

Эффективность терапии гипертонической болезни, коморбидной с синдромом раздраженного кишечника

В.И. Тарасова

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман

Цель исследования: изучение эффективности терапии с комбинацией метопролола и препарата магния для контроля гипертонической болезни (ГБ), коморбидной с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. Обследованы 112 больных ГБ и 22 практически здоровых пациента. В основную группу вошли 52 пациента с наличием СРК, в контрольную – 60 пациентов без СРК. У всех больных с ГБ помимо общеклинических обследований в динамике измеряли артериальное давление (АД). Тридцати пациентам проведено суточное мониторирование АД (СМАД). Концентрацию ионизированных магния и кальция исследовали в сыворотке крови 69 больных ГБ. В виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами применяли метопролол. В комплекс терапии 69 больным был включен препарат магния в течение 14 дней. Стандартное лечение получали 43 пациента с ГБ

Результаты. После курса терапии у всех больных ГБ наблюдали положительную клиническую и лабораторно-инструментальную динамику. Отмечали нормализацию АД по показателям СМАД. Коморбидность ГБ и СРК была ассоциирована с утяжелением течения ГБ, худшим ответом на проводимое лечение, подтвержденным динамикой цифр клинического АД и данных СМАД, требовала комплексного подхода с увеличением объема и продолжительности терапии. При дополнительном назначении препарата магния в схему лечения наблюдали восполнение дефицита кальция и магния. При этом у больных с изолированной ГБ отмечали более низкий уровень систолического АД, чем у пациентов с коморбидностью ГБ и СРК.

Заключение. Позитивные клинические изменения, наблюдаемые на фоне гипотензивного лечения в комбинации с препаратом магния реализовывались за счет устранения кальциево-магниевого дефицита. Коррекцию гипомagneмии и соотношения кальций/магний у больных ГБ с СРК необходимо проводить более длительное время.

Ключевые слова: артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, кальций, магний.

Гипертоническая болезнь (ГБ) и синдром раздраженного кишечника (СРК) тесно взаимосвязаны, причем наличие СРК может провоцировать развитие и влиять на течение гипертонии. У больных с коморбидностью ГБ и СРК выявлены изменения кальциево-магниевого баланса в крови [1]. Эти показатели могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров определения тяжести и риска прогрессирования ГБ.

В то же время сочетание ГБ и СРК у одного больного повышает требования к лекарственной терапии, корригирующий эффект которой в отношении одного из патогенетических механизмов данной коморбидности не должен сопровождаться усугублением других. В свете этого, одним из свойств антигипертензивных средств, помимо качественно снижения АД на протяжении суток, отсутствия неблагоприятных метаболических влияний, ограничения нейрог-

морального влияния на сердечно-сосудистую систему, снижения симпатической активности и улучшения сердечно-сосудистого прогноза в целом, должно быть и отсутствие влияния на моторику толстого кишечника. Руководствуясь изложенными критериями, для исследования был выбран β -адреноблокатор метопролол.

В настоящее время доказана высокая антигипертензивная эффективность метопролола и способность улучшать прогноз больных ГБ [2]. Известно, что β -блокаторы усиливают моторику пищеварительного тракта (ПТ) [3–5]. Клинические особенности применения метопролола в комбинации с терапией при коморбидности ГБ и СРК не выявлялись. Решение этой проблемы позволит выявить предикторы эффективности такой схемы для оптимизации лечения больных с коморбидностью ГБ и СРК.

Цель исследования: изучение эффективности терапии с комбинацией метопролола и препарата магния для контроля ГБ, коморбидной с СРК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 112 больных ГБ в возрасте от 29 до 78 лет и 22 практически здоровых пациента, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование:

- установленный диагноз ГБ (I–III стадии) с сопутствующим СРК или без него;
- отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания;
- беременность и период лактации;
- согласие пациентов на участие в проводимом исследовании.

Среди пациентов было 57 (50,9%) мужчин и 55 (49,1%) женщин. У 52 больных (46,4%) ГБ сочеталась с СРК. Исходя из этого, все обследованные были разделены на две группы. В основную группу вошли 52 (46,4%) больных с СРК, в контрольную группу – 60 (53,6%) пациентов без наличия СРК.

Всем пациентам с ГБ помимо общеклинических обследований в динамике измеряли артериальное давление (АД) на обеих руках и ногах. Тридцати (26,8%) больным было проведено СМАД с использованием монитора-рекордера модели 90207 («SpaceLabs Medical», США). Также в динамике анализировали средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), вариабельность систолического и диастолического АД (STD САД и STD ДАД) в периоды бодрствования, сна и за сутки в целом, величина ночного снижения АД (НС САД и НС ДАД).

Также с помощью фотометрических методов исследовали концентрацию ионизированных магния (Mg^{2+}) и кальция (Ca^{2+}) в сыворотке крови 69 (61,6%) больных ГБ. В качестве красителей для определения кальция использовали арсеназо III («Audit diagnostics», Ирландия) и калмагит с 2-метил-2-амино-1-пропанол («PLIVA-Lachemia», Россия) – для магния. В связи с тем, что нормы концентрации магния и кальция в сы-

воротке крови в литературе разнятся, обследованы 22 практически здоровых пациента, у которых концентрация Ca^{2+} составила $2,39 \pm 0,049$ ммоль/л, $\text{Mg}^{2+} - 0,92 \pm 0,041$ ммоль/л.

В качестве гипотензивного средства применяли метопролол (25–100 мг/сут) в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Кроме того, больным с коморбидностью ГБ и СРК при необходимости назначали симптоматическое медикаментозное лечение функциональных нарушений кишечника с учетом типа СРК, проводимое параллельно с нефармакологическими методами [6].

Для коррекции нарушений минерального обмена, являющихся одним из ключевых патогенетических механизмов ГБ [7, 8], 69 пациентам, вошедшим в первую группу, в комплекс терапии был включен препарат магния в течение 14 дней. Препарат магния – комплекс дигидрата магния лактата (470 мг) и пиридоксина гидрохлорида (витамин B_6) (5 мг). Сорок три больных ГБ получали стандартное лечение и составили вторую группу.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel (2010), Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексной терапии у всех больных ГБ наблюдали положительную динамику, подтвержденную клинически и лабораторно-инструментально. Была отмечена регрессия основных кардиоваскулярных симптомов и сопутствующих функциональных изменений со стороны ПТ.

Однако проведенное лечение у больных с коморбидностью ГБ и СРК не позволило добиться таких же результатов, как у пациентов с ГБ без СРК, что связано как с имеющимся более выраженным нейровегетативным дисбалансом, так и с общим утяжелением течения гипертензии у больных с коморбидной патологией. В то же время продемонстрирована высокая клиническая эффективность терапии комбинацией гипотензивных препаратов с препаратом магния, достоверная в отношении купирования «вегетативных» жалоб: головной боли, аритмии и общей слабости.

Наличие СРК требовало применения большего количества препаратов для коррекции АД, в то время как при ГБ без СРК монотерапия была эффективна у 1/6 больных. В целом же, в большинстве случаев больные ГБ без сопутствующего СРК нуждались в терапии 2–3, а при наличии СРК – 3–4 препаратами.

Показано, что наличие СРК у пациентов с ГБ усугубляет течение ГБ, обуславливая более высокие исходные цифры АД [1]. К концу второй недели терапии у всех больных ГБ отмечали снижение клинического САД на $12,3 \pm 0,79\%$, ДАД – на $15,4 \pm 0,884\%$. Уровень офисного АД у больных с коморбидностью ГБ и СРК сохранялся достоверно более высоким – $127,1 \pm 1,166 / 70,8 \pm 1,12$ мм рт.ст. и соответственно $124,0 \pm 0,976 / 67,2 \pm 1,039$ мм рт.ст. у пациентов с СРК и без ($p=0,01$ для САД и $p'=0,04$ для ДАД).

На фоне применения препарата магния получена тенденция к дополнительному снижению офисного ДАД у больных ГБ, а

также САД и ДАД у пациентов с ГБ без СРК. Следует отметить, что на фоне терапии с препаратом магния более выраженный антигипертензивный эффект отмечали также у пациентов с ГБ без СРК. У больных основной группы, получавших препарат магния, показатели САД были на 5,1%, ДАД – на 8,2% выше, чем в первой контрольной группе, $p=0,002$ и $p'=0,009$. Вероятно, наличие коморбидности ГБ и СРК требовало более длительной коррекции макроэлементного баланса у таких больных.

Проводимая гипотензивная терапия оказалась эффективной и по данным СМАД, о чем свидетельствует достаточное снижение среднесуточных, дневных и ночных показателей АД во всех группах больных ГБ. СрСАД₂₄ снизилось на $13,4 \pm 2,55\%$, СрДАД₂₄ на $21,3 \pm 0,71\%$.

Сравнительный анализ основных показателей СМАД у больных ГБ также подтвердил больший гипотензивный эффект терапии у пациентов без коморбидности ГБ и СРК. У больных с ГБ и СРК уровень СрСАД и СрДАД за все периоды мониторинга (сутки, день, ночь) был выше, чем у пациентов без СРК, $p=0,03$ для СрСАД₂₄ и $p'=0,043$ для СрДАДн. При этом степень снижения СрСАД и СрДАД в контрольной группе выявилась выше, чем в основной, исключение составила лишь динамика СрСАДн. У пациентов с ГБ без СРК динамика снижения среднесуточных САД и ДАД ($17,4 \pm 1,018\%$ и $24,9 \pm 3,421\%$) была достоверно выше по сравнению с показателями у пациентов с коморбидностью ГБ и СРК ($12,3 \pm 0,236\%$ и $16,6 \pm 1,392\%$); $p<0,05$.

Выявлено снижение вариабельности АД у больных ГБ, что свидетельствовало о потенциальном органопротективном действии назначенной терапии. Снижение дневного STD САД у лиц с ГБ и сопутствующим СРК ($8,9 \pm 0,539\%$) было в 3 раза меньше, чем у пациентов с ГБ без СРК ($26,3 \pm 2,11\%$) и в 2 раза меньше, чем у больных с ГБ в целом ($19,8 \pm 2,104\%$), $p=0,005$ и $p'=0,01$. При этом вариабельность САД оставалась несколько выше нормы – $15,4 \pm 3,251$ мм рт.ст. Отметим пограничное значение STD ДАДн $11,8 \pm 2,647$ мм рт.ст. в основной группе, где динамика этого показателя ($7,8 \pm 1,602\%$) была достоверно ниже таковой в контрольной группе ($22,0 \pm 0,557\%$), $p=0,003$. У больных ГБ снижение АД ассоциировали с уменьшением НС АД. Определенной зависимости в динамике снижения АД в ночное время в группах сравнения получено не было. И хотя в основной группе количество non-dipper существенно уменьшилось до 7,1%, НС САД поднялось до нижней границы нормы ($10,9 \pm 2,34\%$), но оставалось достоверно ниже, чем в контрольной группе, $p=0,025$.

В результате комплексной терапии отмечено высокостойкое увеличение уровней ионизированного кальция и магния в сыворотке крови больных через 2 нед лечения ($2,46 \pm 0,04$ ммоль/л и $0,916 \pm 0,023$ ммоль/л; $p<0,001$), которые не имели достоверных различий со здоровыми лицами, что свидетельствует о восполнении их дефицита у больных ГБ (таблица).

Содержание кальция и магния в сыворотке крови у больных ГБ в зависимости от наличия СРК на фоне проведенной комплексной терапии

Группы больных ГБ		n (%)	Кальций крови, ммоль/л	Магний крови, ммоль/л	Соотношение кальций/ магний
Норма		22	$2,39 \pm 0,049$	$0,92 \pm 0,04^3$	$2,59 \pm 0,054$
В целом по группе	До лечения	69 (100,0)	$2,23 \pm 0,039^3$	$0,773 \pm 0,014^3$	$2,93 \pm 0,064^3$
	После лечения		$2,46 \pm 0,04^1$	$0,916 \pm 0,023^1$	$2,76 \pm 0,062^{1,3}$
Без СРК	До лечения	38(55,1)	$2,33 \pm 0,005^2$	$0,799 \pm 0,018^{2,3}$	$2,96 \pm 0,086^3$
	После лечения		$2,48 \pm 0,062^1$	$0,936 \pm 0,039^{1,2}$	$2,77 \pm 0,095^1$
С СРК	До лечения	31(44,9)	$2,11 \pm 0,005^3$	$0,740 \pm 0,002^3$	$2,90 \pm 0,099^3$
	После лечения		$2,43 \pm 0,047^1$	$0,892 \pm 0,017^1$	$2,76 \pm 0,075^{1,3}$

Примечание: ¹ – $p<0,05$ при сравнении показателей у больных ГБ до и после лечения; ² – $p<0,05$ при сравнении с показателями у больных ГБ с наличием СРК; ³ – $p<0,05$ при сравнении показателей у больных ГБ с нормальными значениями.

Хотя у пациентов с коморбидностью ГБ и СРК концентрация Mg^{2+} ($0,892 \pm 0,017$ ммоль/л) и увеличилась на 20,5%, все же оставалась достоверно ниже, чем у лиц без СРК ($0,936 \pm 0,039$ ммоль/л), $p=0,01$. Возможно именно этим обусловлена менее выраженная динамика уровней АД у больных основной группы. Вероятно более низкое содержание сывороточного Mg^{2+} связано с тем, что на восстановление моторно-эвакуаторной функции, процессов всасывания и селективного транспорта микроэлементов при СРК требуется некоторое время. Следовательно коррекцию гипомagneмии при сочетании ГБ с функциональной патологией кишечника необходимо проводить более длительным курсом.

Нормализация содержания Ca^{2+} отмечали как в группе больных ГБ в целом ($2,46 \pm 0,004$ ммоль/л), так и в группах сравнения: при этом у больных основной группы отмечали максимальное повышение уровня Ca^{2+} на 15,2% ($2,43 \pm 0,047$ ммоль/л), у пациентов без СРК – на 6,4% ($2,48 \pm 0,062$ ммоль/л). Значения соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} при этом во всех группах были практически одинаковыми, только в группе ГБ без СРК ($2,77 \pm 0,095$ ммоль/л) не получено статистической разницы со здоровыми пациентами, $p>0,05$. По-видимому, недостаточное снижение соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} у больных с коморбидностью ГБ и СРК объясняется относительно «малым» восполнением

сывороточного Mg^{2+} при достаточной коррекции гипокальциемии у таких больных.

ВЫВОДЫ

Коморбидность гипертонической болезни (ГБ) и синдрома раздраженного кишечника (СРК) ассоциирована с утяжелением течения ГБ, худшим ответом на проводимое лечение, подтвержденным цифрами клинического систолического артериального давления (САД) и диастолического АД, а также динамикой данных суточное мониторирование АД; и требовала комплексного подхода с увеличением объема и продолжительности терапии. При дополнительном назначении препарата магния в схему лечения больных с изолированной ГБ отмечали более низкий уровень САД, чем у пациентов с коморбидностью ГБ и СРК. Позитивные клинические изменения, наблюдаемые в исследовании, реализовывались за счет устранения кальциево-магниевого дефицита, значимого в меньшей степени у больных ГБ с сопутствующим СРК. Следовательно, коррекцию гипомagneмии и соотношения Ca^{2+}/Mg^{2+} у больных ГБ с СРК необходимо проводить более длительное время. Вмешательство в кальциево-магнийный гомеостаз может повлиять на дальнейшее течение ГБ и улучшить прогноз у таких больных.

Ефективність терапії гіпертонічної хвороби, коморбідної з синдромом подразненого кишечника В.І. Тарасова

Мета дослідження: вивчення ефективності терапії з комбінацією метопрололу і препарату магнію для контролю гіпертонічної хвороби (ГХ), коморбідної з синдромом подразненого кишечника (СПК).

Матеріали та методи. Обстежено 112 хворих ГХ і 22 практично здорових пацієнтів. До основної групи увійшли 52 пацієнта з наявністю СПК, до контрольної – 60 осіб без СПК. У всіх пацієнтів з ГХ крім загальноклінічних обстежень у динаміці вимірювали артеріальний тиск (АТ). Тридцять хворим проведено добове моніторування АТ (ДМАТ). Концентрації іонізованих магнію і кальцію досліджували у сироватці крові 69 хворих ГХ. У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами застосовували метопролол. У комплекс терапії 69 хворим було включено препарат магнію протягом 14 днів. Стандартне лікування отримували 43 пацієнта з ГХ.

Результати. Після курсу терапії у всіх хворих ГХ спостерігали позитивну клінічну і лабораторно-інструментальну динаміку. Виявляли нормалізацію АТ за показниками ДМАТ. Коморбідність ГХ і СПК була асоційована з обтяженням перебігу ГХ, гіршою відповіддю на лікування, підтверженою динамікою цифр клінічного АТ і даних ДМАТ; вимагала комплексного підходу зі збільшенням обсягу і тривалості терапії. При додаванні препарату магнію у схему лікування відбувалося відновлення дефіциту кальцію і магнію. При цьому у хворих з ізольованою ГХ констатували більш низький рівень систолического АТ, ніж у пацієнтів з коморбідністю ГХ і СПК.

Заключення. Позитивні клінічні зміни на тлі гіпотензивного лікування у комбінації з препаратом магнію реалізувалися за рахунок усунення кальцієво-магнієвого дефіциту. Корекцію гіпомagneмії і кальцієво-магнієвого співвідношення у хворих на ГХ з СПК необхідно проводити триваліше.

Ключові слова: артеріальний тиск, добове моніторування артеріального тиску, кальцій, магній.

The treatment efficacy of comorbidity of hypertension and irritable bowel syndrome V.I. Tarasova

The objective: is evaluation of the treatment efficacy of combination therapy with metoprolol and magnesium supplementation to control comorbidity of hypertension (HTN) and irritable bowel syndrome (IBS).

Patients and methods. Among 112 patients with HTN, IBS was existed in 52 patients. All patients were measured BP over time. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed to 30 patients. The concentration of ionized magnesium and calcium were studied in blood serum of 69 patients with HTN. As monotherapy or in combination with other antihypertensive agents metoprolol was used. The complex therapy of 69 patients included magnesium supplementation for 14 days. 43 HTN patients received standard treatment.

Results. There was a positive clinical, laboratory and instrumental dynamics in all patients with HTN. Normalized BP was documented by ABPM. Comorbidity of HTN and IBS is associated with a worsening of the current HTN, the worst response to therapy, which was confirmed by the dynamics of clinical BP and ABPM; and required a comprehensive approach with increasing scope and duration of the therapy. Adding magnesium agent to the treatment was accompanied by elimination of calcium and magnesium deficiency. Thus systolic BP in patients with HTN was lower than in patients with HTN and IBS.

Conclusions. Antihypertensive treatment with combination of magnesium supplementation caused to eliminating calcium and magnesium deficiency. Correction of hypomagneemia and calcium-magnesium ratio in patients with comorbidity of HTN and IBS must be long-term.

Key words: blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, calcium and magnesium.

Сведения об авторе

Тарасова Валерия Игоревна – Кафедра внутренней медицины Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (066) 425-16-61. E-mail: valerytarasova2016@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тарасова В.И. Влияние синдрома раздраженного кишечника на течение гипертонической болезни // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология (тематический выпуск). – 2013. – № 478 – С. 22–24.
2. Beta-blockers for hypertension (Review) / Wuysonge C.S., Bradley H.A., Volmink J. et al. – John Wiley & Sons, Ltd, 2012. – 77 p.
3. Percy W.H., Kittelsrud J.M., Brunz J.T. Types of adrenoreceptors mediating responses of rabbit gastric muscularis mucosae. Dig. Dis. Sci. 2002. Feb; 47 (2): 356–64.
4. Мясников И.Л. Исследование механизма усиления сокращений желудка, возникающих при раздражении симпатического ствола: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.17: за-

2016. – Vol. 150, № 6. – P. 1257–1261.
7. Wester P.O. Magnesium and blood pressure // j. Mang. Res. – 1995. – № 8 (suppl. 1). – P. 77.
8. Шилов А.М., Рабинович Ж.Г. Эпидемиологические, патофизиологические и клинические аспекты дефицита магния при артериальной гипертензии // Топ-медицина. – 2011. – № 3. – С. 31–33.
- 29.05.97: утв. 24.10.97 / Мясников Игорь Леонидович. – М., 1997. – 206 с.
5. Фролькис А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии / Фролькис А.В. – СПб: Спецлит, 2000. – 190 с.
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV. Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. // Gastroenterology. –

Статья поступила в редакцию 18.04.17