

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2+616.71-007.234]-02:618.173

Сучасні підходи до призначення комбінованої антигіпертензивної терапії у жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією та остеопорозом у постменопаузальний період

Н.І. ЯРЕМА, д. мед. н.

/Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського/

Резюме

Современные подходы к назначению комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией и остеопорозом в постменопаузальном периоде

Н.И. Ярема

Изучены показатели обмена кальция и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 78 пациенток со II стадией эссенциальной АГ, со 2 и 3 степенью АГ в постменопаузальном периоде. МПКТ изучали двухфотонным рентгеновским денситометром DXA фирмы Lunar. Пациентки первой группы получали моэксиприл 7,5–15 мг/сут и гидрохлортиазид 12,5–25 мг/сут, второй группы – бисопролол 5–10 мг/сут и S-амлодипин 5–10 мг/сут. Длительная комбинированная терапия моэксиприла с гидрохлортиазидом у пациенток с эссенциальной АГ и остеопорозом в постменопаузальном периоде способствует значимому повышению МПКТ. У пациенток с эссенциальной АГ и сниженной минерализацией костной ткани в постменопаузальном периоде при длительной комбинированной терапии бисопрололом и S-амлодипином отмечена тенденция к улучшению показателей МПКТ.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, постменопауза, минеральная плотность костной ткани, моэксиприл, гидрохлортиазид, бисопролол, S-амлодипин

Summary

The influence of Long-Term Combined Antihypertensive Therapy on the Bone Mineral Density in Female Patients with Essential Hypertension in Postmenopause

Yarema N.I.

The indexes of calcium metabolism and bone mineral density (BMD) in 78 postmenopausal female patients with the II stage and the 2 and 3 degrees of essential hypertension (EH) were examined. Determination of bone mineral density was provided by the X-ray densitometer produced by Lunar company. Patients of the first group took moexipril 7,5–15 mg per day and hydrochlorothiazide 12,5–25 mg per day, patients of the second group took bisoprolol 5–10 mg per day and S-amlodipin 5–10 mg per day. The long-term combined therapy with moexipril and hydrochlorothiazide in female patients with essential hypertension and osteoporosis in postmenopause causes the increasing of BMD. In female patients with EH with reduced bone mineralization in postmenopausal period the tendency to growing up BMD indexes after the long-term combined therapy with bisoprolol and S-amlodipin was observed.

Key words: essential arterial hypertension, postmenopause, bone mineral density, moexipril, hydrochlorothiazid, bisoprolol, S-amlodipin

Гіпертонічна хвороба (есенціальна артеріальна гіпертензія) є одним із найпоширеніших захворювань в Україні. За даними епідеміологічних досліджень підвищений рівень артеріального тиску у деяких регіонах виявляють більш як у 30% дорослого населення [2]. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці і лікуванні та наявність ефективних засобів антигіпертензивної терапії різного механізму дії, артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною причиною розвитку серцево-судинних і судинно-мозкових ускладнень у багатьох країнах світу, а ризик їх розвитку і смерті прямо пропорційно залежить від ступеня підвищення артеріального тиску (АТ) і, відповідно, ефективності його контролю [1,5].

Поширеність серцево-судинних захворювань у жінок у віковій групі 45–60 років не перевищує 11,1–14,3%, у той час як у віці понад 60 років ці захворювання виявляються більше ніж у третини жінок.

Крім того, дефіцит естрогенів у менопаузальний період порушує баланс між рівнем кальцію у сироватці крові, паратиреоїдним гормоном, кальцитріолом та кальцитоніном, що паралельно із підвищенням темпу резорбції кісткової тканини призводить до виникнення остеопорозу [3]. Зі зростанням важливості проблеми лікування АГ і остеопорозу, як двох дуже поширених захворювань, особливо у старшому віці, є необхідність у тривалому застосуванні медикаментозних препаратів, направлених на ефективне лікування АГ і, водночас, із сприятливим впливом на остеопороз.

На сьогоднішній день механізм дії різних антигіпертензивних препаратів на кісткову тканину не є цілком розкритим. Встановлено, що терапевтичний ефект інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) здійснюється в основному через зниження рівня ангіотензину II, який може діяти на кісткові клітини через тканинну

ренін-ангіотензинову систему, що регулює кровотік у капілярах кісткової тканини, і спричиняє резорбцію кістки шляхом підвищення активності остеокластів [9, 10], або, зв'язуючись з рецепторами ангіотензину I на остеобластах, сприяє виділенню медіаторів, які активують остеокласти [3, 4]. Крім того, ангіотензин II може впливати на метаболізм кальцію, знижуючи концентрацію іонізованого кальцію і підвищуючи рівень паратиреоїдного гормону [9, 10]. Відомо, що при прийомі тіазидних діуретиків зменшується екскреція кальцію проксимальним відділом каналців нирок і знижується ризик розвитку остеопорозу [6, 8, 10]. Антагоністи кальцію, згідно з даними літератури, можуть знижувати кишкову абсорбцію кальцію, а також сприяти збільшенню ниркової екскреції кальцію [8]. Неоднозначність результатів щодо впливу антигіпертензивних препаратів на стан мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на есенціальну АГ стали підставою для наших досліджень.

Метою нашої роботи було вивчити вплив тривалої антигіпертензивної терапії при комбінованому застосуванні моексиприлу з гідрохлоротіазидом, а також бісопрололом з S-амлодипіном на мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнток з есенціальною АГ і зниженням мінералізації кісткової тканини у постменопаузальний період.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 78 хворих жінок у постменопаузальний період з II стадією гіпертонічної хвороби, (т.т. есенціальної АГ), з 2 та 3 ступенем АГ. Усім пацієнткам проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження для верифікації діагнозу есенціальної АГ згідно із загальноприйнятими критеріями ВООЗ. Обстежені пацієнтки склали три групи: 28 увійшли до 1-ї групи, 32 – до 2-ї групи, 18 – до 3-ї групи. Хворі всіх груп були подібні за віком: відповідно 50,4±2,3, 51,4±2,2 і 50,6±2,5 року (від 42 до 63 років) і тривалістю хвороби 8,4±1,4, 9,3±1,7 і 8,3±1,6 року. Практично у всіх пацієнток було виявлено знижену МЩКТ, тобто остеопенію чи остеопороз. Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок такого ж віку. Визначення МЩКТ проводили за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DXA фірми Lunar. Аналізували такі показники: BMD (bone mineral density) – мінеральну щільність губчастої кістки поперекового відділу хребта в г/см², відносні показники T і Z у одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T – від рівня здорових молодих людей і Z – стосовно здорових людей своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ були інтерпретовані згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення кальцію (Ca) в крові і сечі проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону (ПТГ) – імуноферментним методом. Добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) проводили за допомогою автоматичної системи холтерівського моніторування АТ «Labtech Cardiospi Ltd», Угорщина.

Для лікування пацієнткам 1-ї групи призначали моексиприл у дозі 7,5–15 мг на добу в комбінації з гідрохлоротіазидом у дозі 12,5–25 мг на добу, 2-ї групи – бісопрололом 5–10 мг на добу з S-амлодипіном у дозі 5–10 мг на добу. Групу порівняння (3-тя група) склали пацієнтки, які суб'єктивно почувалися задовільно і тому не приймали призначених антигіпертензивних препаратів, обмежуючись виконанням рекомендацій щодо немедикаментозної корекції АГ. Дослідження проводили до лікування та через 1 рік.

Статистична обробка результатів виконувалася за допомогою пакету програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Розподіл параметричних показників у вибірках перевіряли на відповідність закону нормальності (Гаусівський розподіл) за критерієм Шапіро–

Вілкса. Оскільки розподіл більшості показників суттєво відрізнявся від нормального, то ці характеристики описували, подаючи медіану, нижній і верхній квантілі. Порівняння показників між групами виконували з використанням непараметричного критерію Манн–Уїтні, для оцінки динаміки показників у групах застосовували парний критерій Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

У групах жінок з есенціальною АГ була проведена оцінка антигіпертензивного ефекту комбінованої терапії моексиприлом з гідрохлоротіазидом (1-ша група) та бісопрололом з S-амлодипіном (2-га група). У хворих через 12 місяців лікування відмічено суттєвий антигіпертензивний ефект, співставний між групами, з достатньою ефективністю препаратів у 1-й групі – у 76,3% випадків та у 73,8% випадків у 2-й групі хворих. За даними 24-годинного ДМАТ у обох групах пацієнток через 12 місяців терапії спостерігалось достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ, показники систолічного і діастолічного АТ в денний і нічний періоди були також достовірно нижчими від вихідних значень. У групі порівняння без медикаментозного лікування середні показники АТ мали тенденцію до підвищення.

У процесі динамічного спостереження хворих з есенціальною АГ були визначені та проаналізовані показники обміну кальцію. У 1-й групі пацієнток спостерігалась чітка тенденція до збільшення концентрації кальцію в крові з 2,12 (2,04–2,26) ммоль/л до 2,21 (2,07–2,31) ммоль/л. При цьому виявлено значиме зниження добової кальціурії – на 9,8% (p<0,05) (рис. 1). В процесі динамічного спостереження виявлено незначне зниження активності лужної фосфатази в крові, що може свідчити про зниження інтенсивності процесів кісткової резорбції і ремоделювання. Проявилась також тенденція до зниження рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ) в крові, проте і через рік він залишився вище контрольного значення.

У 2-й групі пацієнток, яким протягом року проводили комбіновану терапію бісопрололом і S-амлодипіном, виявлено незначне підвищення концентрації загального кальцію в крові, що поєднувалось з тенденцією до зниження виведення кальцію з сечею. Так, рівень добової кальціурії після тривалого лікування знизився з 4,12 (3,84–4,21) ммоль/д до 3,94 (3,74–4,06) ммоль/д, тобто на 5,3% (p>0,05), а середній рівень ПТГ достовірно знизився на 8,4% (p<0,05). Відсутність лікування АГ у пацієнток, які увійшли до групи порівняння, супроводжувалась поглибленням порушень у них кальцієвого обміну (рис. 1).

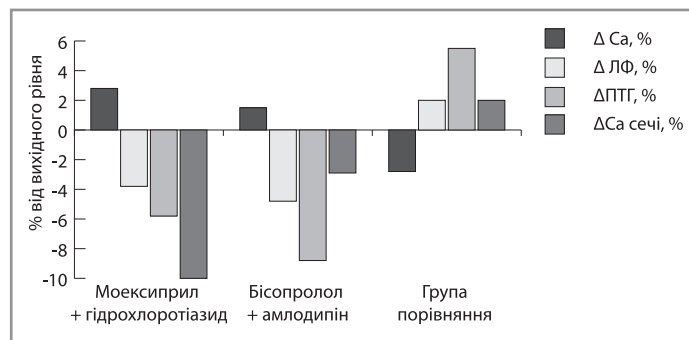


Рис. 1. Динаміка показників кальцієвого обміну у двох групах хворих жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією при комбінованій терапії та в групі порівняння

Примітки: ЛФ – лужна фосфатаза, ПТГ – паратиреоїдний гормон.

Таблиця 1. Показники динаміки МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією при комбінованій терапії і в групі порівняння

Показник	Моексиприл + гідрохлоротіазид	Бісопролол + S-амлодипін	Група порівняння
ΔМЩКТ, г/см ²	0,023 (0,008–0,041)	0,012 (-0,004–0,025)	-0,034 (-0,056–(-0,012)
ΔМЩКТ, %	2,51 (0,51–3,45)	1,04 (-0,23–1,81)	-3,43 (-5,75–(-1,16)
ΔYA, %	1,65 (0,24–1,97)	0,94 (-0,41–1,56)	-1,92 (-3,41–(-0,55)
ΔT, ум.од.	0,02 (0,01–0,05)	0,02 (-0,01–0,03)	-0,02 (-0,06–(-0,01)
ΔAM, %	1,51 (0,37–1,98)	0,76 ((-0,42)–(1,56))	-1,92 (-3,32–(-0,52)
ΔZ, ум.од.	0,02 (0,01–0,04)	0,01 (-0,01–0,03)	-0,02 (-0,06–(-0,01)

Примітки: МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини, ΔT – показник відхилення від рівня здорових молодих людей, ΔZ – показник відхилення від рівня здорових осіб своєї вікової групи та статі.

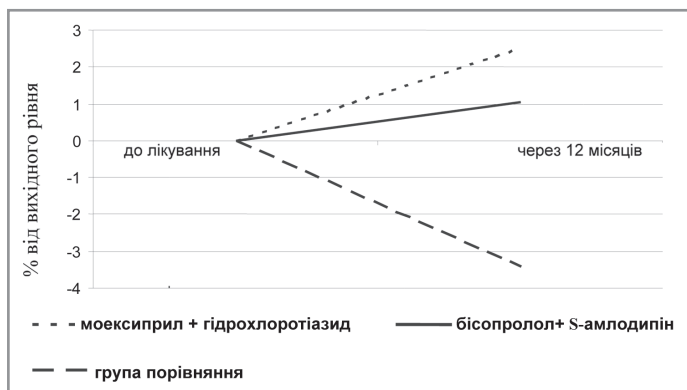


Рис. 2. Динаміка МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією при комбінованій терапії і в групі порівняння

Проведено аналіз динаміки показників МЩКТ у пацієнток з есенціальною гіпертензією при комбінованій антигіпертензивній терапії моексиприлом з гідрохлоротіазидом та бісопрололом з S-амлодипіном. У жінок, які протягом року приймали моексиприл з гідрохлоротіазидом, показники МЩКТ при первинному обстеженні і через 12 місяців лікування склали відповідно 1,060 (0,962–1,109) г/см² і 1,096 (1,022–1,156) г/см² (p<0,05), тобто показник динаміки МЩКТ в процесі лікування у цій групі хворих жінок був 0,036 (0,029–0,045) г/см² (табл. 1).

Отже, показник динаміки МЩКТ у групі моексиприлу з гідрохлоротіазидом був з позитивним знаком і склав у відсотках 2,51 (0,51–3,43)% (рис. 2). Це свідчить про значну позитивну тенденцію в динаміці МЩКТ у цій групі хворих за даними денситометрії. Показники динаміки T і Z у цій групі також проявили чітку тенденцію до покращання і свідчать про сповільнення у хворих цієї групи прогресування остеопорозу при тривалому лікуванні моексиприлом та гідрохлоротіазидом. За даними досліджень інших авторів, між вживанням інгібіторів АПФ і тiazидних діуретиків та динамікою показників МЩКТ також був виявлений позитивний кореляційний зв'язок [6,7].

Показники динаміки МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих жінок з есенціальною АГ при комбінованій терапії бісопрололом з S-амлодипіном в цілому по групі виявили тенденцію до підвищення (рис. 2). Так, динаміка МЩКТ у цій групі пацієнток була 0,012 (-0,005–0,026) г/см² (p>0,05), що у відсотках склало 1,04 (-0,23–1,81)%. Тенденцію до підвищення мали і показники відносно пікових і вікових норм – ΔT і ΔZ, а також вмісту мінералів у кістці, хоча ці

результати також не були достовірними. Можливо, позитивна динаміка МЩКТ у цій групі хворих, які приймали бета-адреноблокатори разом з антагоністами кальцію, обумовлена стримуючим впливом цих препаратів на швидкий катаболізм кісткової тканини [6]. У групі порівняння при повторному обстеженні через 12 місяців виявлено достовірне зниження МЩКТ на -3,43 (-5,74) – (-1,15)% у порівнянні з вихідним значенням при первинному обстеженні.

Висновки

Комбінована терапія моексиприлом та гідрохлоротіазидом у пацієнток з есенціальною АГ і остеопорозом у постменопаузальний період сприяє значущому підвищенню мінеральної щільності кісткової тканини.

У жінок з есенціальною АГ і зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини у постменопаузальний період при тривалій комбінованій терапії бісопрололом з S-амлодипіном відмічена тенденція до покращання показників мінеральної щільності кісткової тканини.

Список використаної літератури

- Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–15.
- Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 3–12.
- Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. – К., 2002. – 356 с.
- Кириченко А.А. Терапія моексиприлом жінок с артеріальною гіпертензією в постменопаузі та його вплив на остеопороз // Кардіологія. – 2005. – № 7. – С. 34–37.
- Сіренко Ю.М. Виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999–2007 роки) // Артеріальна гіпертензія. – 2008. – № 2 (2). – С. 83–88.
- Chen J.M.H., Heran B.S., Wright J.M. et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD007187.
- Guerrero P., Fuchs F.D., Moreira L.M., Martins V.M., Bertoluci C., Fuchs S.C., Gus M. Blood pressure-lowering efficacy of amiloride versus enalapril as add-on drugs in patients with uncontrolled blood pressure receiving hydrochlorothiazide // Clin. Exp. Hypertens. – 2008. – 30 (7). – P. 553–564.
- Ткачєва О.Н., Шумбутова А.Ю., Новикова І.М., Самсоненко М.С. Клиническая оценка метаболических эффектов антигипертензивной терапии // Кардиология. – 2008. – №3. – С. 34–38.
- Kanis J.A. On behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by University of Sheffield.
- Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.