

Комбинированная терапия гипертонической болезни препаратом «Экватор» у больных с послеоперационным гипотиреозом

Иванов К.М., д.м.н., профессор ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург; Рыбчинская И.И., НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Оренбург ОАО «РЖД», г. Оренбург

The combined therapy of the arterial hypertension by the preparation "Equator" at patients with the postoperative hypothyroidism

Ivanov K.M., Rybchinskaja I.I.

Резюме

Данная работа посвящена сравнительной оценке клинко-гемодинамической эффективности фиксированного комбинированного препарата «Экватор» с препаратами лизиноприл и амлодипин у женщин с гипертонической болезнью, ассоциированной с послеоперационным гипотиреозом. Монотерапия лизиноприлом либо амлодипином и комбинированная терапия препаратом «Экватор» показали одинаковый антигипертензивный эффект. На фоне лечения лизиноприлом отмечалось уменьшение массы миокарда левого желудочка через 12 месяцев наблюдения. Монотерапия амлодипином способствовала улучшению диастолической функции левого желудочка и снижению общего периферического сосудистого сопротивления через 12 месяцев лечения. На фоне комбинированной терапии препаратом «Экватор» уменьшение массы миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка было достигнуто уже через 6 месяцев терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, послеоперационный гипотиреоз, «Экватор»

Summary

The given work is devoted a comparative estimation of clinico-haemodynamic efficiency of the fixed combined preparation "Equator" with preparations lisinopril and amlodipine at women with the hypertensive illness associated with a postoperative hypothyroidism. Monotherapy lisinopril or amlodipine and the combined therapy by a preparation "Equator" have shown identical antihypertensive effect. Against treatment lisinopril reduction of weight of a myocardium of the left ventricle in 12 months of supervision was marked. Monotherapy amlodipine promoted improvement of diastolic function of the left ventricle and decrease in the general peripheral vascular resistance in 12 months of treatment. Against the combined therapy by a preparation "Equator" reduction of weight of a myocardium and improvement of diastolic function of the left ventricle have been reached in 6 months of therapy.

Key words: arterial hypertension, postoperative hypothyroidism, "Equator"

Введение

Сочетание гипотиреоза с артериальной гипертонией является распространённым явлением, при этом у 50-60 % больных развитие гипертонической болезни предшествует развитию гипотиреоза [1,2]. Известно, что при недостатке тиреоидных гормонов увеличивается общее периферическое сосудистое сопротивление, снижается генерация факторов вазодилатации с развитием резистентности эндотелия, а повышенный тонус центральных артерий приводит к увеличению постнагрузки и гипертрофии миокарда. Данные гемодинами-

ческие изменения способствуют развитию симптоматической артериальной гипертонии, а также усугубляют течение гипертонической болезни. После оперативного лечения заболеваний щитовидной железы, быстро развивающийся тиреоидный дефицит приводит к структурно-гемодинамической перестройке сердца, у больных с гипертонической болезнью нарастает степень тяжести артериальной гипертензии и формируется рефрактерность к проводимой терапии [3,4,5]. Возникает необходимость в выборе антигипертензивных препаратов или их комбинаций, способных не только контролировать артериальное давление (АД), но и обладающих кардиопротективной эффективностью и метаболической нейтральностью. Существуют рекомендации по лечению артериальной гипертонии у больных с гипотиреозом с использованием монотерапии препаратами из групп ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, β -адреноблокаторов [2,6,7]. С появлени-

Ответственный за ведение переписки -
Рыбчинская Ирина Ивановна,
460058, г. Оренбург, ул. Чкалова дом 37 кв. 154,
дом. тел. 8 (3532) 76-40-91, моб. тел. 89058400087
e-mail: irina-rybchinskaja@rambler.ru

Таблица 1. Сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с послеоперационным гипотиреозом

показатели	лизиноприл			амлодипин			экватор		
	Исход.	6 мес.	12 мес.	Исход.	6 мес.	12 мес.	Исход.	6 мес.	12 мес.
АД средн. (мм.рт.ст)	110[105;113]	101,7[93;104]*	103,3[93;103]*	110[103;112]	103[95;107]	97[97;103]*	110[107;113]	103[103;106]*	98[97;101]*
ОПСС (диол/см ²)	2049 [1981; 2332]	2169 [1848; 2327]	2152 [1847; 2327]	2966 [2477; 3078]	2333 [1926; 2725]	2046 [1807; 2388]*	2704 [2485; 3177]	2400 [2288; 2596]	2463 [2065; 2663]
ЕА ТМП (отн.ед)	1,1[0,9; 1,3]	0,9 [0,7; 0,9]	0,8 [0,8; 1,1]	0,8[0,7; 0,9]	0,9[0,8; 1,1]	1,2[1,0; 1,2]*	0,7[0,7; 0,8]	0,9[0,8; 1,1]*	1[0,8; 1,1]*
DT ТМП (мс)	255[250;276]	230[184;244]*	182[150;182]*	250[247; 250]	210[183; 230]*	176[162; 198]*	270[255; 321]	222[196; 238]*	213[204; 216]*
IVRT ТМП (мс)	127[121;130]	112[107;115]*	94[88;94]*	101[98; 114]	101[87; 117]	121[110; 128]	135[121; 145]	101[90; 113]*	108[88; 118]*
ГЭС ЛЖ (мм)	12 [12;12]	12 [11,8;12]	11 [10;11]*	12[12; 13]	13[11,5; 13]	11,5[11; 13]	12[12; 13]	11[11; 12]*	11[11,5; 12]*
Масса миокарда ЛЖ (г)	211[193;226]	197[193;214]	185[174; 189]*	205[177; 223]	225[201; 235]	192[167; 223]	222[213; 252]	202[180; 212]*	189[171; 199]*
ИММ ЛЖ (г/м ²)	123[121;140]	121[113; 125]	75,8[54; 91]*	111[94; 111]	119[111; 120]	106[94; 119]	120[112; 136]	107 [98; 115]*	96[89; 118]*

Примечание: * - достоверность разницы при сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$).

ем комбинированных антигипертензивных препаратов возникает интерес в возможности их применения в терапии гипертонической болезни у больных с первичным гипотиреозом.

Целью исследования явилось сравнительное изучение клинико-гемодинамической эффективности фиксированного комбинированного препарата «Экватор» (амлодипин 5мг, лизиноприл 10мг, «Гедеон Рихтер») с препаратами лизиноприл и амлодипин у больных с гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с послеоперационным гипотиреозом.

Материалы и методы

В длительное (12 месяцев) открытое рандомизированное исследование были включены 45 женщин (средний возраст 51±2,7 лет) с ГБ II стадии и артериальной гипертензией 1-2 степени, подвергшихся оперативному лечению узловой патологии щитовидной железы. В дооперационном периоде, через 6 и 12 месяцев после операции проводилась оценка тиреоидного статуса с определением уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (fT4) в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотек» (Москва). При эхокардиографическом исследовании сердца (Эхо-КГ) на аппарате «Phillips En Visor» (США) в М-, В- и доплеровских режимах оценивались 22 параметра, отражающих систолическую и диастолическую функции левого желудочка, размеры полостей сердца и толщину стенок миокарда, массу миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Рассчитывали величину общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) по Карпову Ю.А. и соавт. (1986). В зависимости от проводимой антигипертензивной терапии после операции на щитовидной железе, все больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по

возрасту, тиреоидному статусу, стадии ГБ и степени артериальной гипертензии. Первую группу составили 15 больных, получавших в качестве антигипертензивной терапии лизиноприл в дозе 10 мг 1 раз в день. Вторая группа (15 больных) принимала амлодипин 5 мг 1 раз в день. Третью группу составили 15 пациенток, корректирующих гипертензию препаратом «Экватор» 1 таб. 1 раз в день.

В связи с отсутствием нормального распределения показателей в выборке для статистической обработки использовали непараметрические методы. Описание статистических параметров проводилось с помощью медианы (Me) и интерквартильных интервалов (25-ого и 75-ого перцентилей). Для сравнения связанных выборок использовался критерий Уилкоксона, для несвязанных выборок – двухвыборочный критерий Манна – Уитни. Уровень доверительной вероятности был задан равным 95%, то есть принимали решение о различии групповых медиан, когда достигнутый уровень значимости значение p используемого статистического критерия принимал значение менее 0,005 (5%). Компьютерная обработка проведена с помощью пакета прикладных статистических программ EXCEL 7.0 (Лопач С.Н. и соавт., 2000).

Результаты и обсуждение

До оперативного лечения во всех группах наблюдался эутиреоз, уровень среднего АД составлял 110 [103,4; 113,3] мм.рт.ст. (табл. 1). По данным доплер-ЭХО-КГ выявлялись гипертрофия левого желудочка и нарушение диастолической функции сердца. В послеоперационном периоде проводилась коррекция тиреоидного статуса препаратами левотироксина и была достигнута медикаментозная компенсация.

Через 6 месяцев наблюдения в группе больных, корректирующих артериальную гипертензию лизино-

прилом, уровень среднего АД снизился до целевых показателей. По данным доплер-Эхо-КГ при сохранённых амплитудных параметрах наблюдалось изменение временных показателей диастолической функции левого желудочка. Время изоволюметрического расслабления (IVRT) уменьшилось на 11,8%, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT) на 9,8% ($p < 0,05$) в сравнении с исходными показателями. Через 12 месяцев наблюдения анализ гемодинамических параметров свидетельствовал о сохранении целевых уровней АД и тенденции к уменьшению временных параметров диастолической функции левого желудочка. Регистрировалось изменение толщины задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) с 12[12;12]мм до 11[10,2; 11] мм и массы миокарда левого желудочка с 211[193;225,8]г до 184,5[174,3; 188,8]г (рис. 1). ИММЛЖ снизился на 38,4% ($p < 0,05$). В связи с возникновением сухого кашля у 3 больных лизиноприл был заменен на гипотензивный препарат другой фармакологической группы.

В группе больных, находившихся на монотерапии амлодипином, через 6 месяцев наблюдения произошли аналогичные с I группой изменения, сократилось время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка на 16% в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$). Однако, че-

рез 12 месяцев после операции терапия амлодипином способствовала не только снижению среднего, систолического, диастолического и пульсового давления, но и уменьшению величины общего периферического сосудистого сопротивления с 2965,6 [2477; 3078] дин/с/см-5 до 2046,2[1807; 2388] дин/с/см-5 ($p < 0,05$). Кроме того, практически нормализовалась диастолическая функция левого желудочка по амплитудным показателям: возросло отношение скоростных потоков наполнения левого желудочка E/A с 0,8[0,7;0,9] отн.ед. до 1,2[1,0; 1,2] отн.ед. (рис. 2), уменьшилось DT левого желудочка с 250[246,5;250]мс до 175,5[162;198]мс. Но в отличие от лизиноприла терапия амлодипином не привела к уменьшению массы миокарда левого желудочка. Побочный эффект в виде отеков лодыжек регистрировался у 2 больных.

В группе больных, применявших комбинированную терапию препаратом «Экватор», через 6 месяцев наблюдения также были достигнуты целевые уровни АД 103,3[103,3; 105,9] мм.рт.ст. Анализ гемодинамических показателей свидетельствовал об улучшении диастолической функции левого желудочка. Временные показатели DT и IVRT левого желудочка уменьшились на 17,8% и на 25,2% соответственно; соотношение скоростных потоков наполнения левого желудочка E/A возросло на 28,6% в сравнении с

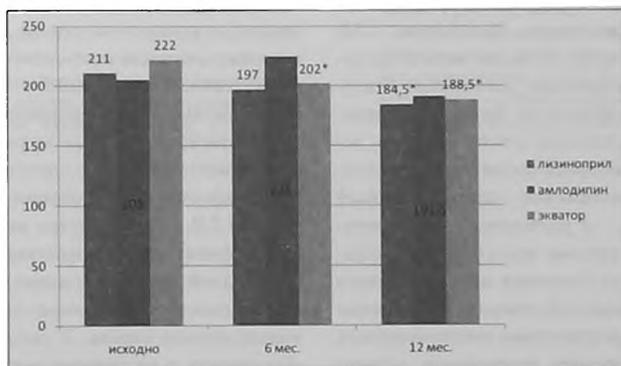


Рис. 1. Динамика изменения массы миокарда левого желудочка (Me, г) при монотерапии и комбинированной антигипертензивной терапии

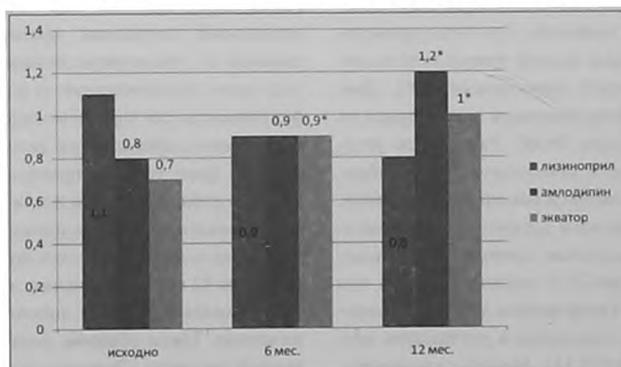


Рис.2. Динамика изменений амплитудных параметров диастолической функции левого желудочка (Me E/A, отн.ед.)

показателями до лечения ($p < 0,05$). В отличие от других групп, уже через 6 месяцев терапии наблюдалось изменение ТЗС ЛЖ с 12 [12; 13] мм до 11 [11; 12] мм и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка с 49 [48; 50] мм до 47 [44,5; 48] мм. Массы миокарда левого желудочка уменьшились с 222 [212,5; 252] г до 202 [180; 212] г. ИММЛЖ снизился с 120 [111,5; 136,2] г/м² до 106,7 [98,3; 115,1] г/м² ($p < 0,05$). Через 12 месяцев терапии сохранялись целевые показатели АД, продолжали улучшаться показатели диастолической функции левого желудочка и структурные параметры сердца. Возросло отношение E/A для трансмитрального потока на 42,9%; снизились DT левого желудочка с 270 [255; 320,5] мс до 212,5 [203,8; 216] мс и IVRT левого желудочка с 135 [120,5; 145] до 108 [87,8; 117,8] мс в сравнении с исходными значениями до лечения ($p < 0,05$). Регистрировалось уменьшение ТЗС ЛЖ с 12 [12; 13] мм до 11 [11,5; 12] мм, КДР с 49 [47,8; 50] мм до 45 [44,46,6] мм, что отражалось на снижении массы миокарда и ИММЛЖ на 14,9% и на 20% соответственно в сравнении с показателями до начала терапии ($p < 0,05$). Побочное действие препарата в виде сухого кашля было зафиксировано у 1 больной.

Согласно рекомендациям ВНОК (2007), целью лечения артериальной гипертензии является достижение не только целевых уровней артериального давления, но и кардиопротекция с регрессией массы гипертрофированного левого желудочка. Ингибиторы АПФ признаны лидирующим классом среди антигипертензивных средств в эффективности уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка. Применение лизиноприла у больных с гипертонической болезнью, ассоциированной с послеоперационным гипотиреозом, свидетельствовало о достижении целевых уровней артериального давления и улучшении диастолической функции левого желудочка через 6 месяцев терапии, а уменьшении массы и индекса миокарда левого желудочка через 12 месяцев наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами многочисленных исследований с использованием лизиноприла у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка, где через год терапии наблюдали снижение индекса массы миокарда левого желудочка до нормальных значений. При этом происходило уменьшение толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки [8,9]. Данные изменения объясняются влиянием лизиноприла на локальную, миокардиальную РААС. Ранее было установлено, что ангиотензин-II стимулирует рост фибробластов, продукцию коллагена и биосинтез протенинов. Блокада активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом приводит к уменьшению синтеза ангиотензина-II в кардиомиоцитах, что способствует регрессии гипертрофии миокарда, изменению геометрии левого желудочка и улучшению диастолического наполнения [10,11]. Наряду с кардиопротективным эффектом, преимуществом применения лизиноприла у больных с гипотиреозом являлась его осо-

бенность не метаболизироваться в печени, что позволило успешно использовать у пациентов со сниженной функцией щитовидной железы и избыточной массой тела с явлениями стеатоза [12].

Применение антагонистов кальция для терапии артериальной гипертензии у больных гипотиреозом было обосновано с точки зрения влияния этой группы препаратов на патогенез гемодинамических изменений, ведущим из которых является повышение общего периферического сосудистого сопротивления [7]. Использование амлодипина в качестве антигипертензивной терапии у больных с послеоперационным гипотиреозом подтвердило его высокую эффективность не только в отношении снижения уровня среднего АД, систолического, диастолического и пульсового давления, но и общего периферического сосудистого сопротивления через 12 месяцев терапии. Кроме того, на фоне монотерапии амлодипином наблюдалось улучшение диастолической функции левого желудочка, что объясняется уменьшением постнагрузки, улучшением расслабления миокарда за счёт блокады кальциевых каналов кардиомиоцитов. Известно, что у больных с гипотиреозом нарушена диастолическая функция сердца, а при ассоциации с гипертонической болезнью данные изменения становятся более значимыми [4]. В связи с этим использование амлодипина, способного улучшать диастолическую функцию сердца, уменьшать гемодинамическую нагрузку на сердце и, в тоже время, снижать атерогенность плазмы (исследование PREVENT), патогенетически оправдано у больных с гипертонической болезнью, ассоциированной с гипотиреозом.

Антигипертензивная эффективность комбинации антагонистов кальция и ингибиторов АПФ у больных с гипотиреозом была показана ранее в работах Селивановой Г.Б. (2006). Быстро развивающийся тиреоидный дефицит после оперативного вмешательства на щитовидной железе у больных с гипертонической болезнью способствует прогрессированию процессов ремоделирования сердца. В связи с этим возникает необходимость в назначении такой терапии, которая бы довольно быстро оказывала антигипертензивное действие и препятствовала увеличению массы миокарда левого желудочка. Комбинированная терапия артериальной гипертензии препаратом «Экватор» у пациентов с послеоперационным гипотиреозом доказала свою гипотензивную и кардиопротективную эффективность уже через 6 месяцев терапии в отличие от монотерапии препаратами лизиноприлом и амлодипином. На фоне терапии препаратом «Экватор» через 6 месяцев наблюдения при достигнутом целевом уровне АД, уменьшилась масса миокарда левого желудочка и улучшилась диастолическая функция левого желудочка. Через 12 месяцев лечения эффективность препарата сохранялась, частота побочных эффектов была минимальна. Таким образом, фиксированный комбинированный препарат «Экватор» может быть рекомендован для антигипертензивной терапии больных с послеоперационным гипотиреозом.

Выводы

1. Монотерапия лизиноприлом и амлодипином и комбинированная терапия препаратом «Экватор» показали одинаковую эффективность в достижении целевого уровня АД у больных с послеоперационным гипотиреозом.

2. Преимуществом применения препарата «Экватор» явилось оказание более раннего кардиопротективного действия с уменьшением массы миокарда левого желудочка и улучшением диастолической функции в сравнении с монотерапией препаратами лизиноприлом и амлодипином. ■

Литература:

1. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Грекова Т.И. Гипотиреоз и сердечно-сосудистая система. Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2007; 38: 85-105.
2. Орлова Ю.А. Структурно-функциональная характеристика миокарда левого желудочка и особенности variability ритма у больных первичным гипотиреозом с артериальной гипертензией. Автореф. дис. канд. мед. наук Нижний Новгород. 2006: 28.
3. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. М., 2002
4. Дурыгина Е.М., Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А. Гемодинамика при сочетании артериальной гипертензии с субклиническим гипотиреозом. Проблемы эндокринологии. 2008; 54(1): 13-4.
5. Макушева М.В. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных первичным гипотиреозом. Автореф. дис. канд. мед. наук Тверь. 2008: 20.
6. Гаркунова Л.В., Ахметов А.С. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антигипертензивных препаратов других групп у больных гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией. Кардиология. 2005; 9: 79-2.
7. Селиванова Г.Б. Новые перспективы клинического применения антагонистов кальция: артериальная гипертензия у больных гипотиреозом. *Consilium medicum*. 2006; 8(11).
8. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2008; 73(5): 76-7.
9. Terpsta W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Long term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J. Hypertens*. 2001; 19(2): 303-6.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитнорезонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 1996; 4: 15 - 7.
11. Гиляревский С.Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1997; 10: 88-10.
12. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Скорик А.В. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. *Consilium medicum*. 2007; 9 (11).