

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ГИПОТЕНЗИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ

*П.А. Гарькавий*

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

Изучены эффективность терапии и риск развития ортостатической гипотензии (ОГ) при лечении артериальной гипертензии (АГ) эналаприла малеатом у 82 пациентов (38 мужчин и 44 женщин) старшей возрастной группы —  $(62,84 \pm 5,36)$  лет. Терапия АГ эналаприла малеатом с дополнением в необходимых случаях гидрохлортиази-дом приводит к стойкому контролю САД и ДАД. На 2-й неделе — 1-м месяце терапии эналаприла малеатом частота гипотензивных ортостатических реакций (ГОР) возрастает с 17 до 24 % по САД и с 14 до 17 % по ДАД, и в последующем снижается и составляет к 6 месяцам терапии 21 % по САД и 16 % по ДАД. Этот период терапии АГ эналаприла малеатом у лиц старшей возрастной группы требует тщательного контроля на предмет возможных ГОР и их осложнений.

**Ключевые слова:** эналаприла малеат, артериальное давление, частота сердечных сокращений, артериальная гипертензия, ортостатические реакции.

Данные исследований эффективности и безопасности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1–4] при артериальной гипертензии (АГ) противоречивы, хотя они являются неотъемлемой составляющей современных схем ее терапии и активно используются во всем мире [4, 5]. Преимущества ингибиторов АПФ — высокая антигипертензивная эффективность, безопасное использование у пациентов старшей возрастной группы, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмен [6, 7].

Ортостатическая гипотензия (ОГ) наблюдается у 15–35 % пациентов пожилого возраста [8]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований, она является независимым предиктором сосудистой смертности [9], фактором риска развития инсульта [10], коронарного синдрома [11], фактором с выраженным отрицательным прогностическим значением. Одной из причин ОГ является лечение антигипертензивными препаратами [12], что фактически увеличивает риск развития осложнений.

Как показано в [13], существует прямая зависимость между степенью тяжести АГ, частотой ОГ и показателями сердечно-сосудистой смертности [10]. Таким образом, образуется замкнутый круг — АГ нуждается в терапии, так как грозит сердечно-сосудистыми осложнениями, однако собственно анти-

гипертензивная терапия увеличивает частоту ОГ, грозящую теми же осложнениями.

В доступной литературе есть небольшое количество публикаций, посвященных лечению АГ с помощью ингибиторов АПФ с учетом проблемы ОГ. По данным [3], среди побочных эффектов ингибиторов АПФ отмечается избыточное снижение артериального давления (АД), но сведения, касающиеся частоты ОГ, отсутствуют. Соответственно данным [4], ОГ может развиваться у 15–18 % принимающих ингибиторы АПФ. Как считают авторы [6], ингибиторы АПФ не снижают риска сердечно-сосудистых осложнений и их побочным эффектом является избыточное снижение АД даже при назначении в среднетерапевтических дозах или незначительном нарушении дозировки. По данным [14], антигипертензивная терапия с помощью ингибиторов АПФ, бета-блокаторов и антагонистов кальция вообще не влияет на реакции в ортостатических тестах. Публикации, посвященные изучению терапии АГ с помощью ингибиторов АПФ, недостаточно отражают значение ОГ в эффективности терапии у лиц пожилого возраста.

Цель данного исследования — оценить соотношение эффективности лечения АГ ингибитором АПФ эналаприла малеатом и риска развития ОГ у пациентов пожилого возраста.

**Матеріал і методи.** Обстежено 82 пацієнта (38 чоловік і 44 жінки) з АГ в віці (62,84±5,36) років, приймавших еналаприла малеат («Энап» фірми КРКА, Словенія) в початковій суточній дозі 2,5 мг з наступним щоденним контролем АД в домашніх умовах і 1 раз в тиждень на прийомі у лікаря в фіксоване час з підвищенням її при недостатньому гіпотензивному ефекті до 20 мг. При недостатньому контролі АД к еналаприлу малеату приєднали гідрохлортиазид. Середня тривалість захворювання складала (10,26±6,92) років. У 26 пацієнтів діагностована м'яка АГ, у 31 — помірна, у 25 — тяжка. З дослідження виключали осіб, перенесли інфаркт міокарда, гострий порушення мозкового кровообігу, страждальців серцевою недостатністю ІV функціонального класу, ожирінням ІІІ–ІV ступеня, пацієнтів з вторичною АГ.

Період спостереження склав 6 міс. Уважали початкові дані АД і частоти серцевих скорочень (ЧСС), а також показники через 1 і 2 тижнів, 1, 3 і 6 міс. Дослідження проводили вранці, за 24 години до нього обмежувалися вживанням кави, алкоголю, прийомом лікарських препаратів, а за 30 хвилин і фізична навантаження. АД вимірювали за методом Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в кліностазі після 5-хвилинного відпочинку і через 3 хвилини після переходу в ортостаз. По змінам САД і ДАД в ортостатичній пробі виділено дві групи: 1-я — нормотензивна ортостатична реакція (НОР): зміни АД в межах норми, т. є. менше –5 мм рт. ст. і менше 20 мм рт. ст. — і 2-я — гіпотензивна ортостатична реакція (ГОР): зниження АД на –5 мм рт. ст. і менше. Критеріями підвищення і зниження АД були зміни в об'ємі не менше 5 мм рт. ст. Критеріями підвищення і зниження АД були зміни в об'ємі не менше 5 мм рт. ст. Паралельно всім добровольцям реєстрували ЕКГ на комп'ютерному кардіографі CardioLab 2000 для визначення ЧСС на всіх етапах вимірювання АД.

Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні критерії: середнє значення (М) і стандартне відхилення (sd). Достовірність різниць між групами пацієнтів визначали за критерієм Пірсона, розрахунок показників виконували з допомогою SPSS 10.0 для Windows.

**Результати і їх обговорення.** Динаміка зниження САД і ДАД в орто- і кліно-

стазі за період 6 міс лікування еналаприла малеатом представлено на рис. 1.

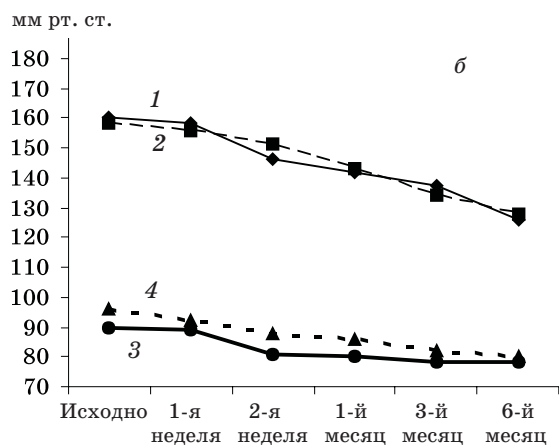
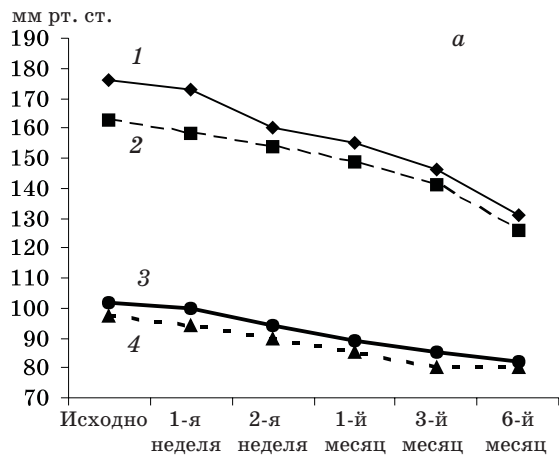


Рис. 1. Динаміка зниження САД і ДАД в кліно- (а) і ортостазі (б) за період 6 міс лікування еналаприла малеатом: 1 — САД при ГОР; 2 — САД при НОР; 3 — ДАД при ГОР; 4 — ДАД при НОР

У пацієнтів з ГОР початкове САД в кліностазі (176 мм рт. ст.) було більше ніж на 13 мм рт. ст. вище, ніж у пацієнтів з НОР (163 мм рт. ст.),  $p < 0,05$ . Через 6 міс лікування САД в групі пацієнтів з ГОР знизилось до 131 мм рт. ст. (на 25%), а в групі з НОР — до 126 мм рт. ст. (на 22%).

В ортостазі початкове САД у пацієнтів обох груп було приблизно одного рівня — 160–158 мм рт. ст. Через 6 міс терапії САД знизилось в групі пацієнтів з ГОР до 126 мм рт. ст. (на 21%), а в групі пацієнтів з НОР — до 128 мм рт. ст. (на 19%),  $p < 0,05$ .

Початкове ДАД в кліностазі у пацієнтів з ГОР складало 102 мм рт. ст. і у пацієнтів з НОР — 97 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Таким чином, як і САД, початкове ДАД було вище при ГОР, ніж при НОР. Через 6 міс терапії ДАД знизилось в групі пацієнтів з

ГОР до 82 мм рт. ст. (на 20 %) и у пациентов с НОР — до 80 мм рт. ст. (на 18 %) соответственно.

Исходное ДАД в ортостазе у пациентов с ГОР было ниже, чем у пациентов с НОР, — 90 мм рт. ст. против 96 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Спустя 6 мес терапии ДАД у пациентов с ГОР снизилось до 78 мм рт. ст. (на 13 %), а у пациентов с НОР — до 80 мм рт. ст. (на 17 %).

Относительные изменения количества пациентов с ГОР (по отношению к их общему количеству) за период 6 мес лечения эналаприла малеатом представлены на рис. 2. % пациентов с ГОР

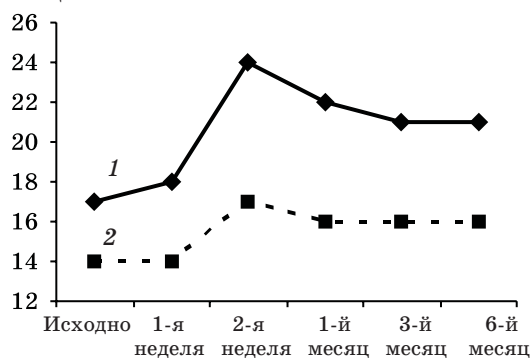


Рис. 2. Изменение количества пациентов с ГОР за период 6 мес лечения эналаприла малеатом: 1 — САД; 2 — ДАД

Исходя из полученных данных, исходно в ортостазе ГОР отмечалась у 17 % по САД и у 14 % по ДАД. Эффективный контроль АД у пациентов с АГ с помощью эналаприла малеата сопровождался максимальным увеличением частоты ГОР по САД и ДАД на 2-й неделе — 1-м месяце лечения, по САД — у 24 % и по ДАД — у 17 %. Со 2-го по 6-й месяц лечения эналаприла малеатом отмечалось постепенное снижение частоты ГОР как по САД, так и по ДАД, которая к концу 6-месячного лечения составляла 21 % по САД (на 4 % больше исходной) и 16 % по ДАД (на 2 % больше исходной).

Спустя 6 мес терапии гипотензивный эффект эналаприла малеата, при необходимости с дополнением гидрохлортиазидом, оказывался достаточным, и АД в обеих группах пациентов было контролируемым.

Исходная ЧСС в клиностазе у пациентов с ГОР составляла 76 уд/мин и у пациентов с НОР — 72 уд/мин, а после 6-месячного лечения — 72 уд/мин (уменьшение на 5 %) и 70 уд/мин (уменьшение на 3 %) соответственно.

Исходная ЧСС в ортостазе у пациентов с ГОР была выше, чем у пациентов с НОР, и

составляла 86 уд/мин против 82 уд/мин ( $p < 0,05$ ). Спустя 6 мес терапии ЧСС снижалась у пациентов с НОР до 78 уд/мин (снижение на 9 %) и у пациентов с ГОР — до 76 уд/мин (снижение на 7 %) соответственно.

Таким образом, как в клиностазе, так и в ортостазе лечение эналаприла малеатом незначительно снижало ЧСС (у пациентов с ГОР на 5 и 9 % соответственно, у пациентов с НОР — на 3 и 7 %).

В соответствии с полученными данными на 2-й неделе — 1-м месяце терапии АГ у лиц старшей возрастной группы необходим более тщательный контроль АД, для того чтобы не пропустить в эти сроки возможные побочные реакции, связанные с транзиторной ортостатической гипотензией [14, 15]. В целом, лечение АГ эналаприла малеатом позволяет эффективно контролировать АД, при этом риск развития ортостатических реакций спустя месяц от его начала снижается, что может положительно влиять на снижение риска сердечно-сосудистых событий.

#### Выводы

1. Исходный уровень САД и ДАД в клиностазе выше у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями и ниже у пациентов с нормотензивными ортостатическими реакциями.

2. Исходный уровень САД в ортостазе практически одинаков в обеих группах и ДАД — ниже в группе пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями.

3. Исходный уровень ЧСС в клино- и ортостазе выше у пациентов с гипотензивными ортостатическими реакциями.

4. Эффективность терапии АГ эналаприла малеатом с дополнением в необходимых случаях гидрохлортиазидом является высокой со стойким достижением контроля САД и ДАД при статистически незначимых изменениях ЧСС спустя 6 мес от начала лечения.

5. На второй неделе — первом месяце терапии эналаприла малеатом частота гипотензивных ортостатических реакций возрастает с 17 до 24 % по САД и с 14 до 17 % по ДАД и в последующем снижается и составляет к 6 мес 21 % по САД и 16 % по ДАД.

6. Вторая неделя — первый месяц терапии АГ у лиц старшей возрастной группы эналаприла малеатом требуют тщательного контроля на предмет возможных гипотензивных ортостатических реакций и их осложнений.

**Список литературы**

1. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker as diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
2. *Wing L.M.* ACE inhibitors reduced cardiovascular events and all cause mortality in elderly people with hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 583–592.
3. *Richard E. Klabunde.* Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Cardiovascular Pharmacology Concepts. Medicine.* 2006. 187 p.
4. *Materson B.J.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Archive of Intern. Med.* 1994; 154: 513–517.
5. *Chobanian A.V.* The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2552–2560.
6. *Matchar D.B.* Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 16: 148–156.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2007. *Europ. Heart J.* 2007; 28: 1431–1439.
8. *Naschitz J.E.* The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgraduate Med. J.* 2006; 82: 246–253.
9. *Rose K.M.* Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2006; 15, 7: 630–636.
10. *Eigenbrodt M.L.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities. *Stroke* 2000; 31, 10: 2307–2313.
11. *Rose K.M., Tyroler H.A., Nardo C.I. et al.* Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13, 6: 571–578.
12. *Gonzalo Baron-Esquivias.* Analysis of head-up tilt test responses in patients suffering from syncope and high blood pressure. *Servicio de Cardiologia* 2006; 59: 68–71.
13. *Sahni M., Lowenthal D.T., Meuleman I. et al.* A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly. *Internat. Urology and Nephrology* 2005; 37: 669–674.
14. *Brignole M.* The syndromes of orthostatic intolerance. *Europace* 2004; 6: 467–537.
15. *Grubb B.P.* Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance. *Clin. Electrophys.* 1999; 22, 5: 798–810.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТОМ У ПАЦІЄНТІВ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ ОРТОСТАТИЧНОЮ РЕАКЦІЄЮ**

*П.О. Гарькавий*

Вивчені ефективність терапії та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (ОГ) при лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) еналаприлу малеатом у 82 пацієнтів (38 чоловіків і 44 жінок) старшої вікової групи — (62,84±5,36) року. Терапія АГ еналаприлу малеатом з доповненням у необхідних випадках гідрохлортиазидом приводить до стійкого контролю САТ та ДАТ. На 2-му тижні — 1-му місяці терапії еналаприлу малеатом частота гіпотензивних ортостатичних реакцій (ГОР) зростає з 17 до 24 % за САТ та з 14 до 17 % за ДАТ, а потім знижується й становить к 6 місяцям терапії 21 % за САТ та 16 % за ДАТ. Цей період терапії АГ еналаприлу малеатом у осіб старшої вікової групи потребує ретельного контролю з приводу можливих ГОР та їх ускладнень.

**Ключові слова:** еналаприлу малеат, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, артеріальна гіпертензія, ортостатичні реакції.

**ENALAPRIL TREATMENT EFFECTIVENESS IN ARTERIAL HYPERTENSION ELDERLY PATIENTS WITH HYPOTENSION ORTHOSTATIC REACTION**

*Р.А. Garkaviy*

Therapy effectiveness and orthostatic hypotension (OH) development risk were studied in 82 elderly arterial hypertension (AH) (38 males and 44 females) average age — (62,84±5,36) years patients during enalapril treatment. Effectiveness of enalapril in AH treatment combined with hydrochlorothiazide if required resulted in constant control of SBP and DBP. On the 2<sup>nd</sup> week — 1<sup>st</sup> month of enalapril treatment the frequency of hypotensive orthostatic reactions (HOR) increases from 17 to 24 % on SBP and from 14 to 17 % on DBP, and then it decreases, and up to the 6<sup>th</sup> month of therapy it is in 21 % on SBP and in 16 % on DBP. This period of AH therapy with enalapril in elderly patients requires special control for the probable HOR development and their complications.

**Key words:** enalapril, arterial blood pressure, heart rate, arterial hypertension, orthostatic reactions.

*Поступила 07.10.08*