

Н.В. Дроботя, А.А. Кастанаян, А.А. Пироженко
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сравнительная гипотензивная и вазопротективная эффективность различных режимов терапии у больных артериальной гипертензией

Дроботя Наталья Викторовна / drobotya@yandex.ru

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, гипотензивный и вазопротективный эффекты терапии.

Резюме: В двух группах больных артериальной гипертензией (АГ) для обеспечения адекватных гипотензивных и вазопротективных эффектов были использованы различные режимы антигипертензивной терапии, основанные на подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Полученные данные, основанные на использовании суточного мониторирования артериального давления, объемной сфигмометрии на приборе VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония) и иммуноферментных методов определения концентрации ренина и АТ II в плазме крови, позволили установить, что наиболее выраженный гипотензивный и вазопротективный эффекты были достигнуты в 1-й группе больных, получавших ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и прямой ингибитор ренина.

N.V.Drobotya, A.A.Kastanayan, A.A.Pirozhenko
Rostov state medical university

Comparative hypotensive and vasoprotective effectiveness of various modes of therapy in patients with arterial hypertension

Drobotya Natalia Viktorovna / drobotya@yandex.ru

Keywords: arterial hypertension, the renin-angiotensin-aldosterone system, hypotensive and vasoprotective effects of therapy

Resume: Different modes of antihypertensive therapy, based on the inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), were used for 2 groups of patients with arterial hypertension (AH) to ensure an adequate antihypertensive and vasoprotective effects. Finding, based on the use of ambulatory blood pressure monitoring, the volume on the device sfigmometrii VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Japan) and enzyme immunoassay methods for determining the concentration of renin and angiotensin II in the blood plasma, revealed that the most pronounced hypotensive effects and vasoprotective were achieved in the 1st group of patients who recieved inhibitor angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and direct renin inhibitor.

В настоящее время в мире артериальной гипертензией (АГ) страдает 1 миллиард человек. Заболеваемость и смертность, связанные с неконтролируемой АГ, являются причиной существенного

экономического бремени в виде расходов на лекарства, госпитализацию и прочие ресурсы здравоохранения [1, 2]. «Типичный» больной АГ — это больной, относящийся к группе вы-

сокого риска, поскольку он имеет, как правило, три и более фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, и в подавляющем большинстве случаев у него выявляется субклиническое

или клиническое поражение органов-мишеней (ПОМ) [3-5]. Стабильно высокая частота макрососудистых осложнений, сопутствующих АГ, побудила добавить к перечню основных органов-мишеней и сосудистую стенку [6-9], поскольку ее повышенная жесткость является одной из основных причин жизнеугрожающих исходов АГ. В настоящее время вклад АГ в смертность лиц среднего возраста от мозгового инсульта составляет 70-80% [10, 11].

В свою очередь ремоделирование сосудистой стенки происходит вследствие характерной для АГ гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и избыточной выработки ее основных гуморальных компонентов — ренина и ангиотензина II (АТ II) [12]. Логично предположить, что антигипертензивная терапия, обеспечивающая максимально полную гуморальную блокаду РААС, будет способствовать нормализации АД и уменьшению жесткости сосудистой стенки.

Исходя из вышеизложенного, цель исследования заключалась в сопоставлении гипотензивных и вазопротективных эффектов двух режимов антигипертензивной терапии, основанных на блокаде РААС.

Материал и методы исследования.

Обследовано 110 больных гипертонической болезнью II стадии, 2-й степени АГ, относящихся к группе высокого риска.

Включение больных АГ в исследование осуществлялось по следующим критериям: возраст 45-70 лет, наличие ремоделирования сосудистой стенки

магистральных артерий, отсутствие или недостаточный эффект от предшествующего лечения.

В соответствии с целью исследования для сравнительной оценки двух режимов терапии больные были рандомизированы на две основные группы. Больным 1-й группы назначалась комбинация прямого ингибитора ренина алискирена (Расилез, Novartis) в дозировке 150 мг и иАПФ периндоприла (Престариум, Servier) в дозировке 5 мг. Больные 2-й группы получали комбинацию иАПФ периндоприла (Престариум, Servier) в дозировке 5 мг и БАБбисопролола (Конкор, Nycomed) в дозировке 5 мг. Первая группа включала 58 пациентов, среди которых было 38 (77%) мужчин и 20 (23%) женщин, средний возраст составил 57,3±8,56 года. Средняя длительность АГ соответствовала 7,6±3,21 года.

Вторая группа включала 52 пациента, среди которых было 34 (82%) мужчин и 18 (18%) женщин; средний возраст больных составил 59,2±6,93 лет. Средняя длительность АГ соответствовала 6,8±2,55 годам.

Обследование больных 1-й и 2-й групп до и после лечения включало следующие методы: ЭКГ покоя, эхокардиография, суточное мониторирование АД (СМАД), сфигмография магистральных артерий, определение концентрации ренина и АТ II в плазме крови. Для определения содержания ренина в плазме крови использовали иммуноферментный набор для количественного *in vitro* определения ренина в образцах сыворотки, мочи и других биологических жидкостях (Uscscn Life Science Inc. Wuhan, China). Концентрацию АТ II в образцах плазмы

крови определяли иммуноферментным методом с помощью иммуноферментного набора (ASSAYPRO, USA).

Для оценки жесткости стенки магистральных артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), который позволял автоматически определять и рассчитывать основные показатели жесткости сосудистой стенки — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), биологический возраст (БВ) артерий и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) в магистральных артериях справа и слева.

Сравнительную оценку гипотензивной и вазопротективной эффективности различных режимов терапии проводили через 3 мес. от ее начала.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 7,0 и Statistica for Windows 6,0.

Полученные результаты и их обсуждение

В исходном состоянии у больных 1-й группы среднесуточные, дневные и ночные значения систолического АД (САД) подтверждали наличие АГ 2-й степени, а значения диастолического АД (ДАД) соответствовали 1-й степени повышения АД. Значения показателей суточного профиля АД свидетельствовали о высокой нагрузке давлением, его значительной вариабельности и отсутствии у подавляющего большинства больных адекватного ночного снижения АД.

Через 3 мес. от начала антигипертензивной терапии было выявлено статистически достоверное снижение средних значений САД и ДАД; среднесуточное,

Таблица.

Значения показателей жесткости сосудистой стенки (M±m) до и через 3 мес. антигипертензивной терапии в группах больных АГ

Показатель	До лечения		Через 3 мес. терапии	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
CAVI	11,8±0,21	11,4±0,22	10,1±0,2*	10,5±0,24*
БВ, лет	63,7±3,31	68,3±3,05	55,4±5,22*	61,6±3,65*
ЛПИ	1,02±0,02	1,01±0,03	1±0,01	1±0,02

Примечание: * — p≤0,05 по сравнению со значениями показателя в соответствующей группе до лечения

дневное и ночное САД уменьшились, соответственно, на 17,6; 19 и 18,1%, а среднесуточное, дневное и ночное ДАД — на 12,4; 13 и 9,9% ($p \leq 0,05$). Исходно повышенные индексы времени (ИВ) и измерений (ИИ) по САД снизились на 30,1 и на 21,9%; ИВ по ДАД уменьшился на 13%, а ИИ по ДАД — на 13,8% ($p \leq 0,05$). Количество «нон-дипперов» снизилось с 65 до 36%, а число «дипперов» закономерно увеличилось с 19 до 60% ($p \leq 0,05$).

Таким образом, изменения основных показателей СМАД у больных 1-й группы позволяют констатировать положительные антигипертензивные эффекты комбинации периндоприла и алискирена. Суммарное количество больных, достигших целевого уровня АД, составило 87%. Исходные данные СМАД у больных 2-й группы, так же как и в 1-й, подтверждали наличие АГ.

По завершении 3-месячного курса антигипертензивной терапии периндоприлом и бисопрололом значения среднесуточного, дневного и ночного САД достоверно снизились, соответственно, на 18,6; 18,7 и 16% ($p \leq 0,05$). Аналогичная динамика имела место и по показателям ДАД: среднесуточное ДАД уменьшилось на 10,8%, дневное — на 11,3%, а ночное — на 12,1% ($p \leq 0,05$). Статистически значимое снижение ИВ и ИИ по САД (на 15,1 и 20,2% соответственно; $p \leq 0,05$) и по ДАД (на 15,1 и 20,2% соответственно; $p \leq 0,05$) указывало на уменьшение нагрузки давлением, что подтверждало, таким образом, антигипертензивную эффективность использованной комбинации препаратов.

Количество «дипперов» увеличилось с 43 до 50%, а «нон-дипперов» существенно снизилось — с 51 до 30%. В то же время нами было зарегистрировано увеличение количества «овер-дипперов» с 3 до 13% (всюду $p \leq 0,05$) и тенденция к увеличению «найт-пикеров» с 3 до 7%. Целевые уровни САД и ДАД были достигнуты у 78% больных.

Значения показателей жесткости сосудистой стенки до и через 3 мес. антигипертензивной терапии в группах больных АГ представлены в таблице.

В 1-й группе больных определенные до начала терапии значения САВИ были существенно повышенными. Закономерно

повышенным был и БВ артерий, поскольку данный показатель тесно связан с показателем САВИ: в среднем БВ артериальных сосудов превышал «паспортный» возраст больных данной группы более чем на 6 лет. В пределах нормы находился лишь показатель ЛПИ, свидетельствовавший об отсутствии гемодинамически значимых окклюзий сосудов нижних конечностей у больных данной группы.

Терапия иАПФ и прямым ингибитором ренина приводила к статистически достоверному снижению САВИ на 14,4% и БВ артерий на 13,1% ($p \leq 0,05$). Изменения ЛПИ в процессе лечения могли рассматриваться как незначимые.

Таким образом, 3-месячный курс антигипертензивной терапии у больных 1-й группы обеспечивал существенный регресс ремоделирования сосудистой стенки магистральных артерий, благодаря чему значения САВИ приближались к верхней границе нормы, а БВ артерий практически совпадал со средним «паспортным» возрастом больных в группе. Исходные значения параметров жесткости сосудистой стенки во 2-й группе больных свидетельствовали о ее ремоделировании, поскольку и значения САВИ ($11,4 \pm 0,22$ м/с), и БВ артерий ($68,3 \pm 3,05$ лет) были выше соответствующего норматива и «истинного» среднего возраста больных. Значения ЛПИ находились в пределах нормы.

Через 3 мес. от начала терапии была установлена статистически значимая динамика изучаемых показателей: СПВ снизилась на 8% от исходных значений, а БВ артерий уменьшился на 9,9%, приближаясь к паспортному возрасту больных (всюду $p \leq 0,05$). Изменения ЛПИ ожидаемо были статистически недостоверными. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что оба режима терапии обеспечили антигипертензивный и вазопротективный эффекты в группах сравнения.

В то же время следует подчеркнуть, что в современной гипертензиологии наиболее актуальным является вопрос не о выборе антигипертензивной комбинации как таковой, а о выборе той оптимальной комбинации, которая позволила бы максимально полно реализо-

вать современные требования к лечению больных АГ, относящихся к группе высокого риска [13-15]. Вышеизложенное обусловило целесообразность сопоставления антигипертензивных и органопротективных эффектов различных режимов терапии, примененных нами в группах больных АГ.

Оба режима терапии приводили к практически равному по выраженности снижению среднесуточных, дневных и ночных значений САД и ДАД, а также ИИ по САД и ДАД. Отдельные различия состояли лишь в том, что применение периндоприла и алискирена обеспечивало достоверно большее снижение ИВ по САД.

При анализе влияния двух режимов антигипертензивной терапии на динамику суточного индекса было выявлено, что совместное применение периндоприла и алискирена в большей степени обеспечивало нормализацию суточного циркадного ритма АД: количество «дипперов» в 1-й группе увеличилось до 60%, в то время как во 2-й — до 50% ($p \leq 0,05$). При этом следует отметить исходно большее количество «дипперов» среди больных 2-й группы: 43% против исходных 19% в 1-й группе. Сравнительно менее благоприятная динамика суточного индекса во 2-й группе проявилась также некоторым увеличением количества «овер-дипперов» с исходных 3 до 13% ($p \leq 0,05$).

Важным критерием антигипертензивной эффективности различных режимов терапии является количество больных, достигших целевого уровня АД [16]. Полученные в процессе 3-месячной терапии результаты свидетельствуют в пользу комбинации периндоприла и алискирена, поскольку данный режим терапии способствовал достижению целевого уровня АД у 87% больных, в то время как терапия периндоприлом и бисопрололом обеспечивала достижение целевого уровня АД у 78% больных АГ.

Многочисленными исследованиями установлено, что каждый из препаратов, включенных нами в комбинации, обладает доказанными органопротективными свойствами (ADVANCE, ASCOT, AVOID, ALLAY). Закономерно, что оба режима антигипертензивной терапии

обеспечивали вазопротективный эффект в группах больных АГ. Однако очевидно, что преимущества той или иной антигипертензивной комбинации при прочих равных условиях определяются полной реализацией ее органопротективных свойств [17, 18].

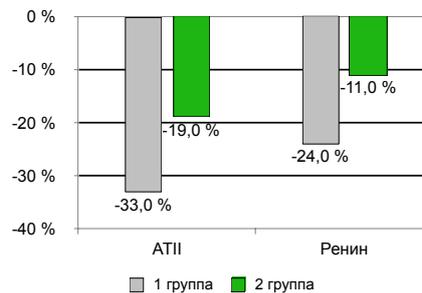
Основной показатель, характеризующий ригидность сосудистой стенки, — САVI (аналог скорости пульсовой волны, но не зависящий от уровня внутрисосудистого давления и отраженной волны в сосуде) — статистически значимо уменьшался по сравнению с его исходными значениями у больных обеих групп, что свидетельствовало о регрессе ремоделирования сосудистой стенки в условиях различных режимов антигипертензивной терапии. Однако если у больных АГ 1-й группы в процессе лечения САVI снижался на 14,4%, то у больных 2-й группы — на 8%; данные межгрупповые различия были достоверными ($p \leq 0,05$).

Взаимосвязанный с САVI показатель БВ артерий претерпевал аналогичную динамику: степень его снижения у больных 1-й группы составила 13,1%, а во 2-й — 9,9% ($p \leq 0,05$). Таким образом, оба режима антигипертензивной терапии обеспечивали отчетливый вазопротективный эффект, который, однако, был более выраженным у больных 1-й группы. Учитывая механизмы действия примененных нами препаратов, мы сочли целесообразным оценить и сопоставить динамику основных гуморальных компонентов РААС (ренина и АТ II) в группах больных АГ. Исходное содержание ренина у больных АГ 1-й и 2-й групп значительно превышало нормативный показатель. Через 3 мес. терапии в 1-й группе происходило статистически достоверное снижение концентрации ренина на 24% ($p \leq 0,05$); во 2-й группе изменение содержания ренина можно было расценивать лишь как тенденцию к снижению (-11%; $p > 0,05$).

Содержание АТ II у больных 1-й группы до начала лечения было выше нормы на 61%, а у больных 2-й группы — на 44% ($p \leq 0,05$). После 3-месячного курса терапии в 1-й группе больных АГ произошло снижение содержания АТ II на 33% от исходных значений ($p \leq 0,05$); эффект комбинированной антигипертензивной

терапии у больных 2-й группы обусловил снижение АТ II на 19% ($p \leq 0,05$). Степень снижения ренина и АТ II плазмы крови (D%) у больных АГ 1-й и 2-й групп после 3-месячного курса антигипертензивной терапии представлена на рисунке.

Рисунок.
Степень снижения ренина и АТ II плазмы крови (Δ%) у больных АГ 1-й и 2-й групп после 3-месячного курса антигипертензивной терапии



Таким образом, использованные режимы антигипертензивной терапии способствовали, судя по изменению снижению активности основных гуморальных компонентов РААС, однако наиболее выраженное уменьшение содержания ренина и АТ II отмечалось в 1-й группе больных АГ.

Выводы

1. Использованные в группах больных АГ режимы антигипертензивной терапии, основанные на блокаде различных этапов активации РААС, обеспечивали снижение содержания ее основных гуморальных компонентов — ренина и АТ II, а также гипотензивный и вазопротективный эффекты.

2. Гипотензивный и вазопротективный эффекты были максимально выражены в 1-й группе больных АГ, получавших комбинацию иАПФ и прямого ингибитора ренина.

3. Более выраженное снижение содержания ренина и АТ II в 1-й группе больных АГ позволяет предположить, что гипотензивный и вазопротективный эффекты терапии зависят от степени фармакологической блокады основных гуморальных компонентов РААС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. — М.: MediaMedica, 2005. — 734 с.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 12. — С. 4-9.
3. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии // Болезни сердца и сосудов. — 2006. — № 1 (3).
4. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста старше 60 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 8 (2). — С. 95-101.
5. Докина Е.Д., Емчинова Н.В., Петлева Ю.А., Алексеева Л.А. Оценки состояния жесткой аорты у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний без ассоциированных клинических состояний // Кремлевская медицина. — 2010. — № 3. — С. 47-50.
6. Бойцов С.А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертонии — старый вопрос в свете новых данных // Терапевтический архив. — 2009. — № 12. — С. 5-11.
7. Орлова Я.А. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца // Терапевтический архив. — 2010. — № 1. — С. 68-73.
8. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. — 2007. — P. 1105-87.
9. Zanchetti A., Hennig M., Hollweck R. Baseline values but not treatment induces changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA // Circulation. — 2009. — Vol. 120. — P. 1084-1090.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции