

УДК 616.12-008.331.1-08:615.225.2

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ I–II СТАДИИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛОЗАРТАНОМ

Самородская Н.А., Бочарникова М.И., Покровский В.М., Елисеева Л.Н.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,

Краснодар, e-mail: docsam@mail.ru

В настоящее время, по последним литературным данным, недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных гипертонической болезнью (ГБ) под влиянием медикаментозной терапии, так как воздействие различных фармакологических групп антигипертензивных препаратов (АГП) на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного. Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием лозартана, методом сердечно-дыхательного синхронизма, принципиальным отличием которого является новый методологический подход к оценке уровня адаптации – использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхания и сердечной. Обследовано 68 больных с ГБ I–II стадии I–II степени, в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года. Больных, после получения письменного информированного согласия, рандомизировали в две группы. Первую группу составили 38 больных ГБ I ст., вторую группу – 30 больных ГБ II ст., назначена терапия лозартаном в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $80,1 \pm 1,2$ мг/сут.). По результатам сердечно-дыхательного синхронизма терапия лозартаном позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ I–II ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лозартан, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус

REGULATORY ADAPTIVE STATUS OF HYPERTENSION PATIENTS STAGE I–II DURING THERAPY WITH LOSARTAN

Samorodskaya N.A., Bocharnikova M.I., Pokrovsky V.M., Eliseeva L.N.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: docsam@mail.ru

Currently, the most recent published data, enough information about changing the regulatory and adaptive capacity of the organism in patients with essential hypertension (EH) under the influence of drug therapy, since the effects of different pharmacological groups of antihypertensive drugs (AHT) on the functional state of the organism may differ substantially from each individual patient. The change in regulatory – the adaptive capacity of the organism in hypertensive patients under the influence of losartan, a method of cardio-respiratory synchronization. The fundamental difference, which is a new methodological approach to assessing the level of adaptation – the use of the complex reactions of the two major autonomic functions – breathing and heart were examined 68 patients with essential hypertension stage I–II grade 1–2, aged $54,3 \pm 6,4$ years. Patients after obtaining written informed consent, were randomized into two groups. The first group consisted of 38 patients with EH I st., the second group of 30 patients with EH II st., assigned to losartan therapy individually selected doses (mean dose $80,1 \pm 1,2$ mg/day). As a result of cardio-respiratory synchronization therapy with losartan possible to optimize regulatory and adaptive status in patients with EH I–II stage.

Keywords: hypertension, losartan, cardio-respiratory synchronism, regulatory and adaptive status

На сегодняшний день ситуация в лечении гипертонической болезни (ГБ) изменилась в лучшую сторону с введением новых, более эффективных антигипертензивных препаратов (АГП), одними из которых являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), которые соответствуют требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения ГБ, и являются препаратами первой линии [1, 10].

Многочисленные клинические исследований по БРА [LIFE, RENAAL, ELITE II, OPTIMAAL, SCOPE, IDNT, IRMA 2, CATCH, VALUE, NAVIGATOR, MARVAL, RESOLVD, CHARM, SCOPE, ONTARGET, PROTECTION и др.] продемонстрировали, наряду с превосходной переносимостью, обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), увеличение почечного кровотока, уменьшение экскреции альбуминов с мочой. При этом они не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липидный состав крови.

Традиционно, эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике артериального давления (АД), некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Однако воздействие различных фармакологических групп АГП на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного.

В настоящее время, по последним литературным данным, недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием медикаментозной терапии, что, несомненно, представляет научный и практический интерес. Указанные факты

обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии.

Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих оценить комплексное взаимодействие вегетативных составляющих нейро-гуморальной регуляции организма в целом, может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС).

Принципиальным отличием этого метода является новый методологический подход к оценке уровня адаптации – использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхания и сердечной [3].

Целью настоящего исследования являлась оценка влияния терапии лозартаном на регуляторно-адаптивные возможности организма.

Материалы и методы исследования

Обследовано 68 больных с ГБ I–II стадии 1–2 степени, из них 32 женщины и 36 мужчин в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года, при этом давность ГБ колебалась от 3 до 14 лет ($7,2 \pm 1,4$).

Пациенты включались в исследование после подтверждения диагноза ГБ (диагноз ГБ верифицировали в соответствии с рекомендациями ВНОК 2010 г.) и степени повышения АД по результатам офисного измерения АД при трехкратном посещении врача с последующим проведением суточного мониторирования АД (СМАД).

Больных, после получения письменного информированного согласия, рандомизировали в две группы. Первую группу составили 38 больных ГБ I ст., вторую группу – 30 больных ГБ II ст., всем была назначена терапия БРА лозартаном (Лориста КРКА, Словения).

Пациенты, включенные в исследование, не принимали антигипертензивную терапию вообще или лечились нерегулярно, с последним приемом препаратов более 7–10 дней до начала исследования.

В исследование не включали больных; не достигших целевого уровня АД к 4 недели, с симптоматическими АГ, острыми формами ИБС, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса по NYHA, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты.

Исходно и через 1, 3, 6 месяцев наблюдения выполнялись следующие обследования: суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия), анализировались стандартные показатели [6]; эхокардиографическое (ЭХОКГ) на аппарате «ALOKA SSD 5500» (Япония) датчиком 3,25 мГц по стандартной методике [8] для определения структурного и функционального состояния миокарда; проба СДС для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) [4] на аппарате РНС МИКРО (Россия).

Сущность исследования заключается в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением, при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. Анализировали минимальную границу диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и, соответственно, частота дыхания в такт им, при которой впервые формировался СДС; максимальную границу диапазона – максимальный ритм дыхания в ответ на фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся; диапазон синхронизации (ДС) – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС; длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона в кардиоциклах, т.е. скорость развития СДС от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации. Рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС: индекс $PAC = DC/DP \text{ мин } г \cdot 100$, где ДС – диапазон синхронизации, ДР мин г – длительность развития СДС на минимальной границе. Результаты оценивали по шкале градации РАС в соответствии со значением ИРАС: высокие при ИРАС > 100; хорошие при ИРАС 99 – 50; удовлетворительные при ИРАС 49 – 25; низкие при ИРАС 24 – 10; неудовлетворительные при ИРАС < 9 [5].

Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Распределение значений количественных признаков проверялось на нормальность с помощью одностороннего теста Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях была установлена нормальность распределения. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического $\pm$ стандартного отклонения. Сравнение значений количественных признаков в группах выполнено с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, качественных признаков – с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне монотерапии лозартаном (табл. 1), по данным основных показателей СДС, у пациентов с ГБ I–II ст. уменьшились: длительность развития СДС на минимальной границе (на 8,4% и на 7,7% соответственно), длительность развития СДС на максимальной границе (на 10,2% и на 9,3% соответственно); увеличились: минимальная граница диапазона (на 3,3% и на 2,4% соответственно), максимальная граница диапазона (на 3,9% и на 3,5% соответственно), ДС (на 17,2% и на 15,5% соответственно), ИРАС (на 37,8% и на 36,5% соответственно).

По данным ЭХОКГ у пациентов с ГБ II ст. (табл. 2) отмечалось достоверное увеличение: ФВЛЖ на 3,2%, соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) на 18,7%; досто-

верное уменьшение: времени изоволюметрического расслабления (IVRT) на 10,9%, толщины ЗСЛЖ на 14,4% и МЖП на 10,7%. По данным СМАД (см. табл. 2), от-

мечалось достоверное снижение как САД у больных с ГБ I ст. на 11,9% и с ГБ II ст. на 15,9%, так и ДАД (на 13,1% и на 14,4% соответственно).

Таблица 1

Основные параметры сердечно-дыхательного синхронизма у больных с гипертонической болезнью I–II стадии на фоне монотерапии лозартаном исходно и через 6 месяцев ($M \pm m$)

Параметры	ГБ I ст. ($n = 38$)		ГБ II ст. ($n = 30$)	
	До начало терапии	Через 6 мес. терапии	До начало терапии	Через 6 мес. терапии
Исходная ЧСС, уд. в мин	78,1 $\pm$ 0,5	70,0 $\pm$ 1,3*	75,4 $\pm$ 0,3	70,4 $\pm$ 2,2*
Мин граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	72,0 $\pm$ 0,7	74,5 $\pm$ 1,3*	68,1 $\pm$ 0,4	69,8 $\pm$ 1,8*
Макс. граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	80,3 $\pm$ 0,9	83,6 $\pm$ 1,5*	74,1 $\pm$ 0,8	76,8 $\pm$ 2,3*
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	15,3 $\pm$ 0,1	14,0 $\pm$ 0,6*	21,8 $\pm$ 0,6	20,1 $\pm$ 0,9*
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	22,4 $\pm$ 0,2	20,1 $\pm$ 0,6*	30,9 $\pm$ 0,4	28,2 $\pm$ 0,5*
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	10,1 $\pm$ 0,02	12,2 $\pm$ 0,08*	8,7 $\pm$ 0,01	10,3 $\pm$ 0,09*
Индекс РАС	50,1 $\pm$ 0,6	80,6 $\pm$ 0,2*	45,5 $\pm$ 0,2	72,6 $\pm$ 0,6*

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, СДС – сердечно-дыхательный синхронизм, ИРАС – индекс регуляторно-адаптивного статуса.

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Таблица 2

Основные параметры артериального давления и центральной гемодинамики у больных с гипертонической болезнью I–II стадии на фоне монотерапии лозартаном исходно и через 6 месяцев ($M \pm m$)

Показатели	ГБ I ст. ($n = 53$)		ГБ II ст. ($n = 45$)	
	Исходно	Через 6 мес. терапии	Исходно	Через 6 мес. терапии
срСАД, мм рт. ст.	146,1 $\pm$ 2,4	128,6 $\pm$ 1,5*	154,7 $\pm$ 1,4	130,0 $\pm$ 1,2*
срДАД, мм рт. ст.	87,6 $\pm$ 1,8	76,1 $\pm$ 1,2*	90,9 $\pm$ 1,3	77,8 $\pm$ 1,0*
ФВ ЛЖ, мм	63,2 $\pm$ 2,1	63,3 $\pm$ 2,0	62,0 $\pm$ 2,0	64,1 $\pm$ 1,7*
Е/А	0,92 $\pm$ 0,003	0,94 $\pm$ 0,004	0,78 $\pm$ 0,004	0,96 $\pm$ 0,003*
IVRT, мс	89,5 $\pm$ 2,4	89,3 $\pm$ 2,2	101,6 $\pm$ 2,6	90,5 $\pm$ 2,4*
ЗСЛЖ, мм	9,1 $\pm$ 0,7	9,0 $\pm$ 0,3	11,8 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 0,2*
МЖП, мм	10,0 $\pm$ 0,3	9,8 $\pm$ 0,3	11,2 $\pm$ 0,5	10,0 $\pm$ 0,4*

Примечание: срСАД, срДАД – средние систолическое и диастолическое АД, ФВ – фракция выброса, Е/А – отношение пика Е к пику А, IVRT – время изоволюметрического расслабления ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка.

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено.

Полученные данные длительной терапии лозартаном (6 месяцев), продемонстрировали у пациентов с ГБ I–II стадии безопасность и эффективность в качестве монотерапии. В крупных, рандомизированных исследованиях доказана высокая эффективность лозартана в длительном адекватном контроле АД, а также его способность обеспечивать органопroteкцию у разных категорий больных АГ. Это нашло отраже-

ние и в нашем исследовании. Так, по данным ЭХОКГ, у пациентов с ГБ II ст. достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, уменьшались признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличивалась ФВЛЖ [9], а у пациентов с ГБ I ст. существенных изменений по ЭХОКГ не отмечалось. Прием препарата 1 раз в сутки приводит к статистически значимому снижению систолического и диастолического АД, равномерно контролирует давление на протяжении суток, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественно-

му циркадному ритму. Лозартан одинаково эффективен как у мужчин, так и у женщин. Оценка влияния терапии лозартаном у пациентов с ГБ I–II ст. на параметры СДС позволила выявить улучшение регуляторно-адаптивных возможностей в обеих группах, что выражалось в расширении ДС, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах и в увеличении интегрированного показателя ИРАС [5]. Проанализировав фармакодинамический эффект изучаемого АГП, который мог бы повлиять на описанные процессы, можно предположить, что улучшение параметров СДС у пациентов с ГБ I–II ст., вероятно, связано с оптимизацией показателей гемодинамики и ассоциированным с ней изменением церебрального кровотока на фоне снижения отрицательного влияния ангиотензина II [2, 7]. Несмотря на медикаментозную стабилизацию АД при длительном лечении, состояние РАС пациентов с ГБ не достигает значений, характерных для здоровых лиц.

Заключение

Новые факты, полученные в исследовании, позволяют расширить представления об информативности и значимости пробы СДС, которая наряду с традиционными методами обследования при ГБ открывает новые перспективы использования ее в качестве метода оценки эффективности и безопасности медикаментозной терапии, так как учитывает не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и способность организма к регуляции и адаптации у каждого пациента.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е изд. – М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2010. – С. 478–484.
2. Влияния рамиприла на мозговой кровоток и микроциркуляцию у больных гипертонической болезнью / Л.И. Маркова, А.Э. Радзевич, И.В. Самсонова, Е.В. Васильева // Кардиоваск. тер. и проф. – 2007. – №7. – С. 16–20.
3. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич и др. // Физиология человека. – 2002. – Т.28, №6. – С. 101–103.
4. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент №86860, Россия / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. – 2009.
5. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм-метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния) // Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – С. 183–185.
6. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. – 2004. – №4. – С. 29–44.
7. Столбова С.А., Кляшева Ю.М. Динамика церебральной гемодинамики на фоне лечения препаратом Козаар у больных артериальной гипертензией // Кардиоваск. тер. и проф. – 2009. – №82. – С. 8.
8. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344–345.
9. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan // Curr Med Res Opin. – 2004. – Vol.20, №3. – P. 369–379.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension ESH // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.

References

1. Diagnostika i lechenie arterialnoy gipertenzii. Natsionalnye klinicheskie rekomendatsii.(Diagnosis and treatment of hypertension. National clinical guidelines.) Sbornik. Pod red. R.G.Oganova. 3-e izdanie. M.: Izd-vo «Siliceya-Poligraf», 2010, pp. 478–484.
2. Markova L.I., Radzevich A.E., Samsonova I.V., Vasileva E.V. Vliyaniya ramiprila na mozgovoy krovotok i mikrocirkulyatsiyu u bolnih gipertonicheskoy boleznyu.(Effect of ramipril on cerebral blood flow and microcirculation in patients with essential hypertension.) Kardiovask.ter.i prof., 2007, no.7, pp. 16–20.
3. Pokrovskiy V.M., Abushkevich B.G. i dr. Serdechno-dikhatelnyy sinkhronizm u cheloveka.(Cardio-respiratory synchronism in humans.) V.M. Pokrovskiy, V.G. Abushkevich i dr. Fiziologiya cheloveka., 2002, T.28, no.6, pp. 101–103.
4. Pokrovskiy V.M. i dr. Sistema dlya opredeleniya serdechno-dikhatelnogo sinkhronizma u cheloveka.(The system to determine the cardiorespiratory synchronization in humans.) Pokrovskiy V.M., Ponomaryov V.V., Artyushkov V.V. i dr. Rossiya, patent №86860, 2009.
5. Pokrovskiy V.M. Serdechno-dikhatelnyy sinkhronizm – metod kolichestvennoy integrativnoy otsenki regul'yatorno-adaptivnogo statusa(sostoyaniya). Serdechno-dikhatelnyy sinkhronizm v ocenke regul'yatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma.(Cardio-respiratory synchronism method of quantitative assessment of integrative regulatory and adaptive status (state). Cardio-respiratory synchronism in the evaluation of regulatory and adaptive capacity of the organism.) Krasnodar: Kuban-Kniga, 2010, pp. 183–185.
6. Rogoza A.N. Sutochnoe monitorirovanie arterialnogo davleniya (po materialam metodicheskikh rekomendatsiy ESH 2003). (Ambulatory blood pressure monitoring (according to ESH guidelines 2003).) Funktsionalnaya diagnostika. 2004, no. 4, pp. 29–44.
7. Stolbova S.A., Klyasheva Yu.M. Dinamika tserebralnoy gemodinamiki na fone lecheniya preparatom Kozaar u bolnih arterialnoy gipertoniey (Dynamics of cerebral hemodynamics during treatment with the drug Cozaar in patients with arterial hypertension.) Kardiovask.ter.i prof., 2009, no. 82, p.8.
8. Shiller N.B., Osipov M.A. Klinicheskaya ehokardiografiya.(Clinical echocardiography.) M.: Praktika, 2005, pp. 344–345.
9. Alderman M., Aiyer K.J. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan [Mochevaya kislota: rol pri serdechno-sosudistyyh zabolevaniyah i deystvie lozartana.] Curr Med Res Opin. 2004. Vol. 20, no. 3. pp. 369–379.
10. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension ESH [Rukovodstvo po upravleniyu arterialnoy gipertenziey: Tselevaya gruppa dlya lecheniya arterialnoy gipertenzii Evropeyskogo obschestva gipertenzii EOG] J Hypertens. 2007. Vol. 25. pp. 1105–1187.

Рецензенты:

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом педиатрии МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», г. Краснодар;

Кокуева О.В., д.м.н., профессор кафедры терапии №2 ФПК ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 05.07.2012.