

У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СОЧЕТАНИЕ МЕТОПРОЛОЛА И КОМБИНИРОВАННОЙ ФОРМЫ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА С ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ В СУММАРНО МЕНЬШИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗАХ ПОЗВОЛЯЕТ ДОСТИЧЬ БОЛЬШЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

Яблучанский Н.И., Каменская Э.П.

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,

Центральная клиническая больница № 5, Харьков

РЕЗЮМЕ

Изучена клиническая эффективность комбинации бетаблокаторов и ангибиторов АПФ в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 72 пациента в возрасте 27-68 лет ($47 \pm 6,97$) с умеренной АГ давностью $7,4 \pm 5,2$ года. Все пациенты были разделены на 3 группы. В группе 1 (27 человек) проводилась монотерапия комбинированной формой эналаприла с гидрохлортиазидом 2 т в сутки в 2 приема и в группе 2 (10 человек) использовался метопролол в дозе 100 мг/сут в 2 приема. В группе 3 изучена эффективность комбинации этих препаратов, каждый из которых назначался 1 раз в сутки. Исследование variability сердечного ритма (VCR) проводилось с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000". Оценивались общая мощность спектра VCR ($TP, мс^2$), как мера общей мощности нейрогуморальной регуляции, мощности спектра в областях (доменах) очень низких ($VLf, мс^2$), низких ($LF, мс^2$) и высоких ($HF, мс^2$) частот, отражающих гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния, отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей, как показатель симпатовагального баланса ($LF \setminus HF$, безразм.). По исходному значению TP пациенты каждой из групп условно разделялись на подгруппы с удовлетворительной ($TP > 1000 мс^2$) и низкой ($TP < 1000 мс^2$) мощностью регуляции. Эффективность лечения в каждой из групп оценивалась по его результатам в подгруппах с разным исходным состоянием регуляции. Достоверность различий определялась с использованием критерия Стьюдента для 95% доверительного интервала. Показано положительное влияние блокаторов АПФ и бета-блокаторов не только на динамику артериального давления, но и состояние нейрогуморальной регуляции. Положительное влияние на системы регуляции проявляется как общим ростом мощности регуляции, так и улучшением в балансе ее ветвей, прежде всего, со стороны симпатовагального звена. Комбинация препаратов позволяла достичь более значимого клинического результата в суммарно меньших дозах и делала лечение экономически более выгодным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, variability сердечного ритма, эналаприл малеат, метопролол

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) в своем происхождении и клинических проявлениях прежде всего определяется нарушениями систем нейрогуморальной регуляции [1, 3, 4]. Падение мощности и дисбаланс в ветвях регуляции прогностически неблагоприятны нестабильным развитием АГ с риском развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и даже внезапной смерти [2, 6, 7].

Оптимизация состояния регуляторных систем поэтому становится такой же детерминантой лечения больных, как и стабилизация артериального давления [2, 8]. Задача решается благодаря внедрению в клинику

технологии variability сердечного ритма (VCR) – неинвазивного метода исследования состояния гуморальной и вегетативной нервной регуляции [2, 9]. Именно с этой технологией стал возможным и на сегодня во многих отношениях осуществлен пересмотр гипотензивных препаратов в отношении их позитивных влияний на регуляторные системы. Первый ряд препаратов, в дополнение к стойкому гипотензивному эффекту гармонизирующих регуляцию, составляют бета-блокаторы и ингибиторы АПФ [1, 4, 10].

Задача настоящего исследования состояла в оценке клинической эффективности комбинации этих препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 72 пациента (32 мужчин и 40 женщин) в возрасте 27-68 лет ($47 \pm 6,97$) с умеренной АГ давностью $7,4 \pm 5,2$ года. У 58 в анамнезе отмечались гипертонические кризы, 43 имели сопутствующую хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и 7 перенесли крупноочаговый ИМ 3-5 летней давности. Практически все (70) имели умеренные проявления мочекаменной болезни. Среднее АД в анамнезе составляло $146,57 \pm 14,1/89,4 \pm 7,28$ мм рт.

Все пациенты были разделены на 3 группы. Первые две - группы сравнения. В группе 1 (27 человек) проводилась монотерапия комбинированной формой эналаприла с гидрохлортиазидом (ЭНАП-НЛ, КРКА) 2 т в сутки в 2 приема и в группе 2 (10 человек) использовался метопролол (КОРВИТОЛ, BERLIN-CHEMIE) в дозе 100 мг/сут в 2 приема. В группе 3 изучена эффективность комбинации этих препаратов, каждый из которых назначался 1 раз в сутки. Результаты лечения оценивали через 3 недели от начала приема лекарственных препаратов. В качестве дополнительной терапии вне противопоказаний пациенты принимали дезагреганты (аспирин 125 мг/сут).

Всех пациентов обследовали по одному клинико-инструментальному плану, включающему определение холестерина, оценку уровней глюкозы, мочевины, креатинина в крови. Внутрисердечную гемодинамику и структурно-функциональные показатели миокарда изучали методом эхокардиографии (ALOKA SSD 630). До и после терапии проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (АО ЗТ Инкарт, КТ-400, С.Петербург.) и АД (АО ЗТ Сольвейг, версия 2.0, Киев.). Исследование ВСП проводилось с помощью компьютерного электрокардиографа "Cardiolab 2000" всегда в одно и тоже время после 5 минут отдыха в положении лежа и при свободном дыхании. Анализ 5 минутного отрезка ЭКГ проводился с помощью метода быстрого преобразования Фурье. За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на ВСП. До и после лечения оценивались общая мощность спектра ВСП ($TP, мс^2$), как мера общей мощности нейрогуморальной регуляции, а также мощности спектра в областях (доменах) очень низких ($VLF, мс^2$), низких ($LF, мс^2$) и высоких ($HF, мс^2$) частот, отражающих, соответственно, гуморальные, симпатические и парасимпатические влияния в общей регуляции, а также отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей, как показатель симпатовагального баланса ($LF/HF, безразм.$) [2, 9].

По исходному значению TP пациенты каждой из групп условно разделялись на 2 подгруппы: с удовлетворительной ($TP > 1000 мс^2$) и низкой ($TP < 1000 мс^2$) мощностью нейрогуморальной регуляции. Эффективность лечения в каждой из групп оценивалась по его результатам в подгруппах с разным исходным состоянием регуляции. По количеству пациентов и исходному уровню артериального давления эти подгруппы были сопоставимыми. Однако во вторые подгруппы «попадали» пациенты большего возраста, с ИБС и перенесенным ИМ в анамнезе.

База данных по полученным результатам формировалась в Excel for Windows. В обработке результатов использовалась параметрическая статистика. Для каждого из показателей рассчитывались математическое ожидание (M) и его стандартное отклонение (sd). Достоверность различий определялась с использованием критерия Стьюдента для 95% доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект во всех трех группах пациентов оказался одинаковым как в случаях удовлетворительной, так и низкой исходной мощности регуляции (табл. 1, 2). Сочетание препаратов позволяло достигать его при меньших суммарных дозах. Удавалось одинаково результативно понизить как систолическое, так и диастолическое артериальное давление.

У пациентов с удовлетворительной исходной мощностью регуляции (табл. 1) в первых двух группах под влиянием терапии она понижалась и в третьей – возрастала. Во всех случаях эти влияния, однако, должны быть расценены как регуляторные, так как в итоге мощность регуляции стремилась к среднему оптимальному уровню. В группе 3 в результате лечения отмечен более высокий уровень баланса в ветвях регуляции. В группе 1 в финале лечения установлено дальнейшее смещение симпатовагального баланса в сторону симпатического звена.

У пациентов с исходно низкой мощностью регуляции терапия повышала ее (табл. 2). Может показаться, что степень этого повышения была принципиально разной в разных группах больных. Из таблицы видно, что наиболее высокая она в группе 1, несколько меньше в группе 3 и наиболее низкая в группе 2. На самом деле степень повышения регуляции реально во всех группах примерно одинакова. Это связано с тем, что у отдельных больных из групп 1, 3 имело место весьма существенное повышение мощности регуляции, что контролируется более высо-

кими в них по сравнению с группой 2 значениями стандартного отклонения (sd). Данные следует трактовать как высокую чувствительность отдельных больных к блокаторам АПФ с выраженным повышающим мощностью регуляции эффектом. Терапия бе-

та-блокаторами и их комбинацией с ингибиторами АПФ обладала теми преимуществами перед чистым назначением ингибиторов АПФ, что дополнительно проявлялась некоторой нормализацией симпатовагального баланса.

Таблица 1
Артериальное давление и ВСР у больных АГ с удовлетворительной мощностью регуляции до и после терапии (М, sd)

Показатели	Группы больных					
	1		2		3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	178.0 18.9	130.3 7.9*	181.3 6.3	134.2 0.6*	188.1 19.2	132.7 9.9*
ДАД, мм рт. ст.	103.9 9.7	83.64 4.35*	94.6 3.2	88.3 7.5	107.6 1.9	85.45 4.3*
TP, мс ²	2226 1113	1941 1700	10018 7880	5044 952*	1699 745	2030 168*
Vlf, мс ²	1144 54	943 79	3784 2396	1157 697*	1059 570	1256 780*
Lf, мс ²	565 254	493 443*	3842 2770	1652 1507*	433 209	552 445*
Hf, мс ²	517 527	487 551	2389 2027	1596 178*	207 90	237 45
L/H, безразм.	2.8 1.5	3.2 2.5	2.8 1.9	2.6 1.7	2.2 1.0	2.1 0.6

Примечание: * - против исходных значений P<0,05

Таблица 2
Артериальное давление и ВСР у больных АГ с низкой мощностью регуляции до и после терапии (М, sd)

Показатели	Группы больных					
	1		2		3	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	186.1 22.3	130 7.3*	173.2 11.8	131.7 7.2*	190 22.3	137.0 9.7*
ДАД, мм рт. ст.	109.2 8.5	83.5 4.1*	97 3.4	83.4 5.1	110.1 10.4	87.0 5.1*
TP, мс ²	474 187	1558 1610*	349 131	594 374*	515 265	842 561*
Vlf, мс ²	287.4 131.8	938.7 932.8*	190.8 102.4	364.9 295.6*	289.4 162.9	444.6 273.4*
Lf, мс ²	129.6 43.7	399.6 415.6*	125.6 70.9	144.5 74.8	158.4 82.8	283.5 230.4*
Hf, мс ²	56.8 28.9	220.9 261.1*	39.9 15.7	71.6 35.7*	67.2 47.1	112.6 87.5*
L/H, безразм.	2.9 1.4	3.0 1.5	2.7 1.2	2.5 1.4	3.3 1.5	2.8 1.2*

Примечание: * -против исходных значений P<0,05

Положительное влияние блокаторов АПФ и бета-блокаторов не только на динамику артериального давления, но и состояние нейрогуморальной регуляции хорошо известно [2, 7]. Более сильным его считают у бета-блокаторов [1, 10]. Наши исследования не только подтверждают эффективность в дополнение к гипотензивному регуляторного влияния этих препаратов, но и возможность достижения значимого терапевтического эффекта в суммарно меньших фармацевтических дозах. Положительное влияние на системы регуляции проявляется как общим ростом мощности регуляции, так и улучшением

в балансе ее ветвей, прежде всего, со стороны симпатовагального звена. Что касается изученной комбинации препаратов, результаты их влияния на регуляторные системы наиболее весомыми оказались в случаях исходно более низкой мощности регуляции, что позволяет делать более оптимистические прогнозы. Высокая индивидуальность реакций отдельных больных на гипотензивную терапию, в том числе комбинацией препаратов, показывает целесообразность персонализированного подхода к лечению больных.

В целом следует полагать, что комбинация бетаблокаторов и ингибиторов АПФ не

тільки дозволяє досягти більш значимого клінічного результату в веденні больних с артеріальною гіпертензією, но и делает

лечение в силу этих же обстоятельств экономически более выгодным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. // Терапевт. Арх. - 1997 - №3. - С. 55-58.
2. Яблунчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В. и др. Вариабельность сердечного ритма в современной клинике. ЧНИПФ "Будень", Донецк, 1997. - 192 с.
3. Alicandri C., Fariello R., Boni E et al. // J. Hypertens Suppl. 1985. - Suppl 3, №3. - P. 117-119.
4. Campelo M., Polonia J., Serrao P. et al. // Cardiol. - 1996. - Vol.87, №5. - P. 402-408.
5. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R et al. // J. Hypertens 1988. - Vol.6, №9. - P. 711-717.
6. Huikuri HV., Ylitalo A., Pikkujamsa SM. et al. // Am. J. Cardiol. 1996. - Vol.77, №12. - P. 1073-1077.
7. Piccirillo G., Munizzi MR., Fimognari FL et al. // Int. J. Cardiol 1996. - Vol.53, №3. - P. 291-298.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
9. Wolk R., Kulakovski P., Ceremuzynski L. // J. Hum. Hypertens 1996. - Vol.10, №5. - P. 327-32.

У ХВОРИХ З ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПОЄДНАННЯ МЕТОПРОЛОЛА І КОМБІНОВАНОЇ ФОРМИ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА З ГІДРОХЛОРТИАЗІДОМ У СУМАРНО МЕНШИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ДОЗАХ ДОЗВОЛЯЄ ДОСЯГНУТИ БІЛЬШОГО КЛІНІЧНОГО ЕФЕКТУ

Яблунчанський М.І., Каменська Е.П.
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна,
Центральна клінічна лікарня № 5, Харків

РЕЗЮМЕ

Вивчена клінічна ефективність комбінації бетаблокаторів і ангібіторів АПФ у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Обстежено 72 пацієнти віом 27-68 років (476.97 ± 5.2) з помірною АГ давниною 7.45 ± 5.2 роки. Усі пацієнти були поділені на 3 групи. У групі 1 (27 осіб) проводилася монотерапія комбінованим препаратом еналаприла малеата з гідрохлортиазідом 2 т. на добу в 2 прийоми і в групі 2 (10 осіб) використовувався метопролол у дозі 100 мг/доб в 2 прийоми. В групі 3 вивчена ефективність комбінації цих препаратів, кожний з яких призначався 1 раз на добу. Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводилося за допомогою комп'ютерного електрокардіографа "Cardiolab 2000". Оцінювалася загальна потужність спектра ВСР (TP, ms^2), як міра загальної потужності нейрогуморальної регуляції, потужності спектра у зонах (доменах) дуже низьких (VLF, ms^2), низьких (LF, ms^2) і високих (HF, ms^2) частот, що відбивають гуморальні, симпатичні і парасимпатичні впливи, відношення потужностей низькочастотної і високочастотної зон як показник симпатовагального балансу (LF/HF , безразм.). За початковим значенням TP пацієнти кожної з груп умовно поділялися на підгрупи з задовільною ($TP > 1000 ms^2$) і низькою ($TP < 1000 ms^2$) потужністю регуляції. Ефективність лікування в кожній із груп оцінювалася за його результатами в підгрупах із різним вхідним станом регуляції. Вірогідність відмінностей визначалася з використанням критерію Стьюдента для 95% довірчого інтервалу. Показано позитивний вплив блокаторів АПФ і бета-блокаторів не тільки на динаміку артеріального тиску, але і стан нейрогуморальної регуляції. Має місце зростання потужності регуляції і поліпшення балансу її гілок, передусім, з боку симпатовагальної ланки. Комбінація препаратів дозволяє досягнути більш значущого клінічного результату в сумарно менших дозах і робить лікування економічно більш вигідним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму, еналаприл малеат, метопролол

COMBINATION OF METAPROLOL AND CONJUNCTIVE FORM OF ENALAPRIL MALEAT AND HYDROCHLOTHIAZIDE IN SMALLER DOSES ALLOWS ACHIEVING BETTER PHARMACOTHERAPEUTICAL EFFECT IN MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS

Yabluchansky N.I., Kamenskaya E.P.

Kharkov National V.N. Karazin University, Central Clinical Hospital № 5, Kharkov

SUMMARY

The object of the present study was to evaluate the clinical effectiveness of the beta-blockers and ACE-inhibitors treatment of hypertension patients. The group of patients included 72 persons aged from 27 to 68 ($47\pm 6,97$) with a moderate hypertension remaining for $7,4\pm 5,2$ years. All patients were divided into 3 groups. The first group (27 patients) received monotherapy of the conjunctive form of enalapril and hydrochlorothiazide (2 tablets twice a day), the second group (10 patient) was getting metoprolol (100 mg/day twice a day). The third group of patients received both medications simultaneously once a day. Heart rate variability was obtained by using "Cardiolab 2000" device. The total power of spectrum (TP, ms^2) was evaluated as a measure of the total neuro-humoral regulation. Power of spectrum in the very low (VLF, ms^2), low (LF, ms^2) and high (HF, ms^2) frequency areas reflected the humoral, sympathetic and parasympathetic influences correspondently. The low and high frequency areas ratio was obtained as an index of the sympatho-vagal balance (LF\HF). According to the TP value obtained in the baseline the patients were divided into the sub-groups with a satisfactory ($TP > 1000 mc^2$) and low ($TP < 1000 mc^2$) power of the total regulation. The treatment effectiveness in each group was evaluated by comparing its results in sub-groups with different basal regulation status. The reliability of the discrepancies was obtained by using the Student criterion for 95% confiding interval. Positive influence of the ACE inhibitors and beta-blockers was observed not only in the arterial pressure dynamics but also in the neuro-humoral regulation status. The optimising influence on the regulation systems became apparent not only as a growth of the total regulation but also as normalization of its branch balance (first of all the sympatho-vagal balance). The combined therapy provided more pronounced clinical result with smaller doses then the regular therapy. It also made the treatment less expensive.

KEY WORDS: arterial hypertension, heart rate variability, enalapril maleat, metoprolol