

УДК 616.127-005.4-071-072.7-092:612.172.1-08-039.35

*В.К.Ташук, О.С.Полянська, С.І.Гречко, О.Ю.Поліщук, Н.А.Турубарова,
І.О.Маковійчук, Р.Б.Чаплинський, Т.О.Кулик, О.А.Оленович*

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЕДНІТОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Кафедра госпітальної терапії № 2 та ЛФК (зав. - проф. В.К.Ташук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Розглянуто стан діагностики і лікування артеріальної гіпертензії; патогенетичні чинники впливу ренін-ангіотензивної системи на дестабілізацію артеріального тиску; особливості застосування еналаприлу за даними літератури, і едніту - за власними дослідженнями.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинперетворюючої системи, едніт.

Вступ. Проблема коронарного атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ) та серцевої недостатності (СН) є однією з найважливіших у діагностиці та лікуванні терапевтичного хворого кінця тисячоліття. За останні десять років ішемічна хвороба серця (ІХС), її гострі форми та найбільш важкі ускладнення є основною причиною смертності населення більшості промислових країн світу. За даними Американської асоціації кардіологів, у 1995 році серцево-судинна патологія коштувала для США 137,7 мільйонів доларів (з них майже 60,5 мільйонів витрачено на хвороби серця, 21,1 - на інсульти, 18,7 - на гіпертензію). На лікарняне обслуговування та догляд вдома припадає 64% цієї суми, на лікарський та медсестринський нагляд - 15%, на ліки - 6%, на побічні втрати - 15%.

Нові та перспективні напрямки лікування гострої кардіальної патології почали розвиватися нещодавно. Одним із важливих компонентів програми лікування серцево-судинних захворювань є забезпечення профілактики розвитку АГ та оптимізації функціонування міокарда з попередженням розвитку СН.

АГ є одним із факторів ризику прогресування ІХС та її гострих форм. Аналізуючи стан проблеми, термін "артеріальна гіпертензія" (гіпертонія) використовується згідно "Доповіді комітету експертів ВООЗ" (1996), термін "первинна (есенціальна) артеріальна гіпертонія" відповідає термінові "гіпертонічна хвороба", що вживається в нашій країні. За даними "Доповіді комітету експертів ВООЗ" поширеність АГ за критерієм рівня систолічного артеріального тиску (САТ) і 160 мм рт.ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) і 95 мм рт.ст. складає 10-20%. Відповідно до Фремінгемського дослідження (за 36 років спостереження) ризик ІХС за гіпертензії зростає вдвічі, інсульту - в 4 рази, хронічної недостатності кровообігу - в 5 разів. Як зазначила професор Є.П.Свіщенко у доповіді на XIV Конгресі терапевтів України, в Україні

zareєстровано 5,5 млн хворих на АГ, 2 млн - із цереброваскулярною патологією; за останні 5 років розповсюдженість АГ зросла у осіб віком від 20 до 29 років на 4%, від 50 до 59 років на 6% [5]. Розповсюдження АГ на Україні становить 24%, 13% - зареєстровані пацієнти і 11% - хворі, що не зареєстровані.

Для Росії, відповідно до джерел літератури [3], можна навести такі показники: 25-30% населення страждають на АГ, смертність від серцево-судинної патології складає 53,5% (48,5% - припадає на випадки, що зумовлені ІХС, 35,2% - на цереброваскулярні захворювання). Взагалі інсульти в Росії виникають у 4 рази частіше, ніж у США, хоча різниця в рівнях середнього АГ в популяціях незначна. Проте обізнані щодо АГ тільки 57% хворих, лікуються - 17%, а ефективно лікуються - 8%.

За допомогою регулярної антигіпертензивної терапії можливо знизити частоту таких ускладнень АГ як інсульт (на 40%) та інфаркт міокарда (на 25%) [8]. У доповіді на XIV Конгресі терапевтів України Є.П.Свіщенко (1998) наводить факти щодо зменшення ризику розвитку ускладнень АГ із зменшенням ДАТ на 5 мм рт.ст. і утриманні його на такому ж рівні для інсультів - на 34%, ІХС (гострих форм) - на 19%, серцево-судинної смертності - на 23% [5]. Цій меті відповідає розроблена в Україні "Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії" [9]. Одним із головних спрямувань цієї програми є розробка сучасної адекватної лікувальної тактики у хворих на АГ, головне місце в алгоритмі якої посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).

Мета дослідження. Дослідити зміни коронарного резерву та функціонального стану міокарда, параметрів цілодобового моніторингу артеріального тиску у хворих на ІХС та АГ з оцінкою ефективності еналаприлу (препарат едніт, "Gedeon Richter").

Матеріали і методи. Обстежено 68 пацієнтів (38 чоловіків та 30 жінок) на ІХС, АГ та СН віком від 16 до 72 років. Динаміка АГ вивчалась за допомогою цілодобового моніторингу АТ апаратом АВРМ-04 (Угорщина). Артеріальний тиск вимірювався кожних 15 хв впродовж дня та кожних 30 хв впродовж ночі. Аналіз отриманих результатів проводився за спеціальною комп'ютерною програмою. Розраховували наступні показники: максимальні, мінімальні та середні рівні САТ та ДАТ, їх динаміку під час активної діяльності та сну, зміни САТ та ДАТ на фоні лікування. Як антигіпертензивний засіб використовували едніт у дозі, яка залежала від результатів добового моніторингу АТ. У подальшому моніторинг АТ на фоні едніту дозволив контролювати ефективність лікування.

Крім цілодобового моніторингу АТ, оцінку ефективності едніту здійснювали за допомогою використання парних тестів – черезстравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕС) та парних ехокардіографічних (ЕхоКГ) обстежень, які виконували за загальноприйнятим протоколом обстеження [10]. Аналізу підлягали частота припинення стимуляції, динаміка об'ємних показників - кінцевого діастолічного і систолічного об'ємів (КДО та КСО) і фракція викиду (ФВ).

Для статистичної обробки отриманих даних використані програми DBase і FoxPro. Достовірність аналізувалась за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу ефективності застосування едніту свідчать про те, що використання його як впродовж короткого (3-5 днів), так і тривалого (1-6 місяців) курсів лікування призводить до стійкої нормалізації артеріального тиску. Чотирьом із 68 пацієнтів була зменшена доза препарату, яка в середньому складала 5-10 мг на добу, у зв'язку з розвитком кашлю одному з цих 4-х препарат було відмінено. Цілодобовий моніторинг АТ за допомогою АВРМ-04 – найкращий метод оцінки ефективності застосування антигіпертензивної терапії (середні результати висхідної динаміки САТ та їх зміни під впливом едніту у хворих на ІХС та АГ наведені на рис. 2, що відповідає даним літератури [4].

За умови використання парних стрес-тестів визначено, що анти-гіпертензивна терапія еднітом пов'язана з позитивними змінами коронарного резерву. Так, частота припинення ЧСЕС, яка на початку обстеження складала $132,4 \pm 2,1$ імп/хв, збільшилась під дією едніту до $142,6 \pm 2,3$ імп/хв ($p < 0,01$).

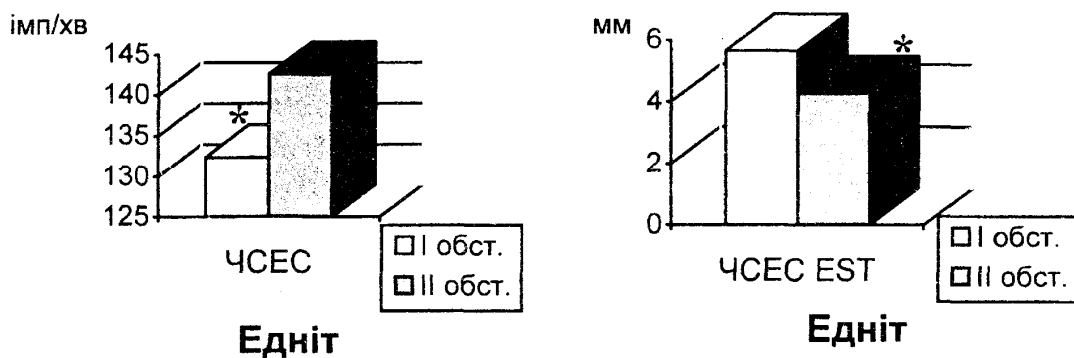


Рис. 1. Об'єктивізація ефективності едніту за результатами ЧСЕС.

При цьому сумарна депресія сегмента ST (EST) також зменшувалась ($5,64 \pm 0,45$ та $4,27 \pm 0,32$ мм, $p < 0,02$), незважаючи на збільшення частоти припинення ЧСЕС (рис.1), і відповідає результатам останніх досліджень [11,12].

Стрес-Ехо-КГ свідчить, що в обстеженій групі хворих на ІХС та АГ на висоті припинення ЧСЕС приріст КДО склав 9,4%; КСО - 26,3% ($p < 0,05$), зменшення ФВ дорівнювало 10,5% ($p < 0,05$). За умов використання едніту відбулось зменшення висхідних показників КДО (на 8,3%) та КСО (на 18,4%; $p < 0,05$) за відповідним зростанням ФВ (на 10,5%; $p < 0,05$). Під впливом едніту динаміка цих показників на висоті ЧСЕС складала +12,0%; +16,1% ($p < 0,05$) та -3,2%, відповідно, (рис.2). Таким чином, у хворих на ІХС та АГ на висоті ЧСЕС реєструється достовірне зростання КСО і зменшення ФВ, у той час як під захистом едніту зменшення ФВ було незначним і недостовірним.

Сучасна діагностика і лікування АГ пов'язані зі змінами в класифікації [6] (табл.1).

За ушкодженням і ураженням органів-мішеней розрізняють:

I стадія - об'єктивні прояви органіки відсутні.

II стадія - органічна патологія: гіпертрофія лівого шлуночка (гіпертензивне серце без СН); звуження артерій сітківки (гіпертонічна ангіопатія); протеїнурія та/або незначне підвищення креатиніну крові (гіпертензивна нирка без ниркової недостатності).

III стадія – ускладнення: серцеві - СН за лівошлуночковим типом, гіпертензивне серце з СН, ІХС, перенесеним інфарктом міокарда; мозкові -

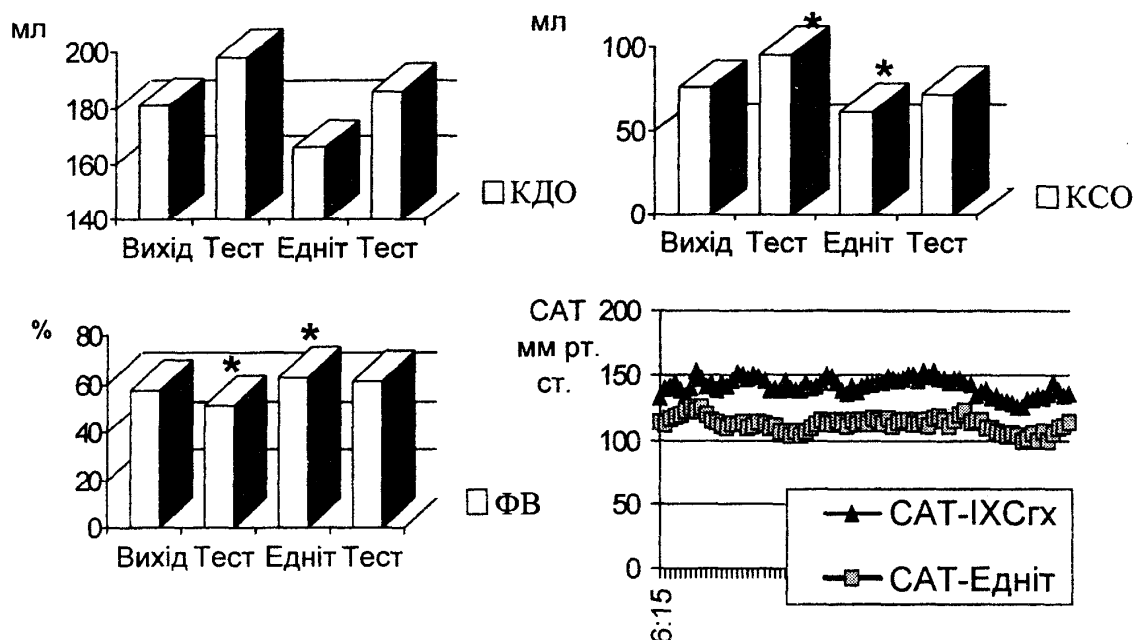


Рис. 2. Динаміка КДО, КСО і ФВ при застосуванні навантажувальних тестів і едніту; зменшення добових рівнів САТ за даними цілодобового моніторингу з використанням АВРМ-04.

Таблиця 1

Класифікація артеріальної гіпертензії за артеріальним тиском (мм рт.ст.)

Категорія	САТ	ДАТ	ДАТ
Нормотензія	< 140	та	< 90
М'яка гіпертензія	140-180	та/або	90-105
Підгрупа: Гранична гіпертензія	140-160	та/або	90-95
Помірна та тяжка гіпертензія	> 180	та/або	> 105
Ізольована систолічна гіпертензія	≥ 160	та	< 90
Підгрупа: Гранична систолічна гіпертензія	140-160	та	< 90

Категорія	САТ		ДАТ
Нормотензія : оптимальна	< 120	та	< 80
Нормотензія : нормальна	< 130	та	< 85
Нормотензія : гранична	130-139	або	85-89
Гіпертензія : 1 стадія	140-159	або	90-99
Гіпертензія : 2 стадія	160-179	або	100-109
Гіпертензія : 3 стадія	≥ 180	або	≥ 110

транзиторна ішемія, енцефалопатія, крововиливи та тромбози; ниркові - нефросклероз, фібриноїдний некроз, ниркова недостатність - гіпертензивна нирка з нирковою недостатністю; очні - крововиливи в сітківку, набряки; судинні - розширююча аневризма аорти, оклюзії.

Аналіз даних літератури [1,3,7,9], матеріалів XIV Конгресу терапевтів України [5] і власних результатів свідчить про існування в сучасній кардіології розподілу використання антигіпертензивних засобів (рис.3). Головними в лікуванні АГ сьогодні є ІАПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, діуретики, разом з призначенням адельфану, клофеліну, раунатину, що пов'язується зі співвідношенням "ціна/ефект".

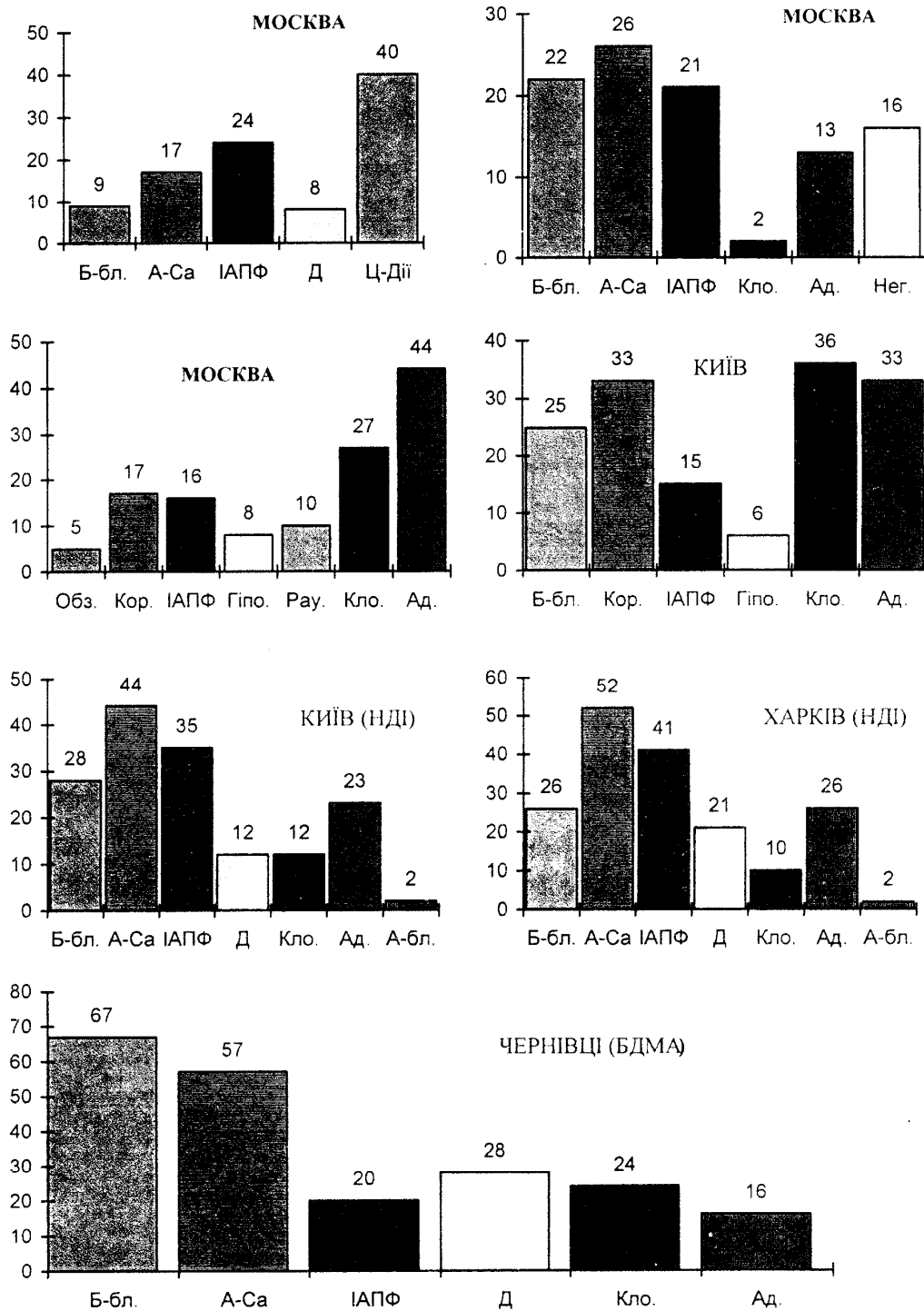


Рис. 3. Сучасні особливості лікування АГ у Москві, Києві, Харкові, Чернівцях (цитуються за Г.Г.Арабідзе (1998), Є.П.Свіщенко (1998) та власними даними).

Примітки: А-бл. - альфа-адреноблокатори; Б-бл. - бета-адреноблокатори;
 Обз. - обзидан; А-Са - антагоністи кальцію; Кор. - коринфар;
 ІАПФ - інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; Д - діуретики;
 Гіпо. - гіпотіазид; Ц-Дії - центральної дії; Кло. - клофелін; Рау. - раунатин;
 Ад. - адельфан; Нег. - не вживали.

За умов АГ, гіпертрофії кардіоміоцитів та ремоделювання лівого шлуночка, зменшення серцевого викиду, активації симпатoadреналової, альдостеронової та ренін-ангіотензинової систем із подальшою гіпертрофією, колагеновим синтезом та збільшенням внутрішньоклітинного кальцію, що обумовлює збільшення енергетичних порушень у міокарді та розвиток фа-

тальних аритмій, нейрогормональної стимуляції, артеріальної і венозної вазоконстрикції, подальшої затримки натрію і рідини, розвитку порушень циркуляції за застійним типом, виділення реніну з наступним його впливом на видалення білка з плазми крові ангіотензиногену (α_2 -глобуліну), що виробляє печінка, та декапептиду ангіотензину-I (АТ-I), котрий у легенях під впливом АПФ за відокремлення 2-х амінокислот перетворюється в судиннозвужуючий агент АТ-II, що діє через блок АТ₁-рецепторів і призводить до:

- звуження артеріол,
- затримки натрію нирками,
- підвищення тону симпатичної нервової системи,
- підсилення синтезу альдостерону, внаслідок чого знову затримки Na^+ ,
- стимуляції центру спраги у гіпоталамусі,
- підсилення секреції вазопресину,
- збільшення виділення норадреналіну пресинаптичними рецепторами,
- гіпертрофії і гіперплазії гладком'язових клітин,
- впливу через АПФ на розпад брадикініну (втрата судинозвужуючої дії),
- зумовлення необхідності застосування за АГ препаратів ІАПФ.

Пригнічуючи дію ферменту, що перетворює АТ-I у сильний вазоконстриктор АТ-II, ІАПФ (каптоприл, еналаприл тощо) [2, 11] гальмують розпад не менш сильного вазодилататора – брадикініну. Вони впливають на продукцію простагландинів, модулюють активність симпатичної нервової системи, блокують секрецію альдостерону, мають слабкий сечогінний ефект. ІАПФ призводять до блокування активованої за наявності гіпертензії ренін-ангіотензинової системи, що виникає вже на початку захворювання. Відбувається гіперпродукція реніну нирками у відповідь на гіпоперфузію за умов зменшення серцевого викиду і швидко з компенсаторної своєї фази переходить у патологічне коло з підтриманням вазоконстрикції, затримкою натрію та води. В умовах порочного кола це знову призведе до зменшення серцевого викиду. АТ-II (каталізуючий АПФ) стимулює секрецію альдостерону, вихід норадреналіну з симпатичних нейронів, пригнічення синтезу вазодилаторних субстанцій (кініни та простагландин Е) за рахунок інактивації брадикініну, стимуляції розвитку сполучної тканини у міокарді. Наслідком блокування трансформації АТ-I в АТ-II за рахунок ІАПФ є гемодинамічне розвантаження серця за зниження периферичного судинного опору, стимуляція натрійурезу та діурезу за зниження екскреції калію, антиадренергічні ефекти (насамперед відсутність тахікардії за зменшення артеріального тиску), збільшення серцевого викиду, зниження потреби міокарда у кисні, зменшення електричної нестабільності міокарда, реальне подовження життя пацієнтів із гіпертензією.

На сучасному етапі лікування АГ широко використовуються такі ІАПФ: каптоприл, еналаприл, раміприл, лізиноприл, фозиноприл тощо. Найбільш розповсюдженими з них є каптоприл та еналаприл. Перевагою еналаприлу слід вважати (за високої антигіпертензивної ефективності) більш тривалий термін дії - до 12-24 год, тоді як для каптоприлу характерним є 6-8-год інтервал. Клінічні дослідження еналаприлу показали, що максимальний гіпотензивний ефект розвивається через 4-8 год і зберігається до 24 год. Рекомендована початкова доза - 2,5-5 мг/добу одноразово, підтримуюча - 5-10-20 мг/добу, максимальна - 40 мг/добу в 1-2 прийоми. Внутрішньовенно використовують енаприлат у початковій дозі 0,625 мг (0,5 мл стандартного

Багатоцентрові дослідження ефективності еналаприлу (Е)

Дослідження	Мета	Об'єкт	Термін	Результати
CASSIS	Еналаприл Спіраприл	248 хворих СН	12 тижнів	ІАПФ збільшують толерантність до навантаження, зменшують смертність у порівнянні з плацебо.
CONSENSUS	Еналаприл	253 хворих СН	188 днів (1 день - 20 місяців)	Смертність у групі Е за 6 міс зменшилась на 40%, за 1 рік - на 31% у порівнянні з плацебо.
CONSENSUS II	Еналаприл	6090 хворих ГІМ	6 місяців	Смертність у групі Е дорівнює 11%, для плацебо - 9,9% Перервано в 1991: в/в Е зменшив АТ, анти-проліферативні ефекти.
PRACTICAL	Еналаприл Каптоприл	225 хворих ГІМ	12 місяців	Е і К значно зменшують дилатацію лівого шлуночка і збільшують фракцію викиду. Вживання збільшилась тільки для Е
SLIP	Еналаприл Верапаміл (В)	931 хворий, <70 р., ДАТ 95-115	6 місяців	АТс і АТд зменшуються для Е і В ХС, ТГ, ЛПНЩ зменшуються для Е і В ЛПВЩ збільшуються для В і не зменшуються для Е Несприятливі події складають для В 3,9% і 2,7% для Е
SOLVD	Еналаприл	4228 хворих, ФВ ≤ 35%	39 місяців	Смертність у групі Е = 35,2%, для плацебо = 39,7% Для Е - зменшення ризику смерті на 16%; розвитку СН - на 37%; госпіталізацій - на 20%

Таблиця 2 (продовження)

Дослідження	Мета	Об'єкт	Термін	Результати				
SYSTEUR	Еналаприл Ніфедипін Гідрохлор-тіазид	3000 хворих, ≥60 р, САТ160-219, ДАТ>95	6 р.	Лікування ефективно для усіх груп у порівнянні з плацебо.				
TOMHS	Еналаприл Ацебутолол Амлодипін Хлорталідон Доксазозин	902 хворих на ДАТ = 90-99	4,4 р.	Лікування ефективно для усіх груп у порівнянні з плацебо, групи подібні відповідно до віддалених результатів.				
V-HeFT II	Еналаприл Гідралазин (Г) Ізосорбід (І)	804 хворих СНII-III	2,5 р. (0,5- 5,7 рр.)	Смертність зменшилась у групі Е більше, ніж Г+І	Е змен- шує ризик РКС	Е краще зменшує АТ, ніж Г+І (13 тижнів)	ФВ більше зростає для Е та Г+І	Г+І – головний біль, Е – зменшен- ня АТ та кашель
V-HeFT III	Еналаприл Фелодипін (Ф) Діуретики	450 хворих СНII-III	18 місяців (до 42 місяців)	Додавання Ф не змінює перебіг СН, продукує короткочасне інгібування атріального натрійуретичного пептиду.				

розчину) з продовженням інфузій по 1,25 мг через 6 год до 4-ьох разів (ефект настає через 15-60 хв після введення).

Аналіз [13] найбільш цікавих багатоцентрових досліджень (**CASSIS** - Czech And Slovak Spirapril Intervention Study; **CONSESUS** - Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study; **CONSENSUS II** - Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II; **PRACTICAL** - Placebo-controlled, Randomized, ACE inhibitor, Comparative Trial in Cardiac infarction and LV function; **SLIP** - Study on Lipids with Isoptin Press; **SOLVD** - Studies of Left Ventricle Dysfunction; **SYST-EUR** - Systolic hypertension-Europe; **TOMHS** - Treatment Of Mild Hypertension Study; **V-HeFT II-III** - Vasodilatator-Heart Failure Trial II-II) свідчить про високу ефективність препарату (табл.2).

Висновки.

1. Аналіз призначення антигіпертензивних засобів у Чернівцях свідчить про зростання ролі бета-адреноблокаторів (67%), антагоністів кальцію (57%), діуретиків (28%), ІАПФ (20%) за дещо меншої ймовірності призначення клофеліну (24%), адельфану (16%).

2. Застосування едніту як антигіпертензивного засобу ефективно стабілізує артеріальний тиск, призводить до зростання коронарного резерву та покращує функціональний стан міокарда відповідно до результатів черезстравохідної електрокардіостимуляції та стрес-ехокардіографії.

Література. 1. Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр.Г. Гипотензивная терапия // Кардиология.-1997.- № 3.- С.88-93. 2. Визир В.А., Березин А.Е. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и перспективы их применения в целях ограничения и реверсии патологического ремоделирования миокарда // Український медичний часопис.- 1998.- №2 (4).-С.138-143. 3. Горин В.В., Арабидзе Г.Г. Современное лечение артериальной гипертонии: современное состояние проблемы // Международный медицинский журнал.-1998.- №6.-С.107-116. 4. Дзяк Г.В., Алексеев З.К., Колесник Т.В., Гринченко Т.Н. Опыт использования суточного мониторирования артериального давления при лечении эднитом мягкой и умеренной артериальной гипертонии // Лікування і діагностика.- 1998.- № 1.- С. 69-70. 5. Мала Л.Т. Перспективи розвитку кардіології на стику тисячоліть // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – Київ, 1998. – С. 86 - 87. 6. Нетяженко В.З., Пленова О.М. Сучасні підходи до класифікації артеріальної гіпертензії // Клінічна фармакологія, фізіологія, біохімія.- 1997.- № 2.- С. 101-109. 7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни // Кардиология.-1997.- № 2.- С. 84-89. 8. Сиренко Ю.Н. Гипертензивные кризы // Лікування і діагностика.- 1998.- № 1.- С. 62-65. 9. Смірнова І.П., Свіщенко Є.П., Горбась І.М. Артеріальна гіпертензія: Національна програма профілактики і лікування в Україні // Лікування і діагностика.- 1997.- № 4.- С. 51-53. 10. Ташук В.К., Поліщук О.Ю., Гречко С.І. та інші. Коронарний резерв та функціональний стан міокарда у хворих з дрібновогнищевим інфарктом міокарда // Укр. кардіол. журн.- 1997.- №2, вип.2.- С.26-29. 11. Nitenberg A., Antony I. Acute effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary vasomotion in hypertensive patients // European Heart Journal.- 1998.- Vol. 19, suppl. J.- P.45-52. 12. Ferrari R. Effect of ACE inhibition on myocardial ischaemia // European Heart Journal.- 1998.- Vol. 19, suppl. J.- P.30-36. What's what // 4th edition, Excerpta Medica, 1998.- 406 p.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: THE ROLE OF EDNIT

**V.K.Tashchuk, O.S.Polianska, S.I.Grechko, O.Yu.Polishchuk,
N.A.Turubarova, I.O.Makoviichuk, R.B.Chaplinskyi, T.O.Kulyk, O.A.Olenovych**

Abstract. The peculiarities of the modern stage of diagnostics and treatment of arterial hypertension; pathogenetic factors of the influence of the renin-angiotensin system on destabilization of blood pressure; peculiarities of the use of enalapril according to bibliography data and ednit according to our own investigations are considered in this article.

Bukovinian Statez Medical Academy (Chernivtsi)