

УДК 616.12-008.331.1-085.254.1/.355]-06:616.71-007.234

Н.І. ЯРЕМА, д. мед. н., професор

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

Інгібітор АПФ з діуретиком – препарати вибору при лікуванні пацієнток з артеріальною гіпертонічною хворобою і постменопаузальним остеопорозом

Резюме

Інгібітор АПФ с діуретиком – препарати вибору при лікуванні пацієнток с гіпертонічної хворобою і постменопаузальним остеопорозом

Н.І. Ярема

Целью работы было изучение влияния моэксиприла и индапамида на минеральную плотность костной ткани у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузальный период с учетом антигипертензивной эффективности этих препаратов и их влияния на вариабельность ритма сердца (ВРС). Обследовано 95 больных женщин в постменопаузальный период с АГ II стадии, 2–3-й степени. Обследованные пациентки составили две группы: в I группу вошли 38 женщин, которым проводилась монотерапия моэксиприлом в суточной дозе 7,5–15 мг 1 раз в сутки; во II группу – 57 пациенток, принимавших комбинированную терапию моэксиприлом в суточной дозе 7,5–15 мг и индапамидом в дозе 2,5 мг в сутки. Исследование проводили до лечения и через 6 месяцев. Снижение артериального давления до целевого уровня после проведенного лечения было достигнуто у 65,8% пациенток I группы и у 80,7% – II группы. В результате монотерапии моэксиприлом (I группа) была отмечена тенденция к улучшению денситометрических показателей. Комбинированная терапия моэксиприлом с индапамидом у пациенток II группы способствовала значимому повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Показатели уровня кальция (Са) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови больных женщин обеих групп после проведенного лечения достоверно не изменились. Под влиянием моэксиприла и индапамида у обследованных пациенток наблюдалось значимое улучшение показателей ВРС. Выраженность остеопороза имела положительную коррелятивную связь с симпато-вагусным индексом у женщин с АГ в постменопаузальный период.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, постменопаузальный период, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, моэксиприл, индапамид

Summary

ACE Inhibitor and Diuretic – the Drugs of Choice for Treatment Patients with Arterial Hypertension and Postmenopausal Osteoporosis

N.I. Iarema

The aim of our study was to examine the influence of Moexipril and Indapamide on bone mineral density of female patients with essential arterial hypertension in postmenopausal period taking into account the antihypertensive efficacy of these drugs and their effects on heart rate variability. The study involved 95 women of postmenopausal period with II stage of hypertension, that is the essential hypertension of 2nd and 3rd grade of hypertension. Examined patients were divided into two groups: the first group included 38 female patients who were assigned to monotherapy by Moexipril in daily dose 7.5–15 mg 1 time per day, the second group included 57 patients who received combination therapy of Moexipril in a daily dose of 7.5–15 mg and Indapamide in a dose of 2.5 mg per day. The study was performed before and 6 months after treatment. After treatment the reduction of blood pressure to the target level in the first group was observed in the 18 patients (66.7%), in second group – 35 (83.3%). Moexipril monotherapy provided tendency to improving densitometric parameters. Combination therapy with Moexipril and Indapamide in postmenopausal patients with hypertension and osteoporosis caused meaningful increase of bone mineral density. Indicators of calcium and parathyroid hormone in the blood of patients of both women groups were not significantly changed after treatment. Severity of osteoporosis was correlate with sympathovagal index in women with hypertension in postmenopausal period. Moexipril and Indapamide improved heart rate variability of examined patients.

Key words: essential hypertension, postmenopause, bone mineral density, osteoporosis, Moexipril, Indapamide

Нині для практичної охорони здоров'я проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок в постменопаузальний період є актуальною, оскільки обидва фактори – АГ і настання статевої інволюції – є прогностично несприятливими чинниками, що істотно підвищу-

ють ризик розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень [5, 9]. У багатьох жінок, що вступають в цей період, розвиваються вазомоторні, нервово-психічні та ендокринно-обмінні порушення, що значно погіршують якість їх життя і прогноз.

Причиною, що спонукає лікарів приділяти значну увагу власне АГ у жінок в постменопаузальний період, є недостатня кількість даних і конкретних рекомендацій щодо вирішення цієї проблеми. Зокрема, є результати застосування одного з інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) – моексиприлу при лікуванні АГ у жінок в постменопаузальний період [1]. Високу ефективність, успішність і безпеку застосування моексиприлу було виявлено у дослідженні MADAM (моексиприл як активно діючий антигіпертензивний препарат у період постменопаузи), що представляє комплекс клінічних та експериментальних досліджень [4]. В результаті досліджень було продемонстровано, що крім антигіпертензивного ефекту моексиприл не чинив несприятливого впливу на ліпідний і вуглеводний обмін, знижував резорбцію кісткової тканини, стимулювану ангіотензином, тим самим сповільнюючи прогресування остеопорозу у жінок в період постменопаузи [6].

Відомо, що при прийомі тіазидних діуретиків як у чоловіків, так і у жінок покращується всмоктування кальцію в кишечнику, зменшується екскреція кальцію проксимальним відділом канальців нирок і знижується ризик розвитку остеопорозу [10]. За результатами спостережень переломи кісток значно рідше спостерігаються у хворих з АГ, які лікувались тіазидними діуретинами, порівняно з хворими, які отримували інші антигіпертензивні препарати [13]. За даними деяких авторів, в нейрогуморальній регуляції остеогенезу відіграє певну роль вегетативна нервова система. На сьогоднішній день одним із найбільш доступних та інформативних методів, що дозволяє вивчати кількісні характеристики функціонування вегетативної нервової системи, є метод вивчення варіабельності ритму серця (ВРС) [11].

Метою роботи було вивчення впливу моексиприлу та індапаміду на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у жінок з есенціальною АГ у постменопаузальний період з урахуванням антигіпертензивної ефективності цих препаратів та їх впливу на ВРС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 95 пацієнок з есенціальною АГ II стадії, 2–3-го ступеня в постменопаузальний період. Всім хворим проведено загально-клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу есенціальної АГ на підставі критеріїв Комітету експертів ВООЗ (1999) та рекомендацій Українського товариства кардіологів (2004). Обстежені пацієнтки були розподілені на дві групи: 38 жінки увійшли до I групи, 57 – до II групи. Хворі обох груп були співставні за віком (середній вік відповідно 52,4±2,8 і 51,8±3,6 року; від 40 до 65 років) і тривалістю захворювання (відповідно 9,2±2,5 і 8,7±2,9 року). Контрольну групу склали 20 практично здорових жінок такого самого 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 в одиницях стандартних відхилень і у відсотках: T – від рівня здорових осіб молодого віку, Z – стосовно здорових осіб своєї вікової групи. Результати вимірювання МЩКТ інтерпретували згідно з рекомендаціями ВООЗ. Визначення рівня кальцію крові

проводили фотометричним методом, паратиреоїдного гормону – імуноферментним методом. Контроль артеріального тиску (АТ) проводили методом стандартної сфігмоманометрії за методом Короткова вранці до прийому препарату. Дослідження ВРС здійснювали за допомогою Холтерівського моніторингу ЕКГ (фірми MediTech, Угорщина); визначення часових та спектральних показників серцевого ритму проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Північно-Американського товариства електрокардіостимуляції та електрофізіології [11]. При проведенні аналізу ВРС використовували такі параметри: SDNN-i – стандартне відхилення інтервалів R-R, SDANN – стандартне відхилення середніх R-R інтервалів, pNN50 – відсоток послідовних інтервалів R-R з різницею між ними >50 мс, а також частотні характеристики: LF – потужність спектра області низьких частот, VLF – дуже низьких частот; HF – високих частот, LF/HF – показник симпато-парасимпатичного індексу. Добове моніторування АТ (ΔMAT) проводили за допомогою автоматичної системи Холтерівського моніторингу Cardiotens (фірми MediTech, Угорщина). Оцінку добового двофазного ритму АТ проводили за ступенем зниження систолічного АТ (САТ) в денний та нічний час із розрахунком добового індексу (ΔI).

Всі жінки в постменопаузальний період після відміни антигіпертензивної терапії, яка не забезпечувала досягнення цільового рівня АТ <140/90 мм рт.ст., були переведені на монотерапію ІАПФ моексиприлом в добовій дозі 7,5–15 мг 1 раз на добу, з урахуванням клінічних показань для призначення ІАПФ і при визначенні у них методом денситометрії зниженої МЩКТ, тобто остеопенії або остеопорозу. Протягом 2–3 тижнів проводили корекцію дози моексиприлу для досягнення цільового рівня АТ. Пацієнтки із задовільним гіпотензивним ефектом (38 осіб) склали I групу і продовжили монотерапію моексиприлом. Жінкам, у яких антигіпертензивний ефект моексиприлу був недостатнім, до схеми лікування додавали індапамід в дозі 2,5 мг на добу. Ці пацієнтки увійшли до II групи (57 жінок). Дослідження проводили до початку і через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакету програм «STATISTICA 6.0» (Statsoft, USA). Середні значення показників представлені з їх стандартними похибками (M±m). Проводився кореляційний аналіз показників МЩКТ і ВРС. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Динаміка середніх значень АТ за даними його реєстрації за стандартною методикою сфігмоманометрії в ранкові години до прийому препарату свідчить, що середні значення САТ і діастолічного АТ (ДАТ) в групі спостереження до призначення моексиприлу були відповідно: (162±9) мм рт.ст. і (101±4) мм рт.ст. В I групі пацієнок, які отримували монотерапію моексиприлом, через 6 місяців лікування рівень САТ знизився до (144±4) мм рт.ст., ДАТ – до (91±3) мм рт.ст. Антигіпертензивна ефективність монотерапії моексиприлом становила 60,6%. Достовірні зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) при монотерапії моексиприлом не спостерігалися. В II групі хворих з есенціальною АГ у постменопаузаль-

ний період, яким проводили комбіновану терапію моексиприлом та індапамідом, рівень САТ знизився до (136 ± 3) мм рт.ст., ДАТ – до (86 ± 3) мм рт.ст. Антигіпертензивна ефективність комбінованого застосування моексиприлу та індапаміду становила 72,9%, при цьому ЧСС практично не змінилася. За даними ДМАТ середньодобові показники САТ і ДАТ знижувались у I групі відповідно на 14,1 і 8,2 мм рт.ст., в II групі – на 18,3 і 10,4 мм рт.ст. Зниження САТ і ДАТ відбувалось як у спокої в нічний час, так і в денний час при виконанні звичайних для пацієнток фізичних навантажень. При цьому у пацієнток-діперів зберігся наявний у них нормальний добовий ритм АТ, а із 7 пацієнток нон-діперів завдяки більш суттєвому зниженню у них САТ і ДАТ в нічний час 3 хворих перейшли у групу діперів. В II групі наявний у хворих нормальний добовий ритм також не порушувався, а в групу діперів перейшли 4 хворих із 11 нон-діперів. Середні показники ступеня нічного зниження ДІ САТ після проведеного лікування становили в I групі $(12,5 \pm 2,1)\%$, в II групі – $(14,0 \pm 1,8)\%$ порівняно з вихідним ДІ $(8,1 \pm 1,6)\%$.

Вихідний середній показник МЩКТ поперекового відділу хребта в I групі обстежених пацієнток становив $(0,912 \pm 0,027)$ г/см², в II групі – $(0,903 \pm 0,025)$ г/см². Середні значення показників стандартних відхилень МЩКТ від рівня здорових осіб молодого віку Т і від рівня здорових осіб своєї вікової групи Z становили в I групі відповідно $(-1,80 \pm 0,05)$ та $(-1,42 \pm 0,04)$ од., в II групі – $(-1,87 \pm 0,05)$ та $(-1,46 \pm 0,04)$ од. МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки у пацієнток I групи до лікування становила $(0,869 \pm 0,023)$ г/см², в II групі – $(0,848 \pm 0,024)$ г/см²; показники стандартних відхилень Т і Z – відповідно $(-1,40 \pm 0,05)$ і $(-1,22 \pm 0,04)$ од. в I групі пацієнток та $(-1,53 \pm 0,05)$ і $(-1,35 \pm 0,04)$ од. – в II групі обстежених хворих жінок. Слід зауважити, що у хворих з остеопенією і остеопорозом показники МЩКТ поперекового відділу хребта були нижчими в L1 і L2 хребцях – відповідно $(0,902 \pm 0,019)$ і $(0,908 \pm 0,021)$ г/см² порівняно з L3 і L4 хребцями – $(0,921 \pm 0,023)$ і $(0,914 \pm 0,020)$ г/см². Проведений аналіз даних за показниками МЩКТ, Т і Z свідчив про найбільш глибокі зміни у трикутнику Варда порівняно з величиною в ділянці шийки, великого вертлюга і загальним показником у проксимальному відділі стегнової кістки [3]. У жінок з АГ та супутніми остеопенією або остеопорозом виявлено зниження вмісту загального кальцію у плазмі крові, найнижчим він був при остеопорозі – $(2,07 \pm 0,03)$ ммоль/л. Водночас у цих самих пацієнток у постменопаузальний період з АГ і супутнім остеопорозом спостерігався найвищий рівень ПТГ – (73 ± 12) нг/л, його концентрація виявилась у 2 рази більшою, ніж у пацієнток контрольної групи.

У жінок I групи, які одержували монотерапію моексиприлом, середнє значення МЩКТ поперекового відділу хребта після лікування становило $(0,955 \pm 0,018)$ г/см², що свідчить про деяке покращення денситометричних показників, особливо у пацієнток з остеопенією. У групі пацієнток, які одержували комбіновану терапію моексиприлом та індапамідом, виявилось достовірне

Таблиця. Показники варіабельності ритму серця у жінок з есенціальною артеріальною гіпертензією в постменопаузальний період

| Показники ВРС | Величина показника (M±m) | | | | |
|---------------------|--------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|
| | Контрольна група | До лікування | | Через 6 місяців | |
| | | I група | II група | I група | II група |
| SDANN, мс | 124,12±4,55 | 98,40±3,25* | 95,70±4,10* | 108,84±5,15* | 110,75±4,28*,** |
| SDNN-i, мс | 162,55±6,68 | 112,55±6,24* | 116,20±5,23* | 130,69±5,7*,** | 134,40±5,10 |
| PNN50, % | 14,50±2,50 | 6,41±1,14* | 6,79±1,07* | 8,66±1,21* | 10,53±0,82*,** |
| LF, мс ² | 1525,0±74,5 | 945,5±98,4* | 993,6±94,3* | 1146,9±112,3* | 1240±97,5*,** |
| HF, мс ² | 930,3±64,4 | 577,5±73,2* | 550,3±78,6* | 708,9±63,4* | 822,2±80,7** |
| LF/HF | 1,4±0,2 | 2,1±0,2* | 2,2±0,2* | 1,6±0,2** | 1,5±0,2** |

Примітки: ВРС – варіабельність ритму серця; * – достовірність різниці показників порівняно з контролем; ** – достовірність різниці показників у групах пацієнток після лікування порівняно з вихідними значеннями.

збільшення МЩКТ до $(0,982 \pm 0,016)$ г/см² ($p < 0,05$). Після проведеного лікування моексиприлом в I групі жінок з есенціальною АГ в постменопаузальний період показники Т і Z дещо знизилися, тобто спостерігалася тенденція до покращання денситометричних показників, хоча виявлені зміни не були достовірними. В II групі пацієнток після комбінованого застосування моексиприлу та індапаміду впродовж 6 місяців показник Т зменшився з $(-1,53 \pm 0,05)$ до $(-1,36 \pm 0,03)$ од. ($p < 0,05$), Z – зменшився з $(-1,35 \pm 0,04)$ до $(-1,21 \pm 0,03)$ од. ($p < 0,05$).

Відомо, що тіазидні діуретики, покращуючи всмоктування кальцію в кишечнику і знижуючи його екскрецію з сечею, попереджають розвиток вторинного гіперпаратиреозу, тим самим зумовлюють гальмування прогресування остеопорозу [2, 12]. Згідно з отриманими даними тривале застосування моексиприлу значною мірою попереджує прогресування остеопорозу [7, 8, 14]. Ймовірно, саме комбіноване застосування ІАПФ моексиприлу та тіазидоподібного діуретика індапаміду спричинило достовірне підвищення показників МЩКТ. Показники рівня кальцію і ПТГ крові у хворих обох груп після проведеного лікування достовірно не змінилися.

При визначенні середніх значень ВРС виявилось, що в обох групах пацієнток з АГ в постменопаузальний період більшість показників спектрального аналізу ВРС були значимо нижчими порівняно з групою контролю ($p < 0,05$) (таблиця). Так, до лікування у пацієнток з АГ в обох групах відмічалися низькі рівні SDANN, SDNN-i, pNN50, зниження потужності спектра HF, LF і підвищення LF/HF, що вказує на знижену варіабельність серцевого ритму і підвищений тонус симпатичної ланки вегетативної нервової системи (ВНС) у жінок з есенціальною АГ в постменопаузальний період.

Ряд авторів також виявили порушення вегетативної регуляції у хворих з АГ: активацію симпатичної нервової системи, що на ранніх стадіях захворювання є компенсаторною реакцією і способом збереження кровообігу на достатньому рівні. На більш пізніх стадіях гіперсимпатикотонія може відігравати пошкоджуючу роль, ймовірно, за рахунок дії норадреналіну [13].

Після 6 місяців лікування у групі хворих, які приймали моексиприл, виявлено достовірне підвищення SDANN на 12,6% ($P < 0,05$), SDNN-i – на 16,1% ($P < 0,05$), pNN50 – на 35,1% ($P < 0,05$). Спостеріга-

лося підвищення парасимпатичної активності ВНС, що проявлялося збільшенням HF на 22,7% ($P < 0,05$) і зниженням симпатовагусного індексу на 23,8% ($P < 0,05$), що свідчить про зниження симпатичного тону ВНС. У пацієнток II групи, які отримували комбіновану терапію моєксиприлом та індапамідом, показники ВРС істотно змінилися порівняно з вихідними даними.

Було проаналізовано кореляційний зв'язок між показниками МЩКТ і показниками ВРС на початку дослідження, тобто проводилося порівняння ступеня вираженості остеопорозу з параметрами ВРС у обстежених пацієнток. Виявлено кореляційний зв'язок між МЩКТ і такими показниками ВРС: з SDNN-i – $r = 0,35$; з PNN50 – $r = 0,47$; з LF/HF – $r = -0,41$, що свідчить про підвищену активність симпато-адреналової системи при прогресуванні остеопорозу.

Висновки

1. При монотерапії моєксиприлом спостерігається тенденція до підвищення МЩКТ у хворих жінок з есенціальною АГ та супутнім остеопорозом у постменопаузальний період.
2. Комбінована терапія моєксиприлом та індапамідом у пацієнток з есенціальною АГ і остеопорозом сприяє достовірному підвищенню МЩКТ.
3. У обстежених пацієнток покращення показників варіабельності ритму серця і зниження активності симпатичної нервової системи під впливом моєксиприлу та індапаміду відбувалося більшою мірою, ніж при монотерапії моєксиприлом.
4. Вираженість остеопорозу корелює з підвищенням симпатовагусного індексу у жінок з есенціальною АГ у постменопаузальний період, що свідчить про підвищену активність симпато-адреналової системи при прогресуванні остеопорозу.

Список використаної літератури

1. Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №6 (14). – С. 51–67.
2. Григор'єва Н.В. Інформативність рентгеноденситометрії та її комбінації із FRAX в оцінці структурно-функціонального стану кісткової тканини в жінок у постменопаузальному періоді / Н.В. Григор'єва, В.В. Поворознюк // Пробл. остеології. – 2011. – Т. 14, №4. – С. 14–20.
3. Изменения структурно-функционального состояния костной ткани при гипертонической болезни у женщин в постменопаузе / В.В. Поворознюк, В.И. Коломиец, О.И. Нишкумай, Н.Б. Некрасова // Пробл. остеології. – 2011. – Т. 14, №4. – С. 21–24.
4. Кириченко А.А. Терапия моєксиприлом женщин с артериальной гипертонией в постменопаузе и его влияние на остеопороз // Кардіологія. – 2005. – №7. – С. 34–37.
5. Коваленко В.М., Сиренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Дод. 1. – С. 3–12.
6. Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность и безопасность современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента моєксиприла и спираприла у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом // Кардіологія. – 2006. – №1. – С. 43–49.
7. Насонов Е.Л. Остеопороз в практике терапевта // Здоров'я України. – 2006. – №4. – С. 978–982.
8. Остеопороз / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 272 с.
9. Свищенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // Укр. кардіол. журн. – 2010. – Дод. 1. – С. 13–15.
10. Чазова І.Е., Мартынюк Т.В. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком // Consilium Medicum. – 2006. – Том 8, №2. – С. 35–38.
11. Antonio da Silva Menezes Junior, Humberto Graner Moreira, Murilo Tavares Daher. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors // Arq. Bras. Cardiol. – 2004. Vol. 83, №2.
12. Burgaz A., Orsini N., Larsson S.C., Walk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 636.
13. 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. – Vol. 4. – CD007187.