

УДК 616.12-008.331.1-02:616.61]-085.225:616.12-008.33

Е.А. Бутикова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕРИНДОПРИЛА НА СУТОЧНЫЙ РИТМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Обследовано 69 больных хронической болезнью почек I стадии: гломерулонефритом с артериальной гипертензией 2–3-й степени в возрасте 35–69 лет, средний возраст — (54,4±4,8) года. Длительность артериальной гипертензии составила в среднем (8,0±1,5) года. С развитием артериальной гипертензии уменьшалось количество пациентов с нормальным суточным профилем артериального давления и ухудшались показатели суточного мониторинга артериального давления: степени ночного снижения как систолического, так и диастолического давления. Периндоприл снижал уровни артериального давления, что ассоциировалось с увеличением количества пациентов с прогностически благоприятными изменениями суточного профиля артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, суточное мониторирование артериального давления, периндоприл.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из значимых неинфекционных пандемий в истории человечества и определяет структуру сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1, 2]. Длительное повышение артериального давления (АД) вызывает ремоделирование сердечно-сосудистой системы с развитием гипертрофии миокарда и ускорением атеросклеротических процессов в артериях, прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероз и сердечную недостаточность (СН) [3, 4]. Поражение органов-мишеней при АГ определяется уровнем АД и коррелирует с показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД), что подтверждает многоплановость влияния АГ на изменения органов-мишеней как основного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 3, 5]. К этому необходимо добавить наличие эндотелиальной дисфункции как фактора, участвующего в патогенезе АГ и формировании сосудистых поражений, в частности атеросклероза и ИБС, являющейся одной из наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с АГ [3, 6].

Сочетание АГ и ИБС увеличивает риск осложнений и смертности в 2 раза и соответствует категории очень высокого риска по Фремингемским критериям (США) и шкале SCORE (Европейское общество кардиологов) независимо от уровня АД [2]. Использование СМАД позволяет выделить и индивидуализировать изменения суточного профиля артериального давления (СПАД) как для установления высоких абсолютных значений АД, так и в отношении его вариабельности [7, 8]. Данный факт вызывает необходимость коррекции указанных нарушений СПАД, которые ассоциируются с поражением органов-мишеней, и изучения возможности восстановления нарушенного СПАД при применении отдельных антигипертензивных средств.

Цель исследования — оценка особенностей гипотензивного влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла на суточный ритм АД у больных АГ почечного генеза.

Материал и методы. Обследовано 69 больных хронической болезнью почек I стадии: гломерулонефритом с АГ 2-й и 3-й сте-

© Е.А. Бутикова, 2012

пени. Возраст больных колебался от 35 до 69 лет, средний возраст — $(54,4 \pm 4,8)$ года. Длительность АГ составляла от 3 до 12 лет, в среднем — $(8,0 \pm 1,5)$ года. ХСН I функционального класса (ФК) диагностирована у 27 больных, II ФК — у 37 больных и III ФК — у 5 больных. У 37 пациентов была диагностирована ИБС: стабильная стенокардия II и III ФК. В результате клинико-инструментального обследования у всех больных была подтверждена АГ симптоматического характера. В исследование не включали пациентов с нарушением ритма в виде частых желудочковых и наджелудочковых экстрасистол более 6 в минуту и постоянной формой мерцательной аритмии, а также с сопутствующими заболеваниями печени и органов дыхания с наличием дыхательной недостаточности, онкологическими заболеваниями.

Клиническая характеристика обследованных больных АГ, леченных периндоприлом, следующая:

Возраст, лет, Ме [25 %; 75 %]	54 [50; 60]
ИБС: стенокардия стабильная, абс. (%)	37 (53,6 %)
Длительность АГ, лет, Ме [25 %; 75 %]	8,0 [5,0; 16,0]
Степень АГ, абс. (%)	
2-я	43 (62,3 %)
3-я	26 (37,7 %)
ФК ХСН, абс. (%)	
I	27 (39,2 %)
II	37 (53,6 %)
III	5 (7,2 %)

Диагноз АГ был установлен в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2008) и клиническими рекомендациями Европейского общества гипертензии (2007) до включения в исследование и верифицирован в условиях стационара с применением дополнительных методов исследования. Стадию хронической болезни почек устанавливали в условиях стационара на основании показателя скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft–Gault.

Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

СМАД выполняли с использованием регистратора АВРМ-04 («Meditech», Венгрия). Регистрацию АД днем (6.00–24.00) проводили через 15 мин, ночью (24.00–6.00) — че-

рез 30 мин. Средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) рассчитывали за 24 ч, определяли периоды бодрствования (с 6.00 до 24.00) и сна (с 24.00 до 6.00). В качестве показателя вариабельности АД рассчитывали стандартное отклонение САД и ДАД за 24 ч и отдельно для дневного и ночного времени. Суточный профиль оценивали по степени ночного снижения (СНС) АД, которая определяется как отношение разницы между средними величинами АД в период бодрствования и сна к средним дневным значениям АД, выраженное в процентах. За нормальную СНС АД принимали значения более 10 % и менее 20 %.

Клинико-функциональные исследования проводили во время пребывания пациента в стационаре в утренние часы на фоне отмены лекарственных препаратов в предшествующие 48 часов. Повторную оценку СМАД проводили через 8 недель после начала лечения. Систематическую антигипертензивную терапию больные на момент начала исследования не получали. Сопутствующая терапия включала нитраты, ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сутки) и дезагреганты (курантил 200 мг). Для проведения плановой гипотензивной терапии после СМАД методом случайной выборки назначали периндоприл (Перинева, КРКА) в начальной дозе 4 мг, которую увеличивали до 8 мг в сутки в течение 7 дней. Недостаточный эффект проводимой терапии являлся основанием для исключения из исследования.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.), данные приведены в виде медианы, 25 и 75 % квартилей (Ме [25 %; 75 %]). Для оценки межгрупповых различий параметров применяли критерий Манна–Уитни. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену, для выявления различий по конкретным параметрам в отдельных группах использовали метод линейных контрастов Шеффе, при сравнении частоты неблагоприятных изменений сердечно-сосудистой системы — точный критерий Фишера [9].

Результаты исследования. Лечение периндоприлом сопровождалось уменьшением суточного, дневного и ночного САД на 17,2;

17,1 и 22,5 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходным (табл. 1). В такой же мере снижалось суточное и дневное ДАД — на 18,3 и 17,6 % ($p < 0,01$) соответственно, в то время как ночной уровень ДАД снижался на 27,2 % ($p < 0,01$) по сравнению с исходным.

При этом пульсовое АД (ПАД) и вариабельность как САД, так и ДАД была более существенной в ночное время: ее уменьшение в ночное время для САД составило 26,7 % ($p = 0,024$), для ДАД — 20,0 % ($p = 0,035$), для ПАД — 23,4 % ($p < 0,01$).

с суточным профилем ДАД типа «non-dipper» на 13,5 % ($p < 0,05$), «night-peaker» — на 2,7 % ($p > 0,05$) и «over-dipper» — на 2,7 % ($p > 0,05$).

Таким образом, лечение периндоприлом приводило в первую очередь к снижению ДАД и ПАД, преимущественно в ночное время, и в меньшей степени — САД, в результате чего увеличивалось количество больных с физиологическим профилем суточного АД типа «dipper». Эти изменения свидетельствуют об улучшении функционирования вазодилаторных регуляторных механизмов

Таблица 1. Изменения показателей СМАД у больных хронической болезнью почек I стадии: гломерулонефритом при лечении периндоприлом

Показатель	Срок исследования		Δ%	p
	исходный уровень	через 8 недель		
САД				
суточное	148,0 (139,0; 159,0)	122,5 (118,0; 125,0)	-17,2 %	<0,01
дневное	152,0 (143,0; 166,0)	126,0 (122,0; 132,0)	-17,1 %	<0,01
ночное	142,5 (132,0; 148,0)	110,5 (107,0; 116,0)	-22,5 %	<0,01
ДАД				
суточное	90,0 (83,0; 93,0)	73,5 (65,0; 76,0)	-18,3 %	<0,01
дневное	94,0 (85,0; 99,0)	77,5 (72,0; 83,0)	-17,6 %	<0,01
ночное	81,0 (73,0; 84,0)	59,0 (57,0; 67,0)	-27,2 %	<0,01
ПАД				
суточное	63,5 (58,5; 68,5)	48,0 (45,0; 53,0)	-24,4 %	<0,01
дневное	61,0 (56,0; 65,0)	48,0 (45,0; 52,0)	-21,3 %	<0,01
ночное	64,0 (57,0; 71,0)	49,0 (44,0; 53,0)	-23,4 %	<0,01
ВСАД				
суточное	16,0 (14,0; 19,0)	14,0 (12,0; 16,0)	-12,5 %	=0,047
дневное	15,0 (13,0; 20,0)	12,0 (11,0; 14,0)	-20,0 %	=0,038
ночное	15,0 (13,0; 18,0)	11,0 (9,0; 14,0)	-26,7 %	=0,024
ВДАД				
суточное	14,0 (12,0; 16,0)	13,0 (11,0; 14,0)	-7,1 %	=0,064
дневное	13,0 (10,0; 15,0)	11,0 (10,0; 13,0)	-15,4 %	=0,047
ночное	10,0 (8,0; 14,0)	8,0 (7,0; 11,0)	-20,0 %	=0,035

Примечание. Данные представлены в виде медианы и 25 и 75 % квартилей в мм рт. ст.

Данные изменения сопровождалось уменьшением количества больных с суточным профилем САД типа «non-dipper» на 24,3 % ($p < 0,01$), увеличением больных с профилем типа «dipper» на 27,0 % ($p < 0,01$), уменьшением количества больных с профилем типа «night-peaker» на 5,4 % ($p > 0,05$) и увеличением количества больных с профилем типа «over-dipper» на 2,7 % ($p > 0,05$), табл. 2.

Увеличилось количество больных с суточным профилем ДАД типа «dipper» на 18,9 % ($p < 0,01$) и уменьшилось количество больных

сосудистого тонуса. Гипотензивный эффект периндоприла заключался в изменениях суточного профиля АД, характеризующихся снижением САД и ДАД с уменьшением вариабельности АД в течение суток и перестройкой суточного профиля АД с увеличением количества больных типа «dipper».

Обсуждение результатов. При лечении пациентов с АГ особое внимание уделяется максимальному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Рекомендации по использованию ме-

Таблиця 2. Динаміка показателів суточного профіля САД і ДАД у больних хронічної болізнью почек І стадії: гломерулонефритом під впливом лікування периндоприлом

Суточний профіль	Срок дослідження		Δ%	p
	ісходний рівень	через 8 тижнів		
САД				
non-dipper	20 (54,1 %)	11 (29,7 %)	-24,3 %	<0,01
dipper	13 (35,1 %)	23 (62,2 %)	+27,0 %	<0,01
night-peaker	3 (8,1 %)	1 (2,7 %)	-5,4 %	>0,05
over-dipper	1 (2,7 %)	2 (5,4 %)	+2,7 %	>0,05
ДАД				
non-dipper	17 (45,9 %)	12 (32,4 %)	-13,5 %	<0,05
dipper	14 (37,8 %)	21 (56,8 %)	+18,9 %	<0,01
night-peaker	2 (5,4 %)	1 (2,7 %)	-2,7 %	>0,05
over-dipper	4 (10,8 %)	3 (8,1 %)	-2,7 %	>0,05

Примечания: 1. Данні представлені в вигляді абсолютного і процентного показателів больних с даним типом суточного профіля АД.

2. p — достовірність при порівнянні показателів до і після лікування.

дикаментозних засобів для лікування АГ передбачають зниження АД до цільових рівнів і використання гнучкого режиму медикаментозної терапії, яка залежить від ісходної величини АД і супутніх захворювань, хоча, по нашому мнению, для ефективної гіпотензивної терапії повинен учитися суточний профіль АД з його нормалізацією. Слідователно, точкою прикладження гіпотензивної терапії повинні бути як абсолютний рівень АД, так і його зміни в течение сутки, а зміни циркадианного ритму АД повинні виключати патологічні гіпертензивні реакції, які можуть закінчуватися фатальними подіями [7, 10]. Ісходя з викладеного, при лікуванні больних АГ необхідно прагнути не тільки до зменшенню рівня АД, але і до збільшенню кількості больних з суточним профілем АД типу «dipper» для зменшення судинних фатальних і нефатальних подій, що і характеризує фармакодинамічні ефекти таких гіпотензивних препаратів, як периндоприл [5]. В теперішнє час відомо про наявність додаткових кардіопротективних властивостей у ряду інгібіторів АПФ при використанні цієї групи препаратів у больних з ІБС і АГ, які не можна пояснити тільки зниженням АД. Доказано, що інгібітори АПФ, і конкретно периндоприл, впливають на основні патологічні процеси, лежачі в основі коронарної болізнні серця, — вазоконстрикцію, структурні зміни в судинній

стенці, ремоделирування лівого желудочка [6]. Протективне вплив периндоприла в відношенні розвитку атеросклерозу, по-видимому, обумовлено зниженням рівня ангіотензину II і підвищенням продукції оксиду азоту, що призводить до покращенню функції ендотелію судин [3, 11]. Крім того, одним з механізмів антиішемічного дії периндоприла є і артеріовенозна периферическа вазодилатація, усуваюча гемодинамічну навантаження серця (як наповнення, так і опору — «preload and afterload») і зниження тиску в желудочках [4]. К цьому необхідно додати фармакодинамічне вплив периндоприла на патогенетичні механізми АГ в вигляді порушення нейрогуморальної регуляції і викривлений під впливом активації ренин-ангіотензин-альдостеронової і симпатoadреналової систем суточний ритм АД, ендотеліальну вазорегулюючу функцію і, можливо, генетичні фактори.

Вывод

У больних хронічної болізнью почек І стадії: гломерулонефритом с артеріальною гіпертензією 2-ї і 3-ї ступені відмічено ісходне підвищення середніх суточних, денних і нічних величин систоліческого і діастоліческого артеріального тиску. Під впливом лікування периндоприлом знижалась ісходно висока варіабельність суточного профіля артеріального тиску і збільшувалось число

лиц с физиологическим профилем суточного артериального давления, что может уменьшить риск возникновения острых сердечно-сосудистых катастроф. Необходимость исследований фармакодинамического влияния гипотензивных препаратов и их

участие в сосудистых и нейрогуморальных механизмах ремоделирования миокарда определяется перспективами целенаправленного воздействия гипотензивной терапии на уровень артериального давления и его вариабельность в течение суток.

Список литературы

1. Жарінов О. Й. Гіпертрофія лівого шлуночка і ефективність лікування артеріальної гіпертензії: дослідження ЕКРАН / О. Й. Жарінов // Здоров'я України. — 2009. — № 18. — С. 20–21.
2. Guidelines Committe. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — V. 25. — P. 1101–1187.
3. Масляева Л. В. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л. В. Масляева, Л. А. Резник, С. Н. Коваль // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 3. — С. 62–66.
4. Devereux R. B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension / R. B. Devereux, K. Wachtell, E. Gerds // J. Amer. Med. Assoc. — 2004. — V. 292. — P. 2350–2356.
5. Борзова Н. В. Регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии / Н. В. Борзова, А. А. Горбаченков // Кардиология. — 2008. — № 6. — С. 44–50.
6. Tomasoni L. Effects of treatment strategy on endothelial function / L. Tomasoni, S. Sitia, C. Borghi // Autoimmunizing reviews. — 2010. — V. 9. — P. 840–844.
7. Зелвеян П. А. Суточный ритм артериального давления и состояние органов-мишеней у больных с мягкой и умеренной формами гипертонической болезни / П. А. Зелвеян, Е. В. Ощепкова, М. С. Буниатян // Тер. архив. — 2001. — № 2. — С. 33–38.
8. Fagard R. H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure / R. H. Fagard, N. Celis // J. Hypertens. — 2004. — V. 22. — P. 1663–1666.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — [2-е изд.]. — К. : МОРИОН, 2001. — 408 с.
10. Дзяк Г. В. Суточное мониторирование артериального давления / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорельский. — Днепропетровск, 2005. — 200 с.
11. Загидуллин Н. Ш. Значение плейотропных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / Н. Ш. Загидуллин, К. Ф. Валеева, Ф. Гассанов // Кардиология. — 2010. — № 11. — С. 55–60.

О.О. Бутікова

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ ПЕРИНДОПРИЛУ НА ДОБОВИЙ РИТМ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Обстежено 69 хворих із хронічною хворобою нирок I стадії: гломерулонефритом з артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня у віці 35–69 років, середній вік — (54,4±4,8) року. Тривалість артеріальної гіпертензії становила в середньому (8,0±1,5) року. При наявності артеріальної гіпертензії зменшувалась кількість хворих із нормальним добовим профілем артеріального тиску і погіршувались показники добового моніторингу артеріального тиску: ступеня нічного зниження як систолічного, так і діастолічного тиску. Периндоприл знижував рівні артеріального тиску, що асоціювалось зі збільшенням кількості хворих із прогностично сприятливими змінами добового профілю артеріального тиску.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, добове моніторування артеріального тиску, периндоприл.

E.A. Butikova

PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF HYPOTENSIVE ACTION OF PERINDOPRIL ON DAILY RHYTHM OF ARTERIAL PRESSURE IN HYPERTENSIVE PATIENTS

A total of 69 patients with chronic kidney disease stage I: glomerulonephritis with hypertension grade 2–3 aged 35–69 years, mean age — (54,4±4,8) years. The duration of hypertension was in average (8,0±1,5) years. The number of patients with a normal circadian blood pressure profile decreased and observed deterioration in the daily monitoring of blood pressure: the degree of night-time reduction in both systolic and diastolic blood pressure — during development of hypertension. Perindopril reduced blood pressure levels, which was associated with an increase of the number of patients with prognostically favorable changes in circadian blood pressure profile.

Key words: *hypertension, chronic kidney disease, circadian blood pressure monitoring, perindopril.*

Поступила 18.11.11