

Влияние фозиноприла, амлодипина и метопролола на обратное развитие процессов ремоделирования органов-мишеней у больных артериальной гипертонией

А.Л. Хохлов¹, М.И. Шуникова¹, А.Ю. Соснин²

1 — Ярославская государственная медицинская академия

2 — МУЗ КБ №2 г. Ярославля

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности. Среди болезней системы кровообращения артериальная гипертония (АГ) занимает ведущее место. Ее распространенность в мире в настоящее время достигает 26% и, несмотря на все усилия по профилактике и лечению, эксперты отмечают тенденцию к дальнейшему росту. По данным эпидемиологического исследования в России среди взрослого населения АГ страдают 37,2% мужчин и 40,4% женщин [5].

Пути развития подходов к эффективному лечению АГ развивались параллельно доминирующему мнению о ведущих механизмах развития АГ. На первом этапе наибольшее значение придавалось собственно снижению АД, что стало основой для формирования и развития концепции «целевого АД» [7]. В настоящее время представляет интерес изучение не только гипотензивной, но также оргопротективной активности антигипертензивных препаратов [3]. Доказано, что появление структурных и функциональных изменений в миокарде, ремоделирование сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений [6, 8]. Кроме того, наличие АГ связывают с появлением функциональных нарушений вазодилатационных свойств эндотелия, что в свою очередь препятствует реализации защитных механизмов сосудистой стенки от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза [4]. В оценке эффективности и безопасности лечения артериальной гипертонии большое значение имеют изменения, происходящие в почках. Между тем, начальные этапы поражения почек при АГ остаются малоизученными. Решающее значение в этом процессе играет нарушение ауторегуляции внутривисцеральной

гемодинамики, влекущие за собой развитие фиброза и атеросклероза почечных клубочков [2].

Таким образом, при выборе лекарственного препарата для лечения АГ важно учитывать влияние антигипертензивных средств на структурные изменения в сердце и сосудах, функциональное состояние эндотелия и почек.

Цель исследования

Дать сравнительную оценку влияния терапии фозиноприлом, амлодипином и метопрололом на обратное развитие процессов ремоделирования органов-мишеней у больных артериальной гипертонией.

Материалы и методы

Результаты работы основаны на данных комплексного обследования 81 пациента с диагнозом артериальной гипертонии I-II степени. Больные были рандомизированы на три группы по 27 человек. Первая группа (I) в качестве антигипертензивной терапии получала фозиноприл (Моноприл, «Bristol Meyers», Италия) в стартовой дозе 10 мг/сутки; вторая группа (II) — амлодипин (Тенокс «KRKA», Словения) 5мг/сутки, третья (III) — метопролола тартрат (Метокард, «Polpharma», Польша) в дозе 50 мг/сутки. В случае если монотерапия была недостаточно эффективной, в каждой из групп добавлялся диуретик (гипотиазид 12,5 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут). Средний возраст пациентов I группы составил 51,55±8,47 лет, II группы — 54,11±9,02 года, III — 52,22±6,72 лет. По длительности заболевания пациенты распределены следующим образом (Me, 25%; 75%): I группа — 6 (3; 15) лет, II группа — 6 (3; 20)

лет, III группа — 7 (4; 15) лет. Период наблюдения составил 6 месяцев. Исходно и через 6 месяцев выполнялось суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография, дуплексное сканирование артерий почек, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Cockcroft-Gault. Для оценки функции эндотелия проводилась проба с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методике Celermajer D.S. в модификации *Ивановой О.В.* [4]. При проведении клинико-экономического анализа рассчитывали показатель «затраты-эффективность».

Все вычисления производились на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 и БИОСТАТИСТИКА в Windows. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро-Уилка. Использовались непараметрические методы статистики (критерий Вилкоксона), при сравнении частот — критерий χ^2 , оценку межгрупповых различий осуществляли с помощью дисперсионного анализа и по методу Краскела-Уоллиса. Проводился корреляционный анализ (метод Спирмена). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Во избежание ошибки при множественных

сравнениях применялась поправка Бонферрони. Статистически обработанные данные представлены в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, (25%; 75%) — 25-й и 75-й процентиля.

Результаты и их обсуждение

По основному терапевтическому эффекту исследуемые антигипертензивные программы были сопоставимы. «Целевого» уровня АД на фоне лечения достигли 74,1% (20/27) человек в первой группе, 73,1% (19/26) — во второй, 74,1% (20/27) человек в третьей группе. Средняя суточная доза фозиноприла при этом составила $17,4 \pm 6,6$ мг, амлодипина — $7,0 \pm 2,8$ мг, метопролола — $88,9 \pm 46,7$ мг. Комбинированная терапия использовалась у 40,7% (11/27), 46,1% (12/26) и 44,4% (12/27) пациентов соответственно.

Одна пациентка из группы амлодипина была исключена из исследования по причине возникновения побочного эффекта (частая желудочковая экстрасистолия). В динамике по результатам СМАД отмечалось равномерное снижение САД и ДАД во всех группах (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей мониторирования АД и ЧСС на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом

Показатель	Период исследования	p межгр	Фозиноприл		Амлодипин		Метопролол	
			Me, (25%; 75%)	Δ , %	Me, (25%; 75%)	Δ , %	Me, (25%; 75%)	Δ , %
САД день	исходно	0,582	148,0 (138,0; 160,0)	***	148,5 (136,0; 156,0)	***	144,0 (135,0; 151,0)	***
	6 мес	0,148	132,0 (123,4; 141,0)	-10,8	137,0 (131,0; 147,0)	-7,7	136,9 (131,2; 140,0)	-4,9
ДАД день	исходно	0,372	92,0 (86,0; 100,0)	***	91,5 (88,0; 95,0)	***	89,0 (85,0; 95,0)	***
	6 мес	0,128	82,0 (78,0; 88,9)	-10,9	86,0 (83,0; 89,0)	-6,0	84,0 (81,0; 89,7)	-5,6
ЧСС день	исходно	0,946	77,0 (69,0; 83,0)	**	75,0 (72,0; 82,0)	1,3	77,0 (70,0; 83,0)	***
	6 мес	0,017	72,0 (66,0; 79,0)	-6,5	76,0 (72,0; 81,0)		67,0 (63,0; 78,0)	-13,0
САД ночь	исходно	0,052	126,0 (118,0; 132,0)	***	128,0 (120,0; 142,0)	***	120,0 (115,0; 132,0)	**
	6 мес	0,042	114,0 (106,0; 124,0)	-9,5	121,0 (117,0; 130,0)	-5,5	116,8 (114,0; 124,0)	-2,6
ДАД ночь	исходно	0,014	76,0 (66,0; 80,0)	***	78,0 (75,0; 81,0)	*	71,0 (67,0; 76,0)	0
	6 мес	0,019	69,0 (62,0; 76,0)	-9,2	74,0 (71,0; 81,0)	-5,1	71,0 (66,0; 76,4)	
ЧСС ночь	исходно	0,363	60,0 (58,0; 68,0)	**	65,5 (59,0; 70,0)	-0,8	66,0 (58,0; 70,0)	***
	6 мес	0,011	58,0 (55,0; 65,3)	-3,3	65,0 (61,0; 68,0)		60,0 (55,3; 68,5)	-9,1

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при оценке динамики внутри групп. Достоверность межгрупповых различий приведена в таблице

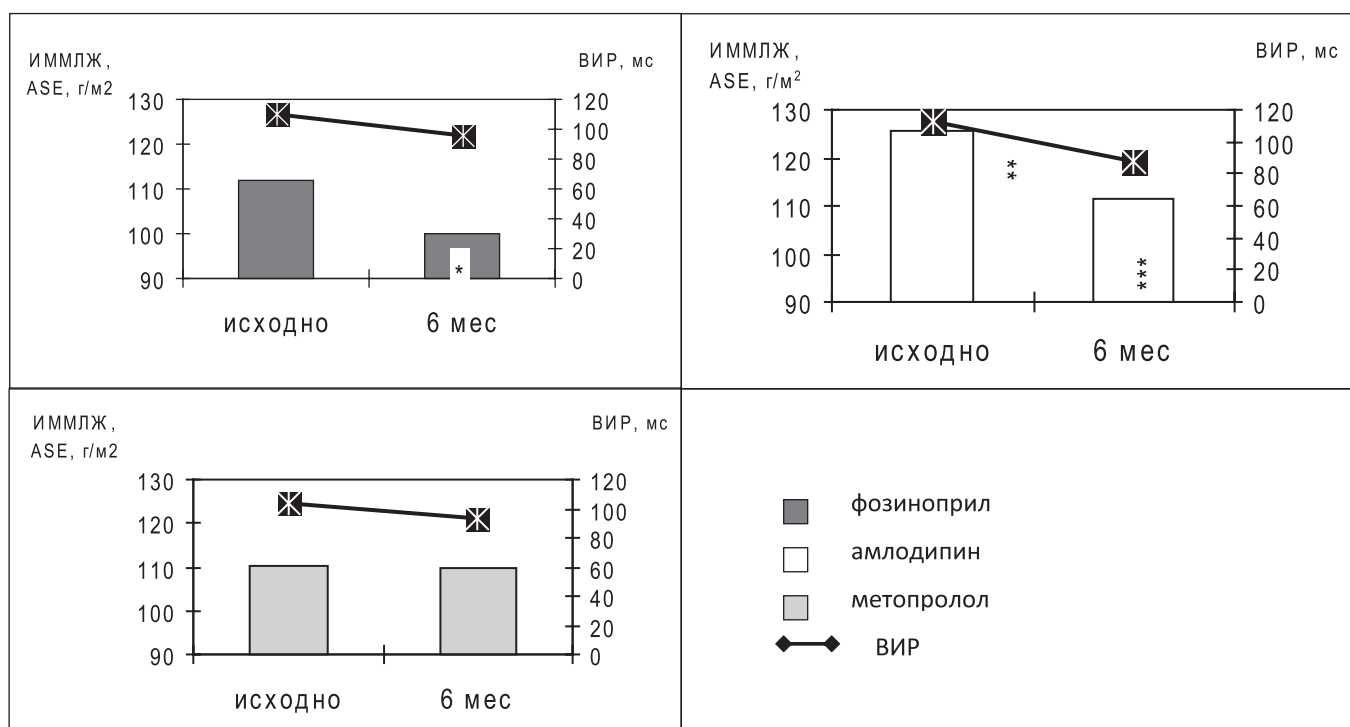


Рис. 1. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ при оценке динамики внутри групп. ИММЛЖ, ASE, г/м² — индекс массы миокарда левого желудочка, ВИР, мс — время изоволюмического расслабления левого желудочка. $p > 0,05$ при сравнении между группами

Наиболее выраженное уменьшение ЧСС в нашем исследовании наблюдалось в группе метопролола ($\Delta\text{ЧСС}_{\text{день}} = -13\%$, $p < 0,001$; $\Delta\text{ЧСС}_{\text{ночь}} = -9,1\%$, $p < 0,001$). В группе фозиноприла также имело место небольшое снижение ЧСС ($\Delta\text{ЧСС}_{\text{день}} = -6,5\%$, $p = 0,006$; $\Delta\text{ЧСС}_{\text{ночь}} = -3,3\%$, $p = 0,01$). В группе, получающей амлодипин, в динамике не было получено статистически значимых изменений этого показателя.

Признаки гипертрофии миокарда были зарегистрированы у 54,3% (44/81) больных: в I группе у 48,1% (13/27), во II группе у 63% (17/27), в III группе у 51,8% (14/27) ($p = 0,829$, критерий χ^2). При проведении корреляционного анализа выявлено наличие положительной корреляционной связи между индексом массы миокарда ЛЖ и рядом показателей: возрастом ($r = 0,29$, $p = 0,0087$), индексом времени САД днем ($r = 0,22$, $p = 0,045$), вариабельностью САД днем (VarСАД) ($r = 0,24$, $p = 0,031$) и уровнем пульсового АД (ПАД) ($r = 0,35$, $p = 0,001$). Следует также указать, что зафиксирована прямая корреляционная связь между этими же показателями и толщиной интимо-медиального комплекса (ТИМ) сонных артерий. Коэффициент корреляции между ТИМ и возрастом составил $r = 0,60$, $p < 0,001$; ТИМ и VarСАД днем — $r = 0,33$, $p = 0,0026$; ТИМ и ПАД — $r = 0,38$, $p = 0,0006$.

Наибольший эффект в отношении регресса ГЛЖ по нашим данным имеют амлодипин и фозиноприл (рис. 1).

На фоне терапии метопрололом изменения массы миокарда не достигли уровня статистической значимости. Между индексом массы миокарда (ИММЛЖ) и временем изоволюмического расслабления (ВИР) (показателем, характеризующим диастолическую функцию миокарда) существует стойкая прямая корреляционная связь: исходно $r = 0,33$, $p = 0,0024$, через 6 месяцев лечения $r = 0,35$, $p = 0,0016$. Сообразно с уменьшением выраженности ГЛЖ происходило улучшение диастолической функции ЛЖ: максимальному эффекту в отношении обратного развития процессов ремоделирования миокарда в группе амлодипина ($\Delta\text{ИММЛЖ}_{\text{II}} = -11,0\%$, $p < 0,001$) соответствовало наиболее выраженное уменьшение ВИР ($\Delta\text{ВИР}_{\text{II}} = -21,4\%$, $p < 0,01$).

При оценке состояния сосудов было выявлено наличие обратной корреляционной связи между толщиной интимо-медиального комплекса (ТИМ) и величиной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) ($r = -0,29$, $p = 0,008$). Наиболее предпочтительным в отношении сосудистого ремоделирования оказался фозиноприл за счет более выраженного снижения толщины интимо-медиального ком-

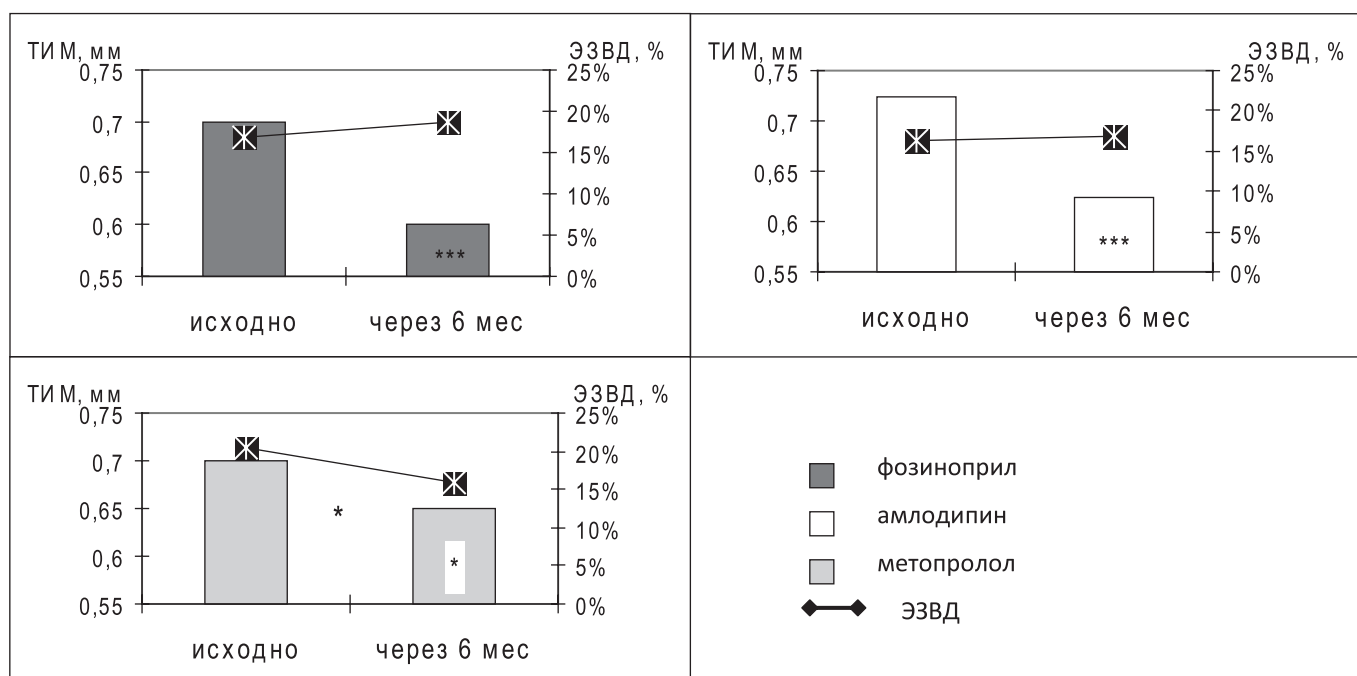


Рис. 2. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на структурное и функциональное состояние сосудов

Примечание. * — $p<0,05$; *** — $p<0,001$ при оценке динамики внутри групп. $p>0,05$ при сравнении между группами. ТИМ — толщина интимо-медиального комплекса, ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

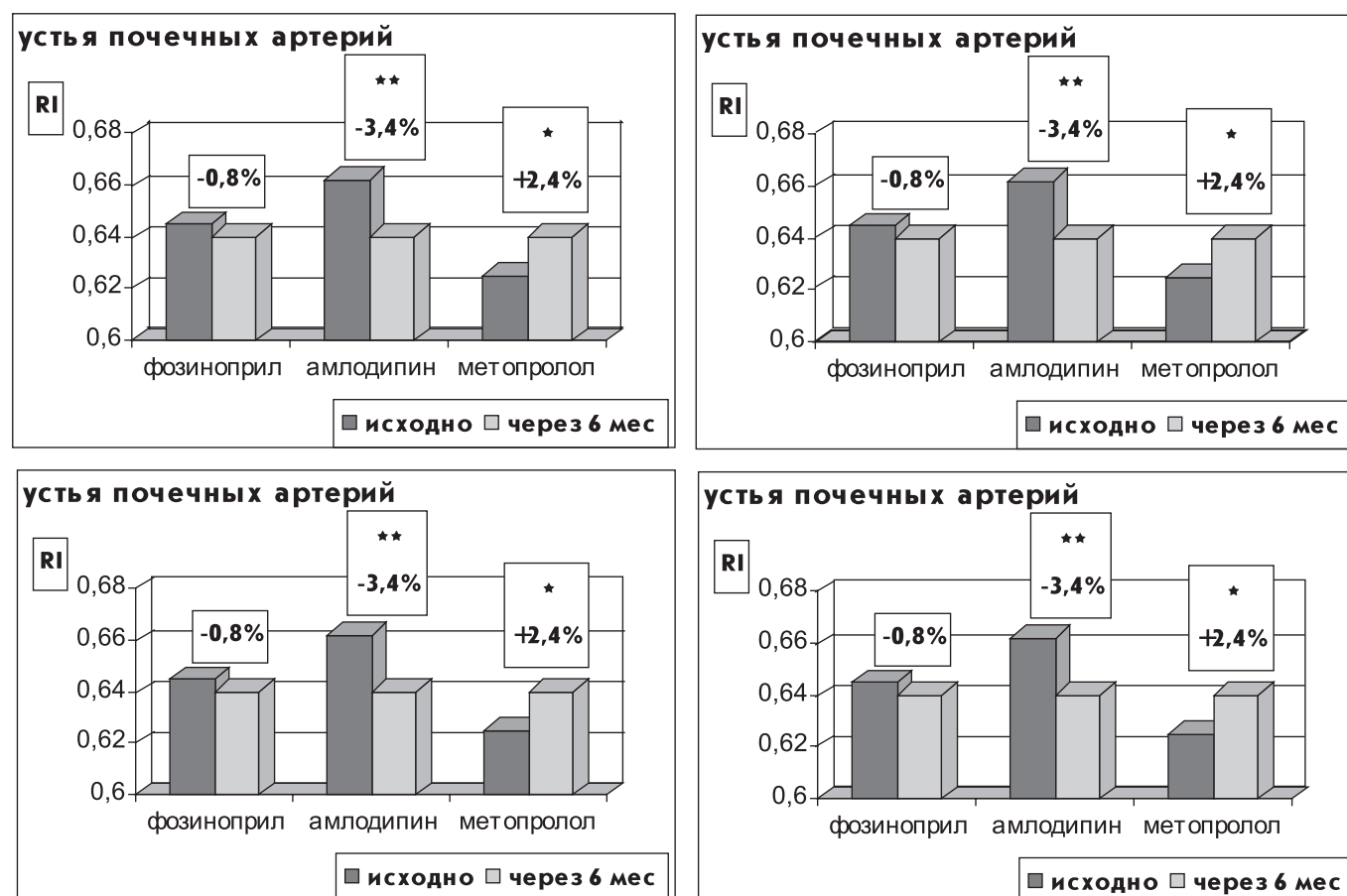


Рис. 3. Динамика периферического сопротивления кровотоку по почечным артериям на фоне терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом

Примечание. * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ при оценке динамики внутри групп. RI — индекс циркуляторного напряжения

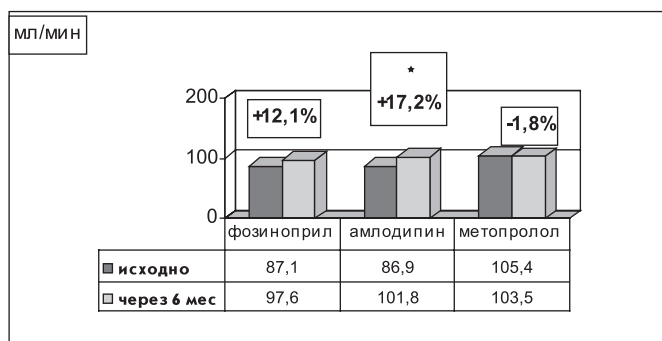


Рис. 4. Влияние терапии фозиноприлом, амлодипином, метопрололом на скорость клубочковой фильтрации

Примечание. * — $p < 0,01$ при оценке динамики внутри групп.
 $p > 0,05$ при сравнении между группами.

плекса (ТИМ) сонных артерий ($\Delta\text{ТИМ}_I = -14,3\%$, $p < 0,001$) и позитивного влияния на эндотелиальную функцию ($\Delta\text{ЭЗВД}_I = +10,1\%$, $p = 0,41$) (рис. 2). Амлодипин и метопролол оказывали меньший по сравнению с фозиноприлом эффект на гипертрофию сосудистой стенки ($\Delta\text{ТИМ}_{II} = -13,8\%$, $p < 0,001$ и $\Delta\text{ТИМ}_{III} = -7,1\%$, $p = 0,015$). Эндотелиальная функция на фоне терапии амлодипином изменилась незначительно ($\Delta\text{ЭЗВД}_{II} = +4,3\%$, $p = 0,75$), в группе метопролола выявлено отрицательное влияние ($\Delta\text{ЭЗВД}_{III} = -22,3\%$, $p = 0,01$).

У больных артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии может регистрироваться повышенная резистентность внутрипочечных артерий (RI) [1]. На фоне терапии фозиноприлом RI уменьшается на всех уровнях, причем статистически значимо в дистальных отделах ($\Delta\text{RI}_{\text{сегм.}} = -3,1\%$, $p = 0,015$), что свидетельствует о позитивном влиянии лечения на почечную гемодинамику (рис. 3). Терапия амлодипином также способствовала улучшению почечного кровотока, но уступала фозиноприлу по выраженности эффекта. Между тем, до начала лечения в группе амлодипина регистрировался более высокий по сравнению с группой метопролола показатель периферического сопротивления кровотоку в устьях почечных артерий. На фоне терапии метопрололом отмечалось некоторое увеличение периферического сопротивления, статистически значимо в устье почечных артерий ($\Delta\text{RI}_{\text{устье.}} = +2,4\%$, $p = 0,027$).

При проведении сравнения групп по скорости клубочковой фильтрации до и после лечения различий получено не было: до лечения $p = 0,157$, через 6 месяцев лечения $p = 0,601$ (метод Краскела-Уоллиса). Внутри каждой из групп имели место следующие изменения: в группе фозиноприла СКФ возросла на 12,1% ($p = 0,079$), в группе амлодипина на 17,2% ($p = 0,006$), в группе метопролола снизилась на 1,8% ($p = 0,211$) (рис. 4).

Результаты, полученные в нашей работе, позволяют сделать вывод о наличии у исследуемых препаратов дополнительных терапевтических эффектов помимо снижения уровня АД, которые нужно учитывать при назначении терапии. Наличие симптомов, в отношении которых выявлено положительное влияние той или иной фармакологической группы антигипертензивных препаратов у конкретного пациента, могут расцениваться как добавочные показания к их использованию.

Выводы

- Терапия фозиноприлом (Моноприлом), амлодипином (Теноксом) и метопрололом (Метокардом) артериальной гипертензии I-II степени, I-II стадии на протяжении 6 месяцев не отличалась по степени снижения среднесуточных показателей артериального давления. Целевого уровня АД в первой группе достигли 74,1% пациентов, во второй — 73,1%, в третьей группе — 74,1%.
- Амлодипин и фозиноприл в отличие от метопролола обладали кардиопротективным действием: индекс массы миокарда левого желудочка снизился на 11,0% и 10,8% соответственно. Фозиноприл, амлодипин и в меньшей степени метопролол уменьшали толщину интима-медиального комплекса сонных артерий (на 14,3%, 13,8% и 7,1%).
- Фозиноприл обладал более выраженным нефропротективным действием в виде уменьшения периферического сопротивления внутрипочечному кровотоку. Амлодипин так же оказывал благоприятный эффект на почечную гемодинамику, но несколько уступал фозиноприлу по выраженности эффекта, увеличивал скорость клубочковой фильтрации.

Литература

1. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Ефимова Е.В., Врублевский А.В., Суслова Т.Е., Макарова Е.В. Особенности внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией в доклинической стадии нефроангиопатии // Сахарный диабет. — 2001. — №3. — Доступ: <http://www.diabet.ru/Sdiabet/2001-03/2001-3-08.htm>
2. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска // Кардиология. — 2007. — Т. 47, №12. — С. 74-80.
3. Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. Опыт применения спираприла и его эффекты у больных с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. — 2006. — №1. — С.47-50.
4. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии // Системные гипертензии — Приложение к Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, №1. — С. 31-38.
5. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Российский Кардиологический Журнал. — 2006. — № 60. С. 45-50.
6. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P.1432-1437.
7. Kannel W., Wolf P., McGee D. Et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the Framingham Study // J. Am. Med. Assoc. — 1981. — Vol. 245. P. 1225-1229.
8. Zanchetti A, Bond MG, Henning M et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2422-2427.