – С. 237.
16. И. Е. Чазова, Л. Г. Рагова, В. В. Дмитриев. Эффективность 12-недельной монотерапии арифеном-ретард у больных изолированной систолической гипертензией // Тер. архив. – 2002. – № 1. – С. 55–59.

Поступила 12/02-2007