

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ И БЕТАКСОЛОЛОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ I СТЕПЕНИ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ

ЖУРОВА О.Н., ПОДПАЛОВ В.П., СОЛОДКОВ А.П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме: В статье приводятся собственные результаты лечения больных артериальной гипертензией I степени с дисфункцией эндотелия комбинированной терапией периндоприлом и бетаксололом. Параметры суточного мониторинга АД, вариабельности ритма сердца, функциональное состояние эндотелия были оценены у 17 больных АГ I степени с дисфункцией эндотелия в течение 3 месячной комбинированной терапии. Продemonстрировано положительное влияние длительной низкодозовой комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом на показатели суточного профиля АД и параметры вариабельности сердечного ритма. Использование предложенной комбинации позволило добиться восстановления вазодилататорной реакции сосудов у 88% (15) пациентов и достичь целевого уровня АД в 94% (16) случаев, а так же изменения показателей ВСР указывающие на тенденцию к нормализации вегетативного баланса регуляции сердечной деятельности.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, суточное мониторирование АД, вариабельность ритма сердца.

Abstract. The article deals with the own results of treatment of patients suffering from arterial hypertension I of a degree with dysfunction of endothelium treated with combined perindopril and betaxolol. Parameters daily monitoring of 24-BP, variabilities of a rhythm of heart, functional condition of endothelium have been appreciated at 17 patients with arterial hypertension I of a stage during 3 monthly treatments combined therapies. Positive influence of the combined therapy perindopril and betaxolol on parameters of 24-BP, and parameters of HRV on the data 24-h Holter ECG. The use of the combination suggested has allowed to achieve restoration of function endothelial at 88 % (15) of patients with arterial hypertension I of a degree with endothelial dysfunction and to reach a target level the BP in 94% (16) of cases, and as change of parameters HRV specifying on the tendency to normalization of vegetative balance of regulation of intimate activity.

Key words: arterial hypertension, dysfunction of endothelium, 24-BP, heart rate variability, combined therapy.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2. - Журова О.Н.

Еще недавно основной целью лечения больных артериальной гипертензией (АГ) было достижение целевых уровней артериального давления, но в настоящее время, ведущее значение приобретает предупреждение развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1], которые не всегда напрямую связаны со снижением цифр артериального давления [2,3]. В многочисленных исследованиях показано, что ни одна из существующих на данный момент групп антигипертензивных препаратов не имеет преимуществ, как в плане снижения артериального давления, так и предупреждении ССО [22].

Формирование факторной концепции риска развития сердечно-сосудистых заболеваний привело к более целенаправленному изучению биологических параметров организма, и в первую очередь процессов приводящих к нарушению нейрогуморальной регуляции и повреждению сосудистой стенки и [4], то есть к дисфункции эндотелия (ДЭ).

ДЭ в настоящее время рассматриваться как один из факторов риска развития заболеваний связанных с атеросклерозом [5]. Раннее выявление патологических процессов приводящих к повреждению эндотелия имеет важное значение, прежде всего в плане долгосрочного прогноза и течения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и профилактики ССО. Учитывая, что на ранних этапах повреждение эндотелия носит обратимый характер [6], то коррекция ДЭ становится одной из важнейших задач антигипертензивной терапии [20]. Вероятно, именно из-за позднего начала лечения, когда на фоне ремоделирования сосудов происходят органические изменения в их структуре [7,21], мы не получаем ожидаемых результатов как в нормализации вазодилататорной функции эндотелия, так и в достижении целевого уровня АД. Не все препараты, используемые в терапии АГ, обладают одинаковым протективным действием на сосудистую стенку. Наиболее эффективными в этом отношении по литературным данным являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, статины [8,9]. Поэтому наличие ДЭ у больных АГ может рассматриваться дополнительным показанием к их назначению.

В процессе поддержания АД принимают участие нейрогенные механизмы как центрального, так и вегетативного звена. Повышение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы проявляет себя на ранних стадиях АГ, особенно у молодых людей. Это проявляется гиперкатехоламинемией, повышением тонуса гладкой мускулатуры сосудов, частоты сердечных сокращений, сердечного выброса. Вазоконстрикция ренальных артериол приводит к нарушению экскреции натрия и воды, а также повышению активности ренина.

Учитывая мультифакторный патогенез АГ, многочисленные факторы риска, а так же различные ассоциированные состояния выбор гипотензивного препарата должен осуществляться, индивидуализировано для каждого пациента. Использование комбинированной терапии препаратами с различными механизмами действия способствует повышению эффективности антигипертензивной терапии, снижению доз и позволяет избегать

многочисленных побочных реакций. Но до сих пор выбор терапии АГ составляет большую сложность для врача.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности использования комбинированной гипотензивной терапии больных АГ I степени с ДЭ (периндоприл + бетаксолол).

Методы

В исследовании продолжительностью 3 месяца было включено 17 мужчин больных АГ I степени с ДЭ, в возрасте от 35 до 65 лет. Из них 12 – ранее не лечилось. Контрольную группу лиц с нормальным АД составили 25 мужчин аналогичного возраста.

Пациентам, ранее получавшим гипотензивную терапию, отменяли лекарственные препараты за 7-10 суток до назначения терапии.

Всем обследуемым проводилось стандартное анкетирование по вопросам ВОЗ для выявления сердечно-сосудистых факторов риска, антропометрические измерения, общеклиническое обследование, офисное измерение АД и ЧСС, регистрация ЭКГ.

Суточное мониторирование АД проводилось с помощью аппарата «ТМ2421» (Япония). АД измерялось в течение 26 часов, каждые 30 минут в дневные часы (07:00 до 23:00) и каждые 60 минут в ночные часы (23:00 до 07:00). Вычислялись среднесуточные показатели систолического и диастолического АД. Рассчитывался нормированный индекс площади САД и ДАД (НИПС и НИПД), которая определяется площадью фигуры, ограниченной кривыми повышенного и нормального АД и степень ночного снижения САД и ДАД (СНССАД и СНСДАД) [10].

Суточное мониторирование сердечного ритма и ритмокардиографическое исследование осуществлялось с помощью аппаратно-программного комплекса «ASTROCARD», (Россия). Среднесуточные показатели ЧСС оценивались по данным суточного мониторирования ЭКГ. Расчет показателей ВРС (анализ параметров временной и частотной областей спектра (SDNN, TotP, ULF, VLF, LF, HF, HFn, LFn, L/H, %VLF, %LF, %HF, IC, ПОВА, ПОСА) производился после автоматического исключения артефактов и аритмий в течение суток, где анализировалась продолжительность последовательных RR-интервалов синусового происхождения за сутки [11].

Функциональное состояние эндотелия исследовали методом веноокклюзионной плетизмографии по изменению пульсового кровотока в сосудах предплечья после проведения пробы с реактивной гиперемией. Измерение пульсового кровотока проводили до пробы и чрез 60 секунд после декомпрессии манжеты (эндотелийзависимая вазодилатация, % ЭЗВД) [12]. Оценку ЭЗВД проводили по разработанному стандартному протоколу утром, натощак, после 10 минутного отдыха в горизонтальном положении. Критерием отнесение больного в группу с ДЭ был прирост пульсового кровотока менее 16%.

Показатели оценивались до лечения, и после проведения комбинированной терапии в течение 3 месяцев.

Больным АГ I степени с ДЭ назначалась комбинированная терапия бетаксололом и периндоприлом. Стартовая доза для периндоприла составила 2 мг/сутки и для бетаксолола - 5 мг/сутки. Терапия проводилась в течение 3 месяцев амбулаторного приема.

За время исследования больной наблюдался на 7, 28, 56 и 84 сутки. При каждом визите больным измеряли ЧСС и АД в состоянии покоя после 10 минутного отдыха.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по изменению гемодинамических показателей (АД, ЧСС) и нормализации ЭЗВД в сосудах предплечья. Лечение оценивалось как хорошее при снижении клинического ДАД в положении сидя до уровня ниже 90 мм.рт.ст и неудовлетворительной – если ДАД сохранялось на уровне выше 90 мм.рт.ст.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программы Excel, Statistika 6.0

Результаты исследования

Краткая характеристика контрольной группы и групп, больных АГ I степени с ДЭ принявших участие в исследовании представлена в таблице 1.

Таблица 1

Краткая характеристика исследуемых групп

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени с ДЭ М±m
Возраст	44,3±0,33	46,5±0,64
ИК, кг/м ²	27,8±0,16	29,5±0,24
Курение, %	12	24
САД клиническое, мм.рт.ст.	122,0±0,33	132,0±0,94*
ДАД клиническое, мм.рт.ст.	80,5±0,24	86,3±0,58*
ЧСС клин, уд/мин	73,9±0,32	74,6±0,64
ЭЗВД, %	30,3±0,39	10,6±0,31**

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

Группа АГ I степени с ДЭ достоверно отличались по показателям клинического САД, ДАД, а так же ЭЗВД в сравнении с группой контроля. Достоверных различий по возрасту, ИК, курению и ЧСС в исследуемой группе выявлено не было.

При оценке суточного профиля АД в исследуемых группах выявлены достоверные различия в среднесуточных показателях САД, ДАД, АДср, НИПС, НИПД, СНССАД, которые были достоверно выше в группах АГ I степени с ДЭ по сравнению с группой контроля. Среднесуточная ЧСС в группе больных АГ I степени с ДЭ достоверно превышала этот показатель в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка гемодинамических параметров у больных АГ I степени с ДЭ

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени с ДЭ М±m
САД, мм.рт.ст.	120,6±0,3	133,4±0,4**
ДАД, мм.рт.ст.	76,4±0,2	84,1±0,3**
АД ср, мм.рт.ст.	91,0±0,2	99,2±0,3**
НИПС, мм	0,9±0,2	6,2±0,4**
НИПД, мм	0,5±0,04	3,5±0,3*
СНССАД, %	11,2±0,02	6,0±0,6*
СНСДАД, %	11,5±0,2	6,3±0,7
ЧСС, уд/мин	69,6±0,3	75,3±0,5*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

При анализе суточных показателей ВРС в группе больных АГ I степени с ДЭ отмечается снижение показателя SDNN в сравнении с группой контроля. Так же в этой группе выявлено существенное снижение TotP и его составляющих ULF, VLF, LF и HF, что указывает на выраженное снижение влияний со стороны ВНС в этой группе. В то же время в группе АГ I степени с ДЭ выявлено достоверное снижение HFn, %HF и повышение LFn и L/H при неизменном процентном вкладе LF в общую мощность спектра, что указывает на абсолютное и относительное снижение активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается снижением ПОВА (Таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная оценка параметров ВСП у больных АГ I степени с ДЭ

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени с ДЭ М±m
SDNN, мс	156,6±1,3	134,1±1,8*
TotP, мс ²	25663,8±460,6	16030,5±414,7**
ULF, мс ²	21829±391,7	13644±372,7**
VLF, мс ²	2215,9±49,3	1434,4±40,4**
LFn, н.е.	73,742±0,3	78,7±0,4*
LF, мс ²	1166,7±34,2	718,2±34,8*
HFn, н.е.	26,1±0,3	21,2±0,4*
HF, мс ²	453,3±18,0	207,4±5,7*
L/H	3,3±0,06	4,5±0,1*
%vlf	8,9±0,1	9,1±0,2*
%LF	4,1±0,06	4,8±0,1

Показатель	Контроль М±m	АГ I степени с ДЭ М±m
%HF	1,6±0,04	1,0±0,03*
IC	1,6±0,01	1,8±0,04
ПОВА	12,0±0,2	7,4±0,1*
SNCA	0,5±0,01	0,48±0,013
ПОСА	39,7±0,5	42,2±1,083

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$

** – достоверность различий $p < 0,01$.

Результаты 3 месячной терапии больных АГ I степени с ДЭ с использованием периндоприла и бетаксолола, показали хорошую переносимость данной комбинации пациентами и достижение у 94% (16) больных целевых уровней артериального давления, а так же нормализации суточного профиля АД. Отмечалось достоверное уменьшение ЧСС, что косвенно указывает на снижение активности симпатического отдела ВНС. Восстановление ЭЗВД было достигнуто у 88% (15) больных и составила 74,5% от исходного уровня (таблица 4).

Таблица 4

Сравнительная оценка среднесуточных гемодинамических параметров у больных АГ I степени с ДЭ до и после лечения

Показатель	АГ I степени с ДЭ М± m	
	До лечения	После лечения
САД, мм.рт.ст	133,4±0,4	126,0±0,35**
ДАД, мм.рт.ст	84,1±0,3	79,3±0,33**
АД ср, мм.рт.ст	99,2±0,3	94,7±0,31*
НИПС, мм	6,2±0,4	2,1±0,12*
НИПД, мм	3,5±0,3	0,9±0,06*
CHССАД, %	6,0±0,6	10,7±0,3
CHCДАД, %	6,3±0,7	10,5±0,38
ЧСС, уд/мин	75,3±0,5	69,2±0,4*
ЭЗВД, %	10,6±0,31	18,5±0,4**

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$.

** – достоверность различий $p < 0,01$.

При оценке параметров ВСР в этой группе отмечалось достоверное снижение LFn, %LF, L/H, повышение HFn, %HF и ПОВА. Выявленные изменения отражают положительную динамику ВСР на фоне лечения, которая характеризуется повышением активности парасимпатического отдела ВНС, и снижение активности симпатического отдела ВНС (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительная оценка временных и частотных показателей ВСР за сутки в исследуемых группах АГ I степени с ДЭ до и после лечения

Показатель	АГ I степени с ДЭ $M \pm m$	
	До лечения	После лечения
SDNN, мс	134,1 $\pm$ 1,8	131,0 $\pm$ 1,4
TotP, мс ²	16030,5 $\pm$ 414,7	17405,0 $\pm$ 495,1
ULF, мс ²	13644 $\pm$ 372,7	14410,0 $\pm$ 420,5
VLF, мс ²	1434,4 $\pm$ 40,4	1597,0 $\pm$ 37,5
LFn, н.е.	78,7 $\pm$ 0,4	70,6 $\pm$ 0,6*
LF, мс ²	718,2 $\pm$ 34,8	743,0 $\pm$ 31,1
HF _n , н.е.	21,2 $\pm$ 0,4	29,0 $\pm$ 0,67*
HF, мс ²	207,4 $\pm$ 5,7	395,0 $\pm$ 2,1
L/H	4,5 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,1*
%vlf	9,1 $\pm$ 0,2	9,57 $\pm$ 0,16
%LF	4,8 $\pm$ 0,1	4,27 $\pm$ 0,1
%HF	1,0 $\pm$ 0,03	2,32 $\pm$ 0,12**
IC	1,8 $\pm$ 0,04	0,8 $\pm$ 0,03**
ПОВА	7,4 $\pm$ 0,1	13,8 $\pm$ 0,7*
ПОСА	42,2 $\pm$ 1,083	34,5 $\pm$ 0,38

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$.

** – достоверность различий $p < 0,01$.

Обсуждение

Современные представления о мультифакторном патогенезе АГ привел к обоснованной необходимости назначения комбинированной терапии для повышения эффективности лечения и предупреждения ССО [13]. Использование комбинации препаратов позволяет избегать многочисленных побочных реакций и усиливать плеiotропные эффекты каждого из препаратов на органы мишени и, прежде всего на сосуды [14, 15].

В настоящее время изучается возможность использования немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции ДЭ с использованием различных групп гипотензивных препаратов, которые восстанавливают функцию эндотелия [8,9]. Среди них: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, статины.

Наилучшие клинические результаты по влиянию на функцию эндотелия были получены с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Их эффекты проявляются через разнообразные механизмы результатом действия, которых является восстановление баланса между двумя вазоактивными системами ангиотензина II и оксида азота (NO) [16]. Согласно проведенным исследованиям длительная непрерывная терапия иАПФ сопровождается увеличением образования или активности NO и брадикинина. Это способствует продолжительной релаксации стенок кровеносных сосудов,

что в конечном итоге приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД [17].

В эксперименте доказано, что величина липофильности иАПФ коррелирует с силой ингибирования тканевых АПФ, следовательно, чем больше липофильность, тем большей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) ренин-ангиотензиновой системе (РАС) обладают иАПФ. Среди ингибиторов АПФ наибольшим сродством к тканевой РАС имеет квинаприлат, затем периндоприлат, рамиприлат и эналаприлат [18].

В ранее проведенном исследовании нами были выявлены особенности вегетативной регуляции в группах больных АГ I степени с ДЭ. Они проявились в снижение общего тонуса ВНС, а так же в абсолютном и относительном снижении активности парасимпатического отдела ВНС на фоне повышения активности симпатического отдела ВНС [19]. Обнаруженные нами изменения параметров ВСР в зависимости от состояния эндотелия, дали основания к разработке индивидуализированного подхода к лечению АГ не только в зависимости от степени АГ, но и от функционального состояния эндотелия и вегетативной регуляции сердечного ритма.

Наличие ДЭ и повышение активности симпатического отдела ВНС способствуют развитию выраженного периферического вазоспазма, нарушению микроциркуляции с развитием ишемии органов и тканей, что в свою очередь создает условия для поддержания АД на высоком уровне. Поэтому использование препаратов восстанавливающих функцию эндотелия и снижающих активность симпатического отдела ВНС должны быть наиболее эффективны у больных АГ I степени с ДЭ.

Заключение

Использование комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом у больных АГ I степени с ДЭ у 94% (16) пациентов достоверно снижала САД и ДАД до целевых уровней ($P<0,01$), а так же НИПС ($P<0,05$), НИПД ($P<0,05$) и ЧСС ($P<0,05$).

На фоне комбинированной терапии периндоприлом и бетаксололом у больных АГ I степени с ДЭ наблюдалось улучшение эндотелийзависимой вазодилатации ($P<0,01$) у 88 % (15) пациентов, которая сопровождалась снижением LFn ($P<0,05$), L/H ($P<0,05$) и повышением HFn ($P<0,05$), %HF ($P<0,01$) и ПОВА ($P<0,05$), что обеспечивало нормализацию вегетативной регуляции сердечного ритма.

Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;1:105-120.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet. 1990;335:827-838.

3. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
4. Taddei S., Virdis A., Chiadoni I., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia. Issue 59.* 1999; 21(1):22-9.
5. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal.* 2003; 24(17):1601-1610.
6. Celermajer DS Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):325-33
7. Корж А.Н. Эндотелий как мишень для медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал.* 1999;1:147-151.
8. Ishii M. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. *Nippon Rinsbo* 2000; 58(Suppl.1):267-275.
9. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21:1009-1060.
10. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure. *Am. J. Hypert.* 1989, V2:505-545.
11. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europ Heart J.* 1996;17:354-381.
12. Nigel B., Alison C., et al. Measuring Forearm Blood Flow and Interpreting the Responses to Drugs and Mediators. *Hypertension.* 1995;5:918-923.
13. JNS VII. *J.A.M.A.* 2003;289 (19).
14. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: Метод.письмо МЗ РФ. М.; 2004.
15. OpieL., MesserliF.H. Combination drug therapy for hypertension. New York: Authors Publishing House; 1997.
16. Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction with ACE-inhibitors. A new TREND? *Circulation.* 1996;94:240-243.
17. Guan H., Cachofeiro V., Pucci M.L. et al. Nitric oxide and the depressor response to angiotensin blockade in hypertension. *Hypertension.* 1996;27:19-24.
18. Ruzicka M., Leenan F.H.H. Relevance of blockade of cardiac and circulatory angiotensin-converting enzyme for the prevention of volume overload-induced cardiac hypertrophy. *Circulation.* 1995;92:3568-3573.
19. Журова О.Н. Дисфункция эндотелия и состояние вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией. *Вестник ВГМУ.* 2007;6(3);37-50.
20. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Edited by Murray Epstein and Hans R. Brunner. Hanley Belfus, INC Philadelphia. 2001:279-289.

21. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension, 1991; 18 suppl.III: III-115-III-121.
22. Grimm R.H. Jr., Grandits G.A., Cutler J.A., Stewart A.L., McDonald R.H., Svendsen K., Prineas R.J., Liebson P.R. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. Arch Intern Med. 1997;157:638-48.