

Азомекс Н в лечении больных пожилого возраста с артериальной гипертензией

В соответствии с рабочей классификацией возрастных рубежей второй половины жизни человека к категории пожилых относят людей в возрасте от 60 до 74 лет [8]. Как правило, в рекомендациях по лечению и профилактике артериальной гипертензии группу пожилых пациентов выделяют в отдельный раздел, что связано с наличием особенностей в их лечении по сравнению с другими возрастными группами. Отличия обусловлены изменениями сердечно-сосудистой системы с возрастом и особенностями реакции на лечение.



Е.П. Свищенко

Артериальная гипертензия (АГ) – доминирующий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов, в том числе нарушений мозгового кровообращения и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Возрастные изменения сосудов связаны преимущественно с ремоделированием аорты и проксимальных артерий эластического типа, что проявляется дилатацией и утолщением их стенок. Это, в свою очередь, приводит к увеличению жесткости артерий и повышению пульсового давления [4]. Кроме того, наличие АГ способствует более раннему ремоделированию сосудов, увеличивая их биологический возраст. Повышение пульсового давления способствует усилению повреждения сердца, мозга и почек у пожилых пациентов [2]. Нарушение функции сосудов, развитие их атеросклеротических изменений приводит к гипоперфузии головного мозга, увеличивая риск развития инсульта и когнитивных нарушений [3].

Одна из самых частых причин госпитализации и сердечно-сосудистой смертности среди лиц в возрасте старше 60 лет – ХСН. Признано, что значительное количество (до 50%) случаев сердечной недостаточности обусловлено диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [9]. Она может предшествовать гипертрофии ЛЖ, приводить к развитию клинически выраженного синдрома ХСН, увеличивать риск фибрилляции предсердий. Ежегодная смертность при диастолическом варианте ХСН в 8 раз превышает этот показатель у лиц соответствующего возраста без сердечно-сосудистой патологии.

Пожилые пациенты с АГ, особенно с изолированной систолической гипертензией (ИСГ), имеют также более высокий абсолютный риск других сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с людьми среднего возраста. Данные многочисленных исследований показали, что этот риск может быть существенно снижен с помощью антигипертензивной терапии, особенно риск развития сердечной недостаточности и инсульта. Продемонстрирована безопасность снижения артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст. у пожилых пациентов как при систоло-диастолической АГ, так и при ИСГ. Недавно завершившееся исследование HUYET (2008) показало, что даже у больных старше 80 лет антигипертензивная терапия достоверно уменьшает общую смертность, а также частоту фатальных и нефатальных случаев инсульта и сердечной недостаточности [2].

Препаратами выбора для больных с ИСГ согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (2007, 2009) являются антагонисты кальция и диуретики [5]. Британское общество гипертензии рекомендует использовать эти две группы препаратов не только для пациентов с ИСГ, но и для всех больных с АГ после 55 лет, предпочитая их у таких пациентов ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента, блокаторам рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторам [7].

К сожалению, фиксированных комбинаций, содержащих антагонист кальция и диуретик, на фармацевтическом рынке крайне мало, хотя именно такие комбинации увеличивают приверженность больных к лечению и повышают его эффективность. Азомекс Н – единственный представитель фиксированной комбинации антагониста кальция и тиазидного диуретика в Украине. Препарат содержит S-амлодипин (Азомекс) 2,5 или 5 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг.

Азомекс (Actavis Group, Исландия) – это левовращающий изомер амлодипина – S(-) амлодипин. Классический амлодипин представляет собой рацемическую смесь S(-) и R(+) изомеров. Из двух изомеров только S(-) амлодипин способен блокировать кальциевые каналы, тогда как R(+) изомер является неактивным. Контролируемые клинические исследования показали, что S(-) амлодипин 5 мг имеет такую же антигипертензивную активность, как и рацемический амлодипин 10 мг, то есть использование более низкой дозы левовращающего амлодипина позволяет за счет отсутствия «балластного» правовращающего изомера достичь того же эффекта, что и при использовании рацемического амлодипина в дозе 10 мг. Его сочетание с гидрохлортиазидом (Азомекс Н) позволяет использовать преимущества двух классов антигипертензивных препаратов (антагониста кальция и диуретика) как у пожилых больных, в том числе у пациентов с ИСГ, так и у пациентов с АГ молодого возраста, имеющих показания к назначению амлодипина и тиазидного диуретика.

Целью нашего исследования было оценить антигипертензивную эффективность и переносимость препарата Азомекс Н у пожилых пациентов с АГ, его влияние на мозговой кровоток, структуру сонных артерий, а также на состояние диастолической функции ЛЖ.

Материал и методы

Обследовано 32 больных (14 мужчин и 18 женщин) в возрасте 60-74 лет. У 17 пациентов отмечалась систоло-диастолическая АГ I-II степени (уровень систолического АД (САД) – 140-179 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 90-109 мм рт. ст.). У 15 больных была изолированная систолическая гипертензия (САД > 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.).

Исследование состояло из двух фаз: фазы отмыкания (1 нед), во время которой больные не принимали антигипертензивных препаратов, и лечебной (12 нед), во время которой участники принимали Азомекс Н утром однократно. В конце каждой фазы пациентам проводили комплексное обследование, которое включало оценку соматического статуса больного, измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), дуплексное сканирование экстра и интракраниальных артерий, а также эхокардиографию. Терапию считали эффективной при достижении к концу периода лечения целевого АД (<140/90 мм рт. ст.).

СМАД проводили с помощью аппарата, который активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин днем (6:00-22:00) и каждые 30 мин ночью (22:00-6:00).

Состояние церебрального кровотока оценивали с помощью дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий по стандартной методике [1]. При исследовании общей (ОСА) и внутренней (ВСА) сонных артерий определяли пиковую систолическую (V_{сис.}), минимальную диастолическую (V_{диаст.}) и среднюю (V_{ср.}) скорости кровотока, индекс резистентности (ИР), диаметр сосуда и толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ). Эти же показатели исследовали при локализации средней мозговой артерии (СМА), за исключением диаметра сосуда и ТКИМ. Также рассчитывали индекс цереброваскулярной резистивности (ИЦВР) по формуле $AD_{ср.}/V_{ср.}$, где $AD_{ср.}$ – среднее АД, $V_{ср.}$ – средняя скорость кровотока по сосуду. Все исследования были проведены одним исследователем в одинаковых стандартных условиях.

Морфофункциональные особенности миокарда изучали методом эхокардиографии датчиком с частотой 3 МГц в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [6]. Для оценки показателей диастолической функции ЛЖ применяли метод импульсно-волновой доплерографии трансмитрального потока, венозного легочного потока, а также анализ движения боковой части фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплерографической визуализации. Исследовали следующие показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость раннего диастолического

наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А), время замедления (DT) кровотока в раннюю фазу диастолы, время изоволюмического расслабления (IVRT), рассчитывали отношение скоростных характеристик Е/А. В спектре венозного легочного потока определяли максимальную скорость систолической волны (S) и диастолической волны (D), их соотношение, а также скорость (Ar) и продолжительность ретроградной волны (ArD). По данным тканевой доплерографии измеряли максимальные скорости диастолических волн, соответствующие раннему (Em) и позднему наполнению ЛЖ, а также их соотношение. Рассчитывали отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального

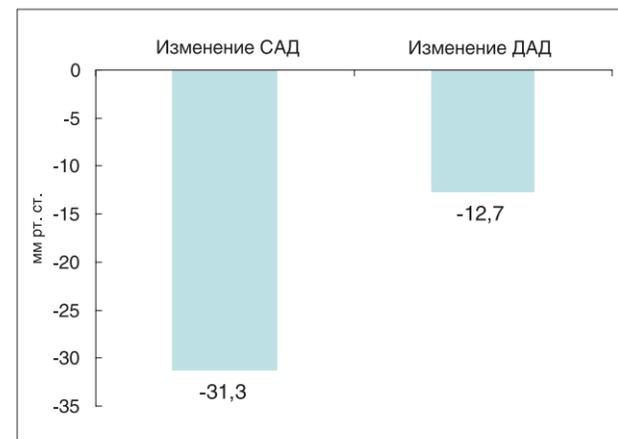


Рис. 1. Изменение офисного АД при лечении Азомексом Н у пациентов с систоло-диастолической АГ I-II степени

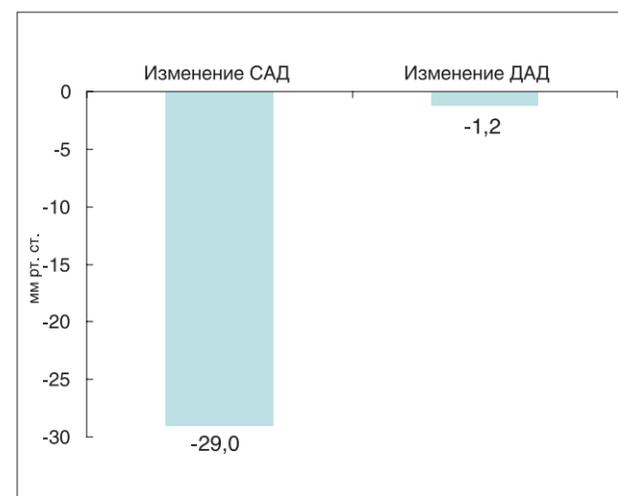


Рис. 2. Изменение АД при лечении Азомексом Н у пациентов с изолированной систолической АГ

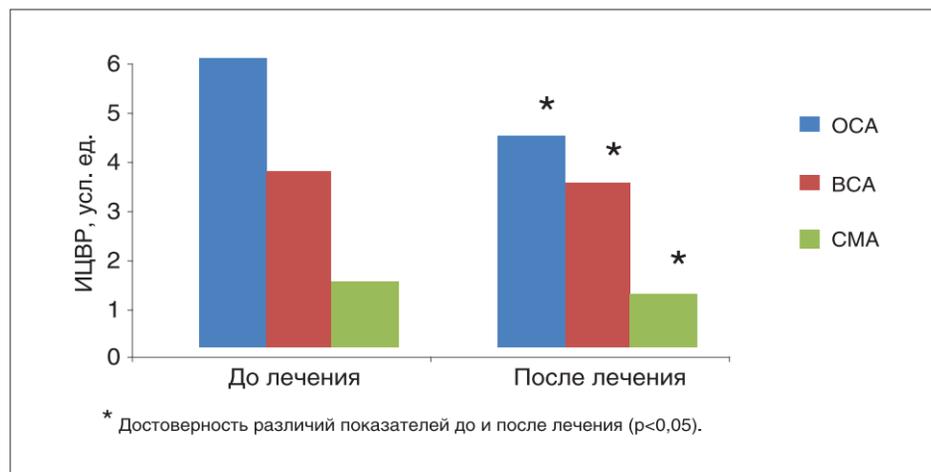


Рис. 3. Динамика ИЦВР на фоне терапии Азомексом Н в течение 12 нед

кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения митрального кольца (E/E_m).

Для оценки систолической функции ЛЖ, а также геометрических особенностей сердца использовали двухмерный и М-режимы эхокардиографии по общепринятой методике. Рассчитывали индекс относительной толщины стенок (ОТС), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по формуле Penn Convention, а также вычисляли индекс ММЛЖ (ИММ ЛЖ).

Полученные данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики на ПК с использованием программы SPSS 13.0. Для сравнения средних значений использовали t-тест для парных выборок. Достоверными считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После лечения Азомексом Н офисное САД уменьшилось в среднем на $31,3 \pm 1,4$ мм рт. ст., ДАД — на $12,7 \pm 0,9$ мм рт. ст. (рис. 1). Анализ индивидуальных данных показал, что у 23 (72%) обследованных пациентов был достигнут целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), что позволяет расценивать эффективность препарата как высокую. У больных с ИСГ терапия Азомексом Н способствовала снижению САД на $29,0 \pm 0,4$ мм рт. ст., ДАД — на $1,2 \pm 0,1$ мм рт. ст. (рис. 2). У пациентов с нормальным уровнем ДАД дальнейшего его снижения не наблюдалось.

Сходная динамика АД выявлена при проведении СМАД, которое показало, что, кроме достоверного снижения среднесуточных показателей САД и ДАД, Азомекс Н способствует снижению средних показателей САД и ДАД за дневной и ночной периоды, существенному уменьшению нагрузки давлением (это проявлялось снижением индекса времени САДсут в 1,4 раза), а также уменьшению вариабельности САД и ДАД в ночное время. С возрастом степень ночного снижения АД уменьшается, что приводит к увеличению риска поражения органов-мишеней. Мы наблюдали нормализацию суточного индекса САД на фоне терапии Азомексом Н ($с 8,1 \pm 1,4$ до $10,1 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$).

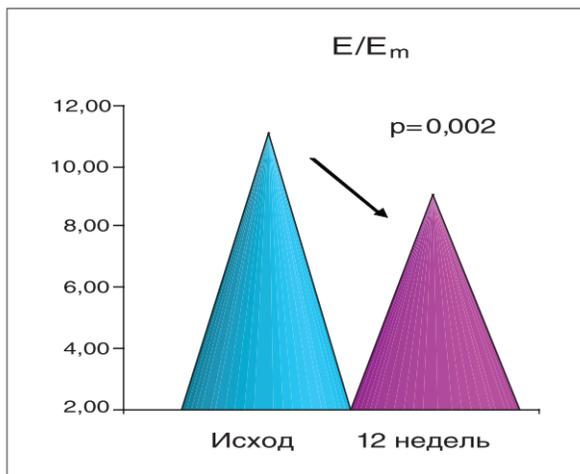


Рис. 4. Корректирующее влияние Азомекса Н на диастолическую функцию ЛЖ у больных АГ пожилого возраста

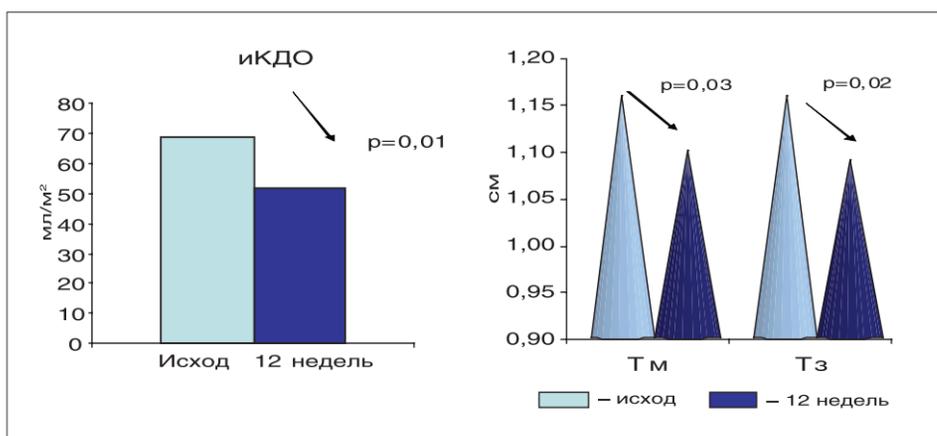


Рис. 5. Влияние Азомекса Н на массу миокарда ЛЖ у больных АГ пожилого возраста

Положительная динамика АД сопровождалась улучшением общего самочувствия пациентов. Так, до лечения жалобы на головную боль и головокружение предъявляли 67% больных, в конце периода лечения их количество уменьшилось до 4%. Несмотря на выраженный антигипертензивный эффект Азомекса Н, эпизодов ортостатической гипотензии в процессе приема препарата отмечено не было.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что Азомекс Н эффективно снижает АД (офисное, среднесуточное, среднее в дневной и ночной периоды), уменьшая нагрузку давлением в течение 24 ч, способствуя уменьшению вариабельности САД и ДАД в ночной период, не вызывает дальнейшего снижения ДАД у пациентов с ИСГ.

Анализ структурно-морфологических особенностей сонных артерий (по данным дуплексного сканирования) показал, что 12-недельная терапия Азомексом Н приводит к уменьшению признаков ремоделирования указанных сосудов, что проявляется достоверным уменьшением диаметра ОСА, а также тенденцией к уменьшению ТКИМ (табл.). Улучшение морфофункциональных свойств обследованных сосудов сопровождалось снижением их сопротивления, что проявлялось уменьшением ИЦВР на фоне лечения в среднем на 19% (рис. 3).

Известно, что для пациентов пожилого возраста, как и для больных с АГ, характерна гипоперфузия головного мозга, которая проявляется снижением скорости кровотока по магистральным артериям головного мозга. На фоне проведенного лечения наблюдалось достоверное увеличение скорости кровотока по средним мозговым артериям, что соответствует данным N.D. Pandita-Gunawardena и соавт. [3], которые изучали мозговой кровоток с помощью фотонно-эмиссионной томографии головного мозга и выявили, что на фоне выраженного антигипертензивного действия амлодипина снижение церебральной перфузии у лиц пожилого возраста не наблюдается.

Анализ исходных показателей диастолической функции ЛЖ в группе обследуемых больных показал, что в соответствии с критериями, предложенными Европейским обществом кардиологов (2009) [6], у 26 пациентов (87%) регистрировалась I стадия диастолической дисфункции ЛЖ по типу нарушения его расслабления. У 4 больных (12%) параметры диастолической функции ЛЖ не отличались от нормальных значений.

В ходе лечения происходило достоверное уменьшение длительности интервала IVRT со $108,2 \pm 2,7$ до $97,8 \pm 2,1$ мс ($p = 0,04$), величина соотношения E/A увеличилась с $0,83 \pm 0,04$ до $0,91 \pm 0,06$ ($p = 0,03$), что свидетельствует

Показатель	Величина показателя (M±m)		p	
	до лечения	после лечения		
Диаметр ОСА, мм	$9,3 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,1$	0,05	
ТКИМ, мм	$1,27 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,05$	НД	
ОСА	Vсист., см/с	$38,1 \pm 2,2$	$47,7 \pm 2,2$	0,05
	Vдиаст., см/с	$8,7 \pm 1,1$	$10,1 \pm 1,0$	0,05
	Vср., см/с	$23,4 \pm 1,5$	$28,9 \pm 1,6$	0,05
	ИР, усл. ед.	$0,77 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,03$	НД
СМА	Vсист., см/с	$113,7 \pm 6,5$	$124,51 \pm 6,5$	НД
	Vдиаст., см/с	$46,6 \pm 2,7$	$64,4 \pm 2,3$	0,04
	Vср., см/с	$88,2 \pm 4,2$	$97,1 \pm 4,4$	0,03
	ИР, усл. ед.	$0,59 \pm 0,02$	$0,056 \pm 0,02$	НД

об улучшении процессов расслабления миокарда ЛЖ.

Благоприятное действие Азомекса Н на расслабление миокарда ЛЖ сопровождалось существенным снижением скорости ретроградной волны Ag при неизменной ее продолжительности. Диастолический ретроградный поток Ag возникает при предсердном сокращении, когда кровь перемещается как в полость ЛЖ, так и забрасывается обратно в легочные вены. Повышение жесткости ЛЖ приводит к повышению скорости и продолжительности волны Ag венозного легочного спектра. Выявление $Ag > 0,30$ м/с и увеличение продолжительности волны А митрального спектра на 30 мс указывает на значительное повышение конечной диастолического давления ЛЖ. В нашем исследовании Ag уменьшилось с $0,29 \pm 0,01$ до $0,26 \pm 0,01$ м/с ($p = 0,001$). Средние значения максимальной скорости волны S и D спектра венозного легочного потока, а также их соотношение по окончании терапии не изменились.

Показатели, полученные методом тканевой доплерэхокардиографии, связаны преимущественно со скоростью расслабления миокарда ЛЖ и в меньшей степени зависят от уровня преднагрузки. Отношение E/E_m > 15 свидетельствует о повышении давления наполнения ЛЖ и является прогностически неблагоприятным признаком.

В ходе лечения соотношение E/E_m снизилось с $10,9 \pm 0,79$ до $8,9 \pm 0,7$ ($p = 0,002$), увеличилась скорость E_m с $0,06 \pm 0,01$ до $0,08 \pm 0,01$ м/с ($p = 0,04$), что указывает на положительное действие Азомекса Н на процессы релаксации ЛЖ и, как следствие, на улучшение его диастолического наполнения (рис. 4).

Существенное улучшение параметров диастолической функции ЛЖ у больных на фоне лечения Азомексом Н сопровождалось достоверным уменьшением размера левого предсердия. Этот показатель является независимой детерминантой увеличения давления наполнения ЛЖ, а также рассматривается в качестве предиктора сердечной недостаточности, смерти, фибрилляции предсердий и ишемического инсульта.

Терапия Азомексом Н не приводила к изменению исходно нормальных значений диастолической функции ЛЖ у больных. На фоне приема препарата существенно снизился ИММ ЛЖ с $142,6 \pm 8,9$ до $121,2 \pm 6,6$ г/м² ($p = 0,001$) за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ и его полости (рис. 5).

Таким образом, у больных пожилого возраста с повышенным АД препарат Азомекс Н наряду с антигипертензивным действием оказывает корректирующее влияние на диастолическую функцию ЛЖ. Такая положительная динамика показателей проявляется улучшением процессов активного расслабления миокарда, что создает условия для улучшения наполнения в раннюю фазу диастолы,

способствуя гемодинамической разгрузке левого предсердия. Действие препарата оказывало существенное влияние на пассивно-эластические свойства миокарда, вызывая регресс гипертрофии ЛЖ. Учитывая высокий риск развития клинически выраженной сердечной недостаточности у данной категории больных, есть все основания полагать, что применение Азомекса Н предотвращает переход диастолической дисфункции ЛЖ в диастолический вариант ХСН.

Выводы

1. Азомекс Н эффективно снижает АД у больных с АГ пожилого возраста. При ИСГ снижение САД на фоне терапии Азомексом Н не сопровождается снижением ДАД, что позволяет считать безопасным применение этого препарата у данной категории пациентов.
2. Азомекс Н нормализует суточный профиль АД, не вызывая чрезмерного снижения АД в ночные часы, что проявляется нормализацией суточного индекса и уменьшением вариабельности АД, особенно систолического, в ночной период.
3. Положительное влияние Азомекса Н на морфофункциональные свойства сонных артерий сопровождается улучшением мозгового кровотока и снижением повышенного тонуса мозговых сосудов.
4. Лечение Азомексом Н в течение 3 мес способствует достоверному уменьшению индекса ММЛЖ за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ и его полости, а также уменьшению размера левого предсердия.
5. Лечение Азомексом Н способствует существенному улучшению процесса релаксации ЛЖ и улучшению его диастолического наполнения у больных с диастолической дисфункцией ЛЖ и не влияет на исходно нормальные показатели диастолы.

Литература

1. Аллан П., Даббинс П., Позняк М., Мак-Дикен Н. Клинічна доплерівська ультрасонографія. — Львів. — 2000. — 293 с.
2. Beckett N., Peters R., Bulpitt C. Hypertension in the Very Elderly Trial. — Birmingham. — 2008. — 68 p.
3. Daya Pandita-Gunawardena N., Clarke S.E.M. Amlo-dipine lowers blood pressure affecting cerebral blood flow as measured by single photon emission computed tomography in elderly hypertensive subjects // Age and Ageing. — 1999. — Vol. 28. — P. 451-457.
4. Kaplan N. Hypertension. Microcirculation and end organ damage. — London, 2002. — 116 p.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
6. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // Eur. J. Echocardiography. — 2009. — Vol. 10. — P. 165-193.
7. Williams B., Poulter N.R. et al. The BHS Guidelines Working Party Guidelines for Management of Hypertension: Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004 — BHS IV // Journal of Human Hypertension. — 2004. — Vol. 18. — P. 139-185.
8. World Health Organization. Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/>.
9. Zanchetti A., Cuspidi C., Comarella L. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 2158-2167.