

**Результаты открытого пилотного исследования влияния
препарата Хомвиотензин на углеводный и липидный профиль, а также
препарата Хомвиоревман на уровень мочевой кислоты в крови
больных гипертонической болезнью**

Свищенко Е.П., Матова Е.А.

Национальный Научный Центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д.
Стражеско» АМН Украины

Современная концепция лечения АГ строится не только на основе поиска антигипертензивного препарата, способного снизить уровень АД до нормального. Повышение артериального давления (АД) тесно взаимосвязано с риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, поражения периферических артерий, сердечной и почечной недостаточности. К факторам, усугубляющим течение и прогноз АГ отнесены возраст, курение, высокий уровень холестерина, триглицеридов, гипергликемия, наследственность.

Принятая сегодня система расчета суммарного кардиоваскулярного риска, позволяет предсказывать вероятность развития сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет с учетом уровня АД, наличия сопутствующих заболеваний, поражения органов-мишеней и таких факторов, как возраст, курение, ожирение, дислипидемия, гипергликемия и др. Как показали исследования, одновременное уменьшение уровня АД и устранение дислипидемии оказывают синергическое действие на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний больных АГ. Назначаемый фармакологический препарат должен осуществлять контроль АД, обладать способностью уменьшать выраженность поражения органов-мишеней, оказывать благоприятное воздействие или не усугублять сопутствующие индивидуальные факторы риска пациента.

В связи с изложенным, мы поставили цель исследования оценить влияние препарата Хомвиотензин на состояние углеводного и липидного обмена, а также препарата Хомвиоревман на уровень мочевой кислоты в крови больных гипертонической болезнью I – II стадии.

Исследуемый препарат Хомвиотензин (производство Хомвиора-Арцнаймиттель, Мюнхен, Германия) представляет собой комплексный антигипертензивный препарат растительного происхождения в таблетках. Одна таблетка содержит: резерпин ДЗ — 32 мг, раувольфия ДЗ — 32 мг, вискум альбум (омела белая) Д2 — 32 мг, кратегус (боярышник) Д2 — 64 мг. Входящие в состав препарата Хомвиотензин компоненты, различные по механизму действия, потенцируя и суммируя свои эффекты, позволяют использовать меньшие дозы составных частей лекарственной формы и расширять терапевтические возможности препарата. Комплексный гомеопатический препарат Хомвиоревман (производство Хомвиора-Арцнаймиттель, Мюнхен, Германия) применяется в виде капель спиртового раствора, в 10 мл которого содержится 1мл колхикума, 3мл актеа, 1 мл спиреа ульмариа, 3мл бриония и 2 мл руты.

Материал и методы

Обследовано 30 больных гипертонической болезнью I-II стадии с мягкой и умеренной гипертензией. Возраст пациентов в среднем составил $42,3 \pm 1,6$ года, среди них 21 женщина и 9 мужчин. В исследование не включали больных с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по Нью-Йоркской классификации, хронической почечной и печеночной недостаточностью, артериальной гипотензией, брадикардией менее 50 ударов в 1 мин, сахарным диабетом. К критериям исключения были отнесены повышенная чувствительность к компонентам препарата Хомвиотензин и Хомвиоревман, беременность, лактация, любые другие сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, наличие которых способно повлиять на результаты исследования.

До начала исследования всем пациентам в соответствии с правилами изучения лекарственных препаратов на 7 дней отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. Исследуемый препарат Хомвиотензин назначался в виде монотерапии. Начальная доза составила 2 таблетки утром и 2 таблетки вечером. При хорошей переносимости через 2 недели с целью усиления антигипертензивного эффекта дозу препарата увеличивали до 6 таблеток в сутки (по 2 таблетки 3 раза в день). Пациентам были разъяснены правила приема препарата: за 30 мин до или после еды, под язык, задерживая до полного растворения. Во время проведения исследования не разрешалось использование других средств, обладающих антигипертензивным, антигликемическим действием, а также препаратов, воздействующих на уровень липопротеидов и мочевой кислоты крови.

Продолжительность лечения составила 8 недель. До начала терапии и по окончании курса лечения больным проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (10 пациентам), ЭКГ, осуществляли забор крови для общего анализа, биохимического исследования с определением глюкозы, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ, холестерина, липидного спектра, триглицеридов, мочевой кислоты, выполняли общий анализ мочи. В условиях перорального глюкозотолерантного теста (ГТТ) оценивали концентрацию инсулина в крови. Через 4 недели лечения всем пациентам с повышенным уровнем мочевой кислоты присоединяли препарат Хомвиоревман в дозе 5-10 капель 3 раза в день.

Суточное мониторирование АД проводили с помощью аппарата АВРМ-2 (фирма Meditech, Венгрия). Измерения регистрировали каждые 15 минут в период дневной активности (с 7 ч до 22 ч) и каждые 30 минут во время ночного сна (с 22 ч до 7 ч). Оценивали средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) за сутки, в дневной и ночной периоды; среднедневную и средненочную вариабельность САД и ДАД; суточный индекс САД и ДАД.

Глюкозотолернтный тест выполняли, следуя методике, рекомендованной ВОЗ и National Diabetes Group, 1979. Исследуемым пациентам утром натощак определяли уровень глюкозы крови, затем перорально вводили 75 г глюкозы в водном растворе. Повторно забор крови для определения уровня глюкозы осуществляли через 60 и 120 минут. Одновременно натощак, через 60 и 120 минут брали кровь для оценки содержания иммунореактивного инсулина в плазме методом радиоиммунологического анализа. В пробирку для стабилизации добавляли 2-3 капли гепарина. Путем центрифугирования получали плазму, которую подвергали быстрой глубокой заморозке до -20° С. Определение иммунореактивного инсулина осуществляли, используя набор реактивов Insulin IRMA KIT IM3210 (Чехия).

Эффективность исследуемого препарата оценивалась по степени снижения офисного САД и ДАД по окончании курса лечения, а также по динамике данных суточного мониторирования АД (средние значения САД и ДАД в период сна и бодрствования, вариабельность АД, суточный индекс). Терапия рассматривалась как эффективная при достижении пациентом к концу наблюдения целевого офисного АД меньше 140/90 мм рт. ст. или снижении уровня ДАД не менее чем на 10 % от исходного значения, а также при наличии положительной динамики показателей, изучаемых по данным суточного мониторирования АД.

Статистическая обработка материалов проводилась на персональном компьютере с использованием программы Excel из пакета программ Office XP Professional для Windows 2000 Professional. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Для оценки достоверности изменений параметров между группами до и после лечения применялся метод парных сравнений сопряженных вариантов.

Результаты и их обсуждение

Под влиянием лечения уровень АД у больных достоверно снизился. Через 8 недель средняя величина офисного САД и ДАД уменьшилась, соответственно, на 11 мм рт. ст. ($p<0,01$) и 8 мм рт. ст. ($p<0,05$). По окончании терапии целевого офисного АД достигли 42,9 % больных, еще у 18 % уровень ДАД уменьшился на 10 % или более ($p<0,05$). По данным суточного мониторирования АД лечение Хомвиотензином сопровождалось значимым уменьшением среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД (табл.1).

Таблица 1.

Динамика показателей офисного и суточного мониторирования АД у больных с АГ под влиянием препарата Хомвиотензин

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	через 8 недель
САД офисное, мм рт. ст.	148±3,1	137±2,3**
ДАД офисное, мм рт. ст.	96±2,2	88±2,1*
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	142,9±3,8	134,8±2,8*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	89,3±1,5	82,7±1,1*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	144,9±3,7	138,5±3,2*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	90,1±1,6	82,8±1,7*
Средненочное САД, мм рт.ст.	130,8±3,7	121,4±2,9**
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	75,8±1,7	72,9±1,2*
Суточный индекс САД, %	10,9±2,7	14,8±2,4
Суточный индекс ДАД, %	12,9±1,4	15,3±1,6
Вариабельность САД (за день), мм рт. ст.	14,6±1,8	15,4±0,9
Вариабельность ДАД (за день), мм рт. ст.	12,1±0,4	11,3±0,4
Вариабельность САД (за ночь), мм рт. ст.	13,5±0,7	12,8±0,4
Вариабельность ДАД (за ночь), мм рт. ст.	9,8±0,6	9,9±0,7
ЧСС (за день) в 1 мин	77,3±2,2	74,1±3,6
ЧСС (за ночь) в 1 мин	67,8±1,9	64,8±1,5

Примечание. *- $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения.

Нарушения суточного профиля АД до лечения выявлено у 60 % больных. Из них у 5 пациентов установлен суточный ритм АД типа «non-dipper», характеризующийся недостаточным снижением АД в ночное время. Указанный суточный профиль АД ассоциируется с повышенным риском развития инсульта, инфаркта, сердечной недостаточности, гипертрофии ЛЖ и микроальбуминурии. У одного пациента диагностирован суточный профиль АД «night-peaker». Пациенты с таким циркадным ритмом АД относятся к группе наиболее тяжелых в связи с большой частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Под влиянием терапии у 4 пациентов суточный профиль АД полностью нормализовался: в ночное время у пациентов происходило физиологическое адекватное снижение АД. У пациента с суточным профилем АД «night-peaker» отмечено увеличение суточного индекса с -3,8 до 4,4 % для САД и с -2,5 до 5,4 % для ДАД, то есть препарат оказывал корригирующее действие на соотношение АД в дневное и ночное время.

Лечение препаратом Хомвитензин не сопровождалось достоверными изменениями среднедневной и средненочной вариабельности САД и ДАД в целом по группе, что, вероятно, обусловлено их исходно невысокими значениями. Однако, выделив пациентов с высокой исходной вариабельностью АД (5 человек), обнаружено достоверное снижение этого показателя под влиянием терапии: вариабельность САД в дневное время уменьшилась с $17,4 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $11,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Таким образом, препарат Хомвиотензин можно отнести к эффективным комбинированным антигипертензивным препаратам, позволяющим снизить уровень АД и одновременно нормализовать суточный профиль АД у пациентов с исходными его нарушениями, а также способствовать уменьшению высокой вариабельности АД.

Метаболические нарушения, особенно гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия наблюдаются у большинства больных с АГ. Проведенные исследования подтверждают, что дислипидемия у больных с АГ ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти. Так, в исследовании MRFIT показано, что между уровнем общего холестерина в крови и смертностью от ИБС существует линейная зависимость. В обследуемой группе больных средний уровень холестерина (табл.2) составил $5,78 \pm 1,04$ ммоль/л (норма $< 5,0$ ммоль/л). Гиперхолестеринемия регистрировалась у 70 % обследованных больных. Концентрация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) составила $3,83 \pm 1,13$ ммоль/л (норма $< 3,0$ ммоль/л). Уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в среднем составил $1,39 \pm 0,20$ ммоль/л (норма $> 1,2$ ммоль/л).

Гипертриглицеридемия считается фактором риска развития атеросклероза, хотя менее очевидным, чем высокий уровень холестерина и ЛПНП. Средняя концентрация в крови триглицеридов в целом по группе составила $2,18 \pm 1,59$ ммоль/л, что превышает нормальное значение на 28,2 %, гипертриглицеридемия диагностирована у 20 % больных. Повышенный уровень триглицеридов в нашем исследовании наблюдался преимущественно у женщин и сочетался с высоким уровнем холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у больных АГ на фоне лечения
Хомвиотензином (n=29)

Показатели, ммоль/л	До лечения (M±m)	Через 8 недель (M±m)	P
Общий холестерин	$5,78 \pm 1,04$	$5,68 \pm 1,28$	$> 0,05$
Холестерин ЛПНП	$3,83 \pm 1,13$	$3,49 \pm 1,14$	$> 0,05$
Холестерин ЛПВП	$1,39 \pm 0,20$	$1,37 \pm 0,25$	$> 0,05$
Триглицериды	$2,18 \pm 1,59$	$2,01 \pm 0,75$	$> 0,05$

Таким образом, у 70 % обследуемых больных отмечены нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, повышения ЛПНП и примерно у одной трети из них указанные изменения сочетались с высокой концентрацией триглицеридов. На фоне лечения Хомвиотензином в группе больных в целом уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов достоверно не изменился. Для более детального анализа мы выделили группу больных с дислипидемией (n=20). Среди этих больных терапия Хомвиотензином также не сопровождалась существенным уменьшением уровней общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов (табл.3). Вместе с тем, по окончании курсового лечения у больных с исходно высоким уровнем ЛПНП обнаружена тенденция ($p < 0,1$) к их снижению.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных АГ с дислипидемией на фоне лечения Хомвиотензином (n=20)

Показатели, ммоль/л	До лечения (M±m)	Через 8 недель (M±m)	P
Общий холестерин	6,46±0,85	6,27±1,07	>0,05
Холестерин ЛПНП	4,61±0,95	3,82±1,16	>0,05
Холестерин ЛПВП	1,35±0,26	1,33±0,26	>0,05
Триглицериды	2,68±2,12	2,45±1,00	>0,05

Важной стороной клинической эффективности антигипертензивных препаратов является их влияние на гиперинсулинемию, основной маркер инсулинорезистентности. АГ довольно часто ассоциируется с нарушением обмена инсулина, проявляющегося гиперинсулинемией натощак или при нагрузке глюкозой. Гиперинсулинемия, инсулинорезистентность или их сочетание встречается у 30-50 % больных АГ. По современным представлениям под инсулинорезистентностью понимают первичное, селективное и специфичное нарушение биологического действия инсулина на рецепторном и пострецепторном уровне, сопровождающееся снижением

потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются самостоятельными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Как видно из таблицы 4, у обследованных больных среднее содержание иммунореактивного инсулина до нагрузки составило $30,09 \pm 3,21$ мкЕД/мл, что существенно превышает концентрацию инсулина в группе здоровых лиц ($12,53 \pm 0,61$ мкЕД/мл, $p < 0,001$). Через 60 мин после приема глюкозы (75г) уровень инсулина вырос в 2,5 раза и составил $76,21 \pm 3,72$ мкЕД/мл, что в 3,1 раза ($p < 0,001$) превысило аналогичный показатель в группе контроля ($24,01 \pm 2,13$ мкЕД/мл) (рис.1). На 120 мин ГТТ содержание инсулина снизилось до $42,01 \pm 3,53$ мкЕД/мл, однако его уровень оставался существенно выше, чем в контрольной группе ($15,2 \pm 1,2$ мкЕД/мл, $p < 0,001$). Применение Хомвиотензина в течение 8 недель не сопровождалось достоверным снижением концентрации инсулина в крови больных ни натощак, ни на фоне ГТТ.

Концентрация глюкозы в плазме натощак, а также в ответ на нагрузку приведена в табл.4. Содержание глюкозы натощак у больных не отличалось от среднего значения у здоровых лиц. Через 60 мин после приема 75г глюкозы ее концентрация в плазме больных увеличилась в 1,7 раза. На 120 мин ГТТ уровень глюкозы достоверно уменьшился до исходного уровня. В ходе исследования не было выявлено статистически значимого изменения уровня гликемии на фоне приема Хомвиотензина.

Таблица 4

Содержание иммунореактивного инсулина, глюкозы в условиях ГТТ у больных АГ на фоне приема препарата Хомвиотензин (n=29)

Показатели	До лечения (M±m)	Через 8 недель (M±m)	P
Инсулин, мкЕД/мл			
Натощак	$30,09 \pm 3,21$	$30,29 \pm 4,78$	$>0,05$
На 60 мин ГТТ	$76,21 \pm 3,72$	$81,49 \pm 6,47$	$>0,05$

На 120 мин ГГТ	42,01±3,53	45,96±7,89	>0,05
Глюкоза, ммоль/л			
Натоцак	4,31±0,83	4,14±0,38	>0,05
На 60 мин ГГТ	7,69±2,13	7,80±1,84	>0,05
На 120 мин ГГТ	4,41±1,13	4,32±1,04	>0,05

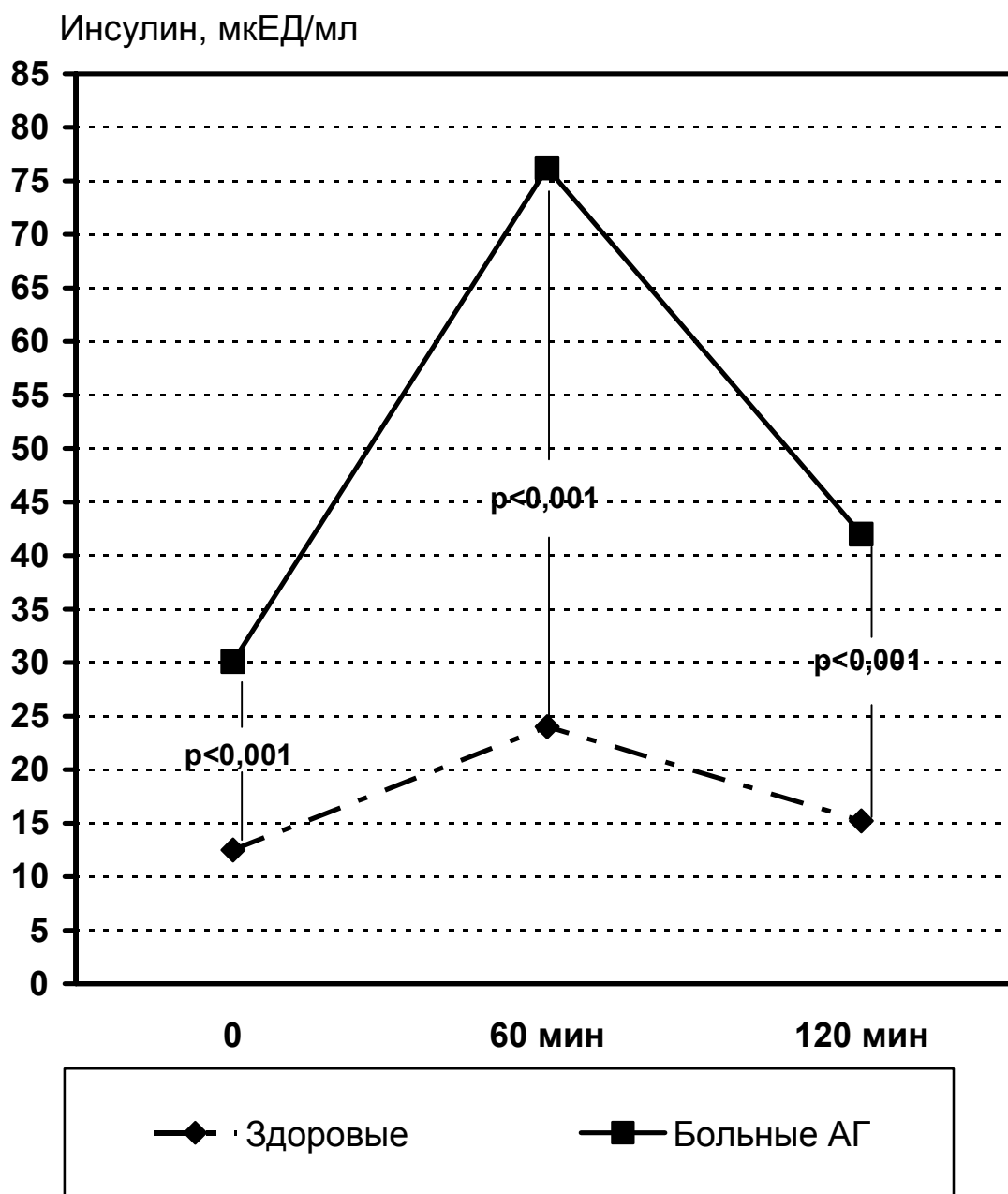


Рис.1 Кривая концентрации иммунореактивного инсулина после приема глюкозы у больных АГ

Таким образом, для больных АГ характерна гиперинсулинемия, выявляемая как натощак, так и при нагрузке глюкозой. Лечение Хомвиотензином не оказывало влияния на степень гиперинсулинемии, то есть не усугубляло выраженность синдрома инсулинорезистентности.

В последнее время накапливается все больше данных о роли мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Обнаружено, что у пациентов с АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью наблюдается более высокий уровень мочевой кислоты, чем у здоровых лиц. Концентрация мочевой кислоты в крови достоверно коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения и триглицеридемией, у пациентов с АГ и гиперурикемией чаще отмечается гипертрофия левого желудочка. Развитие сердечно-сосудистых событий происходит значительно чаще у больных АГ, получающих диуретическую терапию, вследствие которой повышается концентрации мочевой кислоты. Под влиянием лечения Хомвиотензином наблюдалось достоверное снижение (на 11 %) содержания мочевой кислоты в крови (с $327,90 \pm 14,90$ до $292,50 \pm 16,10$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Для оценки влияния на уровень мочевой кислоты препарата Хомвиоревман нами была выделена группа больных ($n=8$) с повышенной концентрацией мочевой кислоты в крови. Дополнительно к антигипертензивной терапии Хомвиотензином этим пациентам через 4 недели лечения присоединяли Хомвиоревман. По окончании лечения Хомвиоревманом в комбинации с Хомвиотензином, которое продолжалось 4 недели, концентрация мочевой кислоты в крови в среднем по группе уменьшилась на 31 % ($p < 0,01$) (рис 2). Проанализировав индивидуальные значения данного показателя под влиянием лечения, мы отметили его полную нормализацию у всех обследованных. Таким образом, полученные результаты показали, что совместное назначение Хомвиотензина и Хомвиоревмана способствует нормализации уровня мочевой кислоты у больных с исходным повышением этого показателя.

Большинство пациентов отмечали хорошую переносимость Хомвиотензина и Хомвиоревмана. У 1 пациентки на 5-ый день лечения Хомвиотензином отмечено появление интенсивного зуда кожи, потребовавшего отмены препарата. После прекращения приема препарата указанные жалобы прекратились. Существенных изменений общего анализа крови, мочи, ЭКГ за период наблюдения у больных не обнаружено.

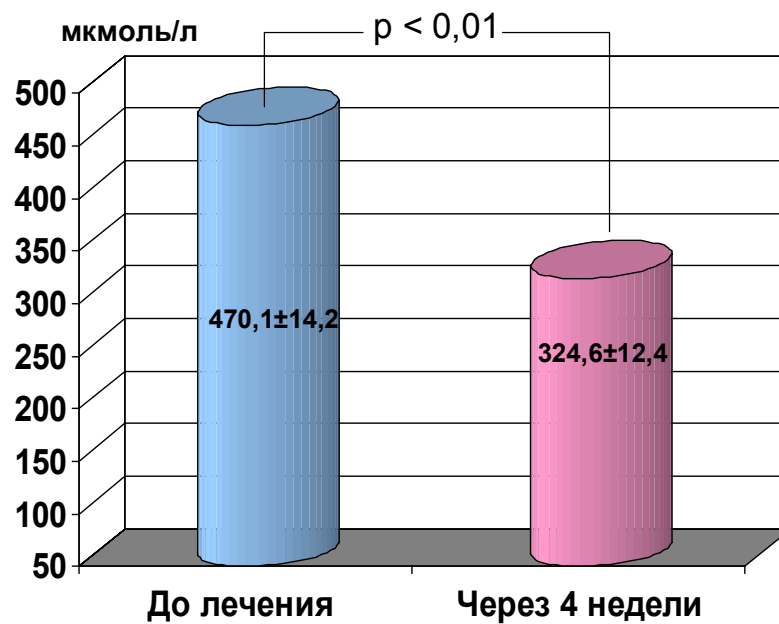


Рис.2. Концентрация мочевой кислоты в крови больных гипертонической болезнью на фоне лечения Хомвиотензином и Хомвиоревманом.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что препарат Хомвиотензин обладает наряду с хорошей антигипертензивной эффективностью метаболической нейтральностью в отношении влияния на липидный и углеводный обмены, не усиливает выраженность гиперинсулинемии у больных, демонстрирует способность снижать уровень мочевой кислоты в крови. Препарат может быть рекомендован для лечения больных с мягкой и умеренной АГ ассоциированной с факторами риска, а

также повышенным уровнем мочевой кислоты в крови. Дополнительное назначение Хомвиоревмана усиливает гипоурикемическое действие Хомвиотензина.

Выводы

1. Препарат Хомвиотензин относится к эффективным комбинированным антигипертензивным препаратам, способствует нормализации суточного ритма АД у пациентов с исходными его нарушениями, уменьшает высокую вариабельность АД.
2. Хомвиотензин не оказывает отрицательного влияния на углеводный обмен больных с артериальной гипертензией, не усиливает выраженность гиперинсулинемии, способствует уменьшению содержания мочевой кислоты в крови и некоторому снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности.
3. Одновременное назначение Хомвиотензина и Хомвиоревмана сопровождается значительным снижением уровня мочевой кислоты в крови больных с артериальной гипертензией.
4. Хомвиотензин как метаболически нейтральный препарат может быть рекомендован для лечения больных АГ ассоциированной с факторами риска, а также повышенным уровнем мочевой кислоты в крови.