

УДК: 616.379-008.64-06+616.12-008.331.1-085+615.225.3+615.015.32

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОМВИОТЕНЗИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Альхамс М.А.

Днепропетровская государственная медицинская академия

Артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сахарном диабете [1]. Синергизм взаимного повреждающего действия этих двух патологических состояний значительно усугубляет клиническое течение СД и тяжесть течения АГ, дополнительно негативно влияя на органы-мишени: сердце, почки, магистральные сосуды и сосуды сетчатки [4, 5]. Результаты исследования MRFIT [2] убедительно продемонстрировали, что АГ ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом типа 2 по сравнению с пациентами без диабета. Таким образом, контроль артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом может иметь решающее значение для улучшения прогноза. В исследовании HOT, был определен так называемый целевой уровень АД для больных АГ (<140/90 мм рт.ст.), т.е. такие цифры АД, при которых риск осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и др.) сведен к минимальному. Уровень целевого АД для лиц, страдающих сахарным диабетом, составляет <130/85 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия на фоне СД II типа имеет целый ряд особенностей, установление которых стало возможным благодаря использованию метода суточного мониторирования АД (СМАД). К таким особенностям в первую очередь, относится нарушение физиологического двухфазного суточного ритма АД. Для больных СД характерно отсутствие

достаточного снижения уровня АД в ночные часы, что возможно обусловлено поражением автономной нервной системы (автономной полинейропатией), утратившей способность регулировать сосудистый тонус. Недостаточное снижение АД в ночное время в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных АГ [6-12]. Для больных сахарным диабетом II типа показано, что ночная гипертензия ассоциируется с более чем 20-кратным увеличением риска смерти по сравнению с пациентами с сохраненным суточным ритмом АД [13].

Другой важной особенностью является наличие «гипертензии белого халата», когда у пациентов отмечается повышение АД только в присутствии врача или медицинского персонала, производящего измерение, а в привычных для пациента «домашних» условиях уровень АД в пределах нормы. Нередко такие эмоциональные колебания АД приводят к гипердиагностике АГ и неоправданному назначению антигипертензивной терапии. Феномен гипертензии «белого халата» имеет клиническое значение и требует более глубокого изучения, поскольку не исключено, что у таких пациентов имеется высокий риск развития истинной АГ и, соответственно, более высокий риск развития сердечно-сосудистой и почечной патологии. Выявить такую форму гипертензии помогает СМАД.

У больных СД существенно затрудняет диагностику и лечение АГ гипертензия положения с ортостатической гипотонией, когда определяется высокий уровень АД в положении лежа и его резкое снижение при переходе больного в положение сидя или стоя. Ортостатические изменения АД (также как и патологический суточный ритм АД) связаны с характерным для СД осложнением - автономной полинейропатией, вследствие которой нарушается иннервация сосудов и поддержание их тонуса.

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах, наглядно продемонстрировали важность не просто снижения АД, но и

постоянного эффективного контроля артериальной гипертензии для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Результаты этих исследований были положены в основу европейских и украинских [14] рекомендаций по лечению АГ (2004 г., 2007 г.), где одна из основных задач антигипертензивной терапии определена как терапия «жесткого», «агрессивного» контроля уровня АД.

Поддержание уровня АД < 130/80 мм рт.ст. у больных СД позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 35–40% (данные UKPDS, HOT). При этом риск прогрессирования патологии почек снижается в 5–6 раз по сравнению с больными с неконтролируемым АД и в 3 раза по сравнению с больными с уровнем АД 140/90 мм рт.ст.

Выбор антигипертензивной терапии у больных СД не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и, прежде всего, его воздействие на углеводный и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного СД всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому антигипертензивные препараты, используемые в практике для лечения больных СД, должны соответствовать повышенным требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов; не нарушать углеводный и липидный обмены; обладать органопротективным действием (кардио- и нефропротекция).

Однако многие из современных групп гипотензивных препаратов, традиционно применяемых для коррекции артериального давления – АД (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, тиазидовые диуретики), способствуют усилению метаболических нарушений, инсулинорезистентности, изменяют клиническую картину гипогликемий, что ограничивает их применение у больных СД. По данным многоцентровых исследований, для поддержания целевого уровня АД у 70% больных требуется назначение комбинации из 3–4 антигипертензивных препаратов.

Это обуславливает актуальность поиска новых подходов к терапии АГ у данной категории больных.

Гомеопатия как оригинальный метод лечения, скрывающий много невыясненных и неизученных возможностей, является, бесспорно, перспективной. Действие точно подобранного гомеопатического лекарства развивается в течение определенного времени и не нацелено на снижение артериального давления любой ценой. Одним из таких представителей гомеопатии является комбинированный фитопрепарат ХОМВИОТЕНЗИН, в состав которого входят: резерпин – 0,032 г, раувольфия – 0,032 г, омела белая – 0,032 г, боярышник – 0,064 г, - компоненты, обуславливающие гипотензивное, мочегонное, антиаритмическое, гиполипидемическое и седативное действие.

Особенно интересным представляется использование гомеопатии у больных при 1-ой степени АГ и высоким нормальным уровнем АД в сочетании с СД II типа, когда акцент в лечении ставится на модификации образа жизни, немедикаментозной коррекции АД, использовании средств природного происхождения, поскольку превентивные меры у данной категории больных наиболее эффективны.

В связи с чем, целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности комбинированного фитопрепарата ХОМВИОТЕНЗИН у больных с АГ в сочетании с СД II типа по данным суточного мониторинга АД.

Характеристика группы наблюдения и методы исследования.

В открытое контролируемое исследование были включены 28 больных (16 мужчин и 12 женщин) СД II типа в стадии компенсации с высоким нормальным «офисным» уровнем АД и АГ (по данным СМАД) согласно классификации, рекомендованной Украинской ассоциацией кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии в 2004 г. Средний возраст больных в группе составил $52,54 \pm 2,22$ лет. Индекс массы тела был повышен – $27,68 \pm 1,17$ кг/м².

Хомвиотензин (фирма «Хомвиора Арцнаймиттель» ГмбХ, Германия) назначали в дозе 1 таблетка 3 раза в сутки, длительность терапии – 8 недель. Коррекцию терапии проводили через 2 недели, при необходимости удваивали суточную дозу, с обязательным учетом индивидуальных хронобиологических особенностей циркадного ритма. Курс лечения составил 8 недель.

Всем больным до начала лечения и через 8 недель проводили суточное мониторирование АД (аппарат MEDITEX, АВРМ, Венгрия). Измерение АД осуществляли каждые 15 мин в часы бодрствования и каждые 30 минут во время сна пациента. Параллельно мониторуемому пациентам вели дневник активности, согласно которому индивидуально выставлялись временные интервалы дневного и ночного периодов, в зависимости от режима каждого пациента. Исследование считали успешным при общем числе замеров не менее 50 в течение суток. Анализировались следующие показатели суточного мониторирования АД отдельно за сутки, день и ночь, а также в ранние утренние часы:

- среднее систолическое АД (САД), мм рт.ст;
- среднее диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст;
- среднее пульсового АД (ПАД), мм рт.ст;
- среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС), в мин;
- вариабельность САД, ДАД, и ЧСС;
- циркадный ритм САД и ДАД;
- показатели «нагрузки давлением» - индекс времени (ИВ), индекс площади (ИП) по САД и ДАД и двойное произведение;

При проведении суточного мониторирования пользовались нормативными значениями АД, рекомендованными Украинской ассоциацией кардиологов в 2004 году [14]. Нормальным считали среднесуточный уровень АД < 130/80 мм рт.ст., средний уровень АД днем – < 135/85 мм рт. ст. и

ночью – $< 120/75$ мм рт.ст. Для диагностики АГ пороговым уровнем для среднесуточного САД и ДАД служили значения $\geq 125-130/80$ мм рт.ст. Нормативы для пульсового АД по данным СМАД в настоящее время окончательно не определены, поэтому в работе был использован ориентировочный оптимальный уровень для среднесуточного ПАД – < 45 мм рт.ст., предложенный P.Verdecchia (1994)

Оценка эффективности лечения на основе СМАД считается наиболее полной и объективной. Экспертиза качества проводимой антигипертензивной терапии была основана на динамике: средних показателей АД и ЧСС за все анализируемые периоды суток; показателей «нагрузки давлением» и двойного произведения; вариабельности АД и ЧСС; характеристик утреннего подъема АД; степени ночного снижения АД. Основным критерием эффективности считали достижение целевого уровня АД и нормативных значений по показателям СМАД.

На фоне лечения также оценивали динамику клинических симптомов и характер побочных эффектов, которые возникали во время лечения.

Статистический анализ полученных параметров проводили с помощью парного t-теста. Использовали критерий Стьюдента для оценки достоверности отличий между показателями до и во время лечения. Все результаты даны как ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение:

Анализ исходного уровня среднего САД и ДАД в разные временные периоды суток показал (рис.1), что наибольший подъем АД наблюдался в дневные часы ($136,32 \pm 2,04/81,28 \pm 1,82$ и $125,81 \pm 4,18/75,68 \pm 4,37$ мм рт.ст. соответственно днем и ночью). Несмотря на незначительное превышение нормального уровня САД и ДАД, у больных СД было установлено повышение исходного уровня пульсового АД (ПАД), особенно в ранние утренние часы $58,94 \pm 3,77$ мм рт.ст. (рис. 2).

Рис.1. Динамика уровня систолического и диастолического АД на фоне лечения хомвиотензином по данным СМАД

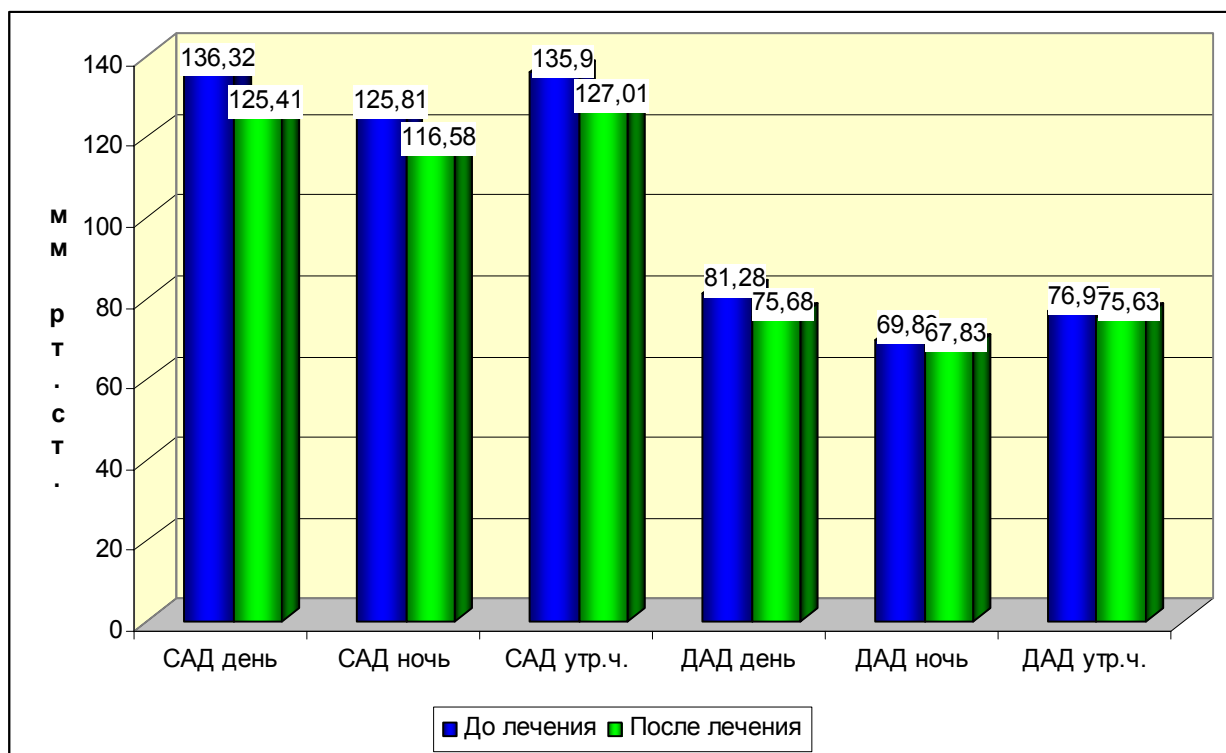
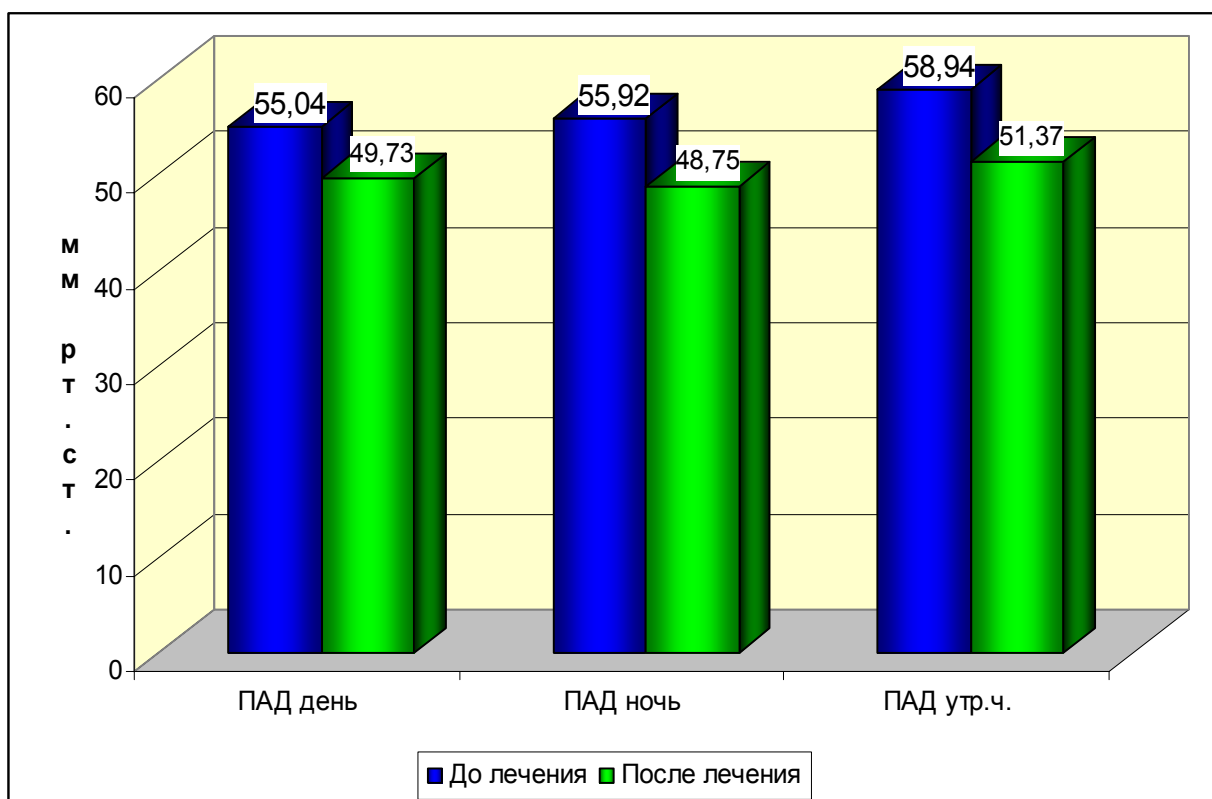


Рис.2. Динамика уровня пульсового АД на фоне лечения хомвиотензином по данным СМАД



На фоне лечения хомвиотензином через 8 недель среднесуточный уровень АД достоверно снизился, причем САД уменьшилось от исходного на 10,5 мм рт. ст, ДАД – на 4,79 мм рт.ст., ПАД – на 7,57 мм рт.ст. Аналогичное снижение АД наблюдалось в остальные периоды суток (рис.1,2). Снижение среднесуточного уровня АД происходило в равной мере как за счет уменьшения АД в дневные часы, так и ночью. Важно отметить, что целевой уровень среднесуточного АД (<130/80 мм рт.ст.) был достигнут у 85,7% больных уже к 4-й неделе лечения и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. У 14,3%% больных среднесуточный уровень АД превышал целевые значения лишь на 2,3 мм рт.ст. У 57,14% больных для достижения целевого уровня АД потребовалось увеличение дозы препарата до 6-х таблеток в сутки. Частота сердечных сокращений достоверно не изменилась ни на одном из этапов исследования и к концу наблюдения составила за сутки $72,68 \pm 1,25$ уд/мин.

Многочисленные исследования доказали, что длительность повышения АД в течение суток является важным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. При проведении суточного мониторинга АД эффективность лечения антигипертензивными препаратами оценивается не только по степени снижения уровня АД, но и по динамике показателей “нагрузки давлением” - индексам времени и площади гипертензии, двойному произведению.

Время гипертензии за сутки в начале наблюдения по САД составило $41,7 \pm 6,22\%$, что свидетельствует о лабильном повышении уровня САД на протяжении 24 ч., однако анализ времени повышения АД отдельно днем и ночью показал, что в ночные часы индекс времени (ИВ) САД составил 57%, т.е. наблюдалось стабильное повышение САД в это время суток (рис.3). Время гипертензии по ДАД не превышало нормальный диапазон. Исходные значения среднесуточного индекса площади (ИП) гипертензии по САД значительно превышали нормальный диапазон ($140,88 \pm 35,03$ мм рт.ст./ч), с

максимальным значением перегрузки «давлением» в ранние утренние и ночные часы (рис.4).

Рис. 3. Динамика индекса времени САД и ДАД на фоне лечения ХОМВИОТЕНЗИНОМ

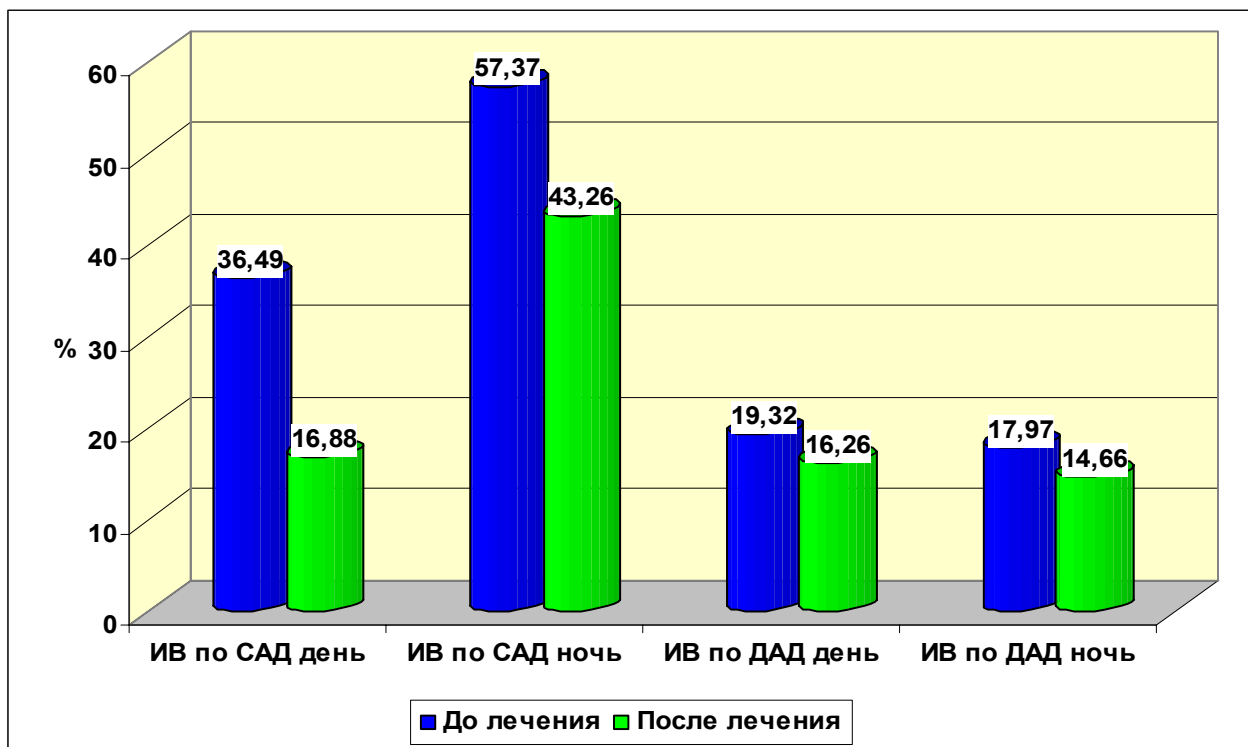
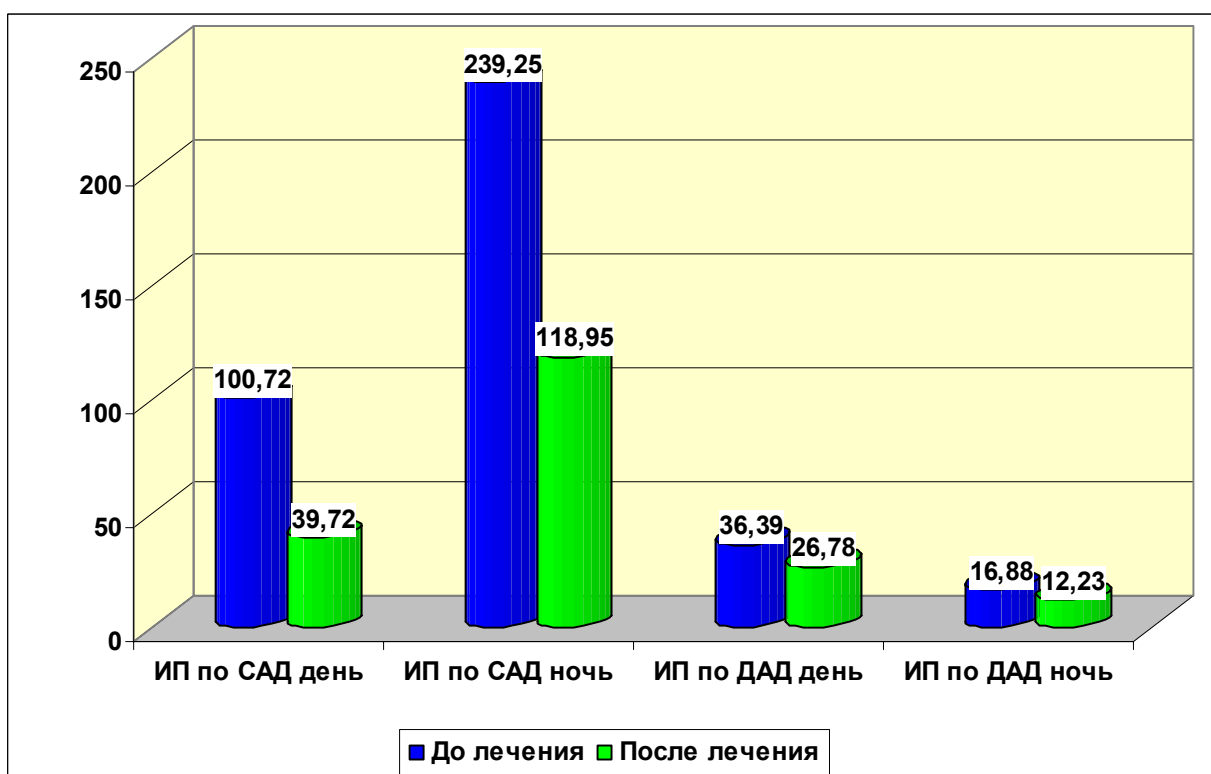


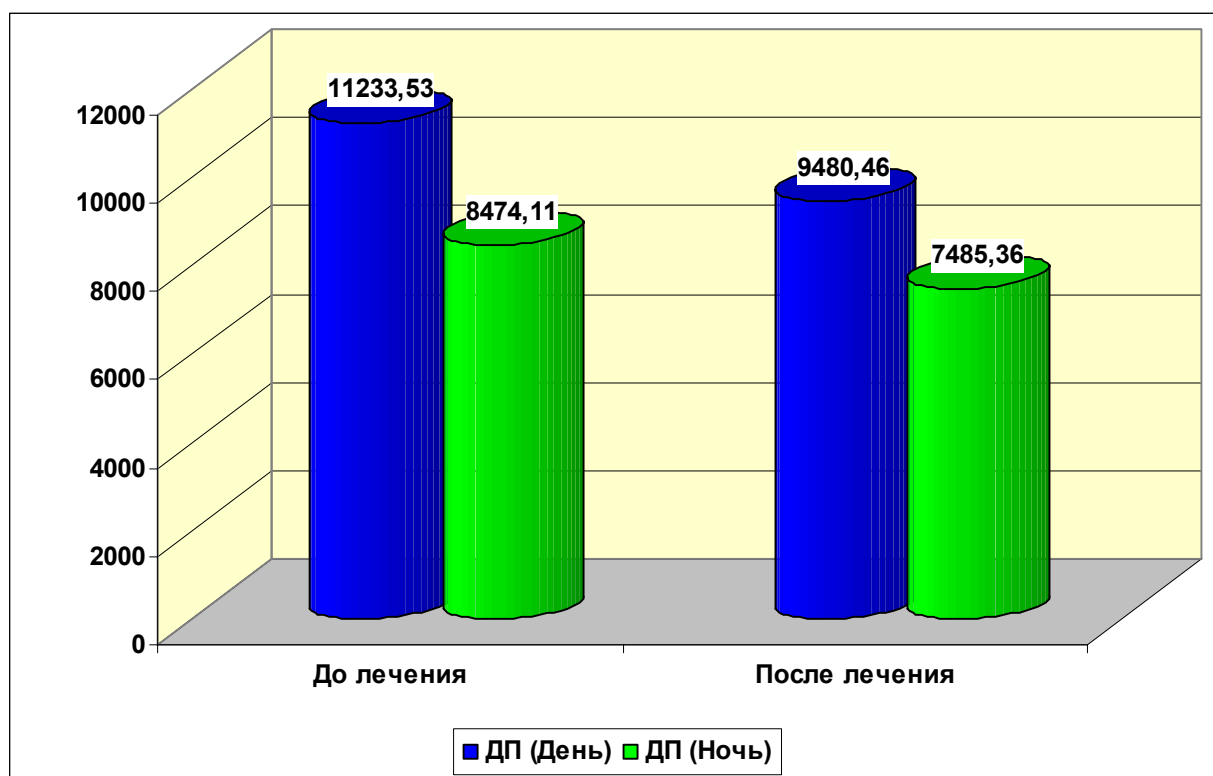
Рис. 4. Динамика индекса площади САД и ДАД на фоне лечения ХОМВИОТЕНЗИНОМ



На фоне лечения хомвиотензином наблюдалось постепенное снижение индекса времени гипертензии и к концу наблюдения ИВ САД днем достиг целевого нормального диапазона, а в ночные часы зарегистрировано ($p < 0,0001$) уменьшение индекса времени по САД на 14,11%. Аналогичная динамика достоверного снижения прослеживалась по индексу площади гипертензии.

Наиболее точным отражением гемодинамической «нагрузки» на сердечно-сосудистую систему в различные периоды суток является двойное произведение (ДП) - показатель, учитывающий не только уровень повышения АД, но и частоту сердечных сокращений. Исходные значения ДП свидетельствуют о том, что максимально высокий уровень «нагрузки давлением» и ЧСС приходится на дневные часы (рис. 5).. На фоне приема хомвиотензина величина ДП достигла целевых значений (< 11000 мм рт.ст. $\times$ уд/мин).

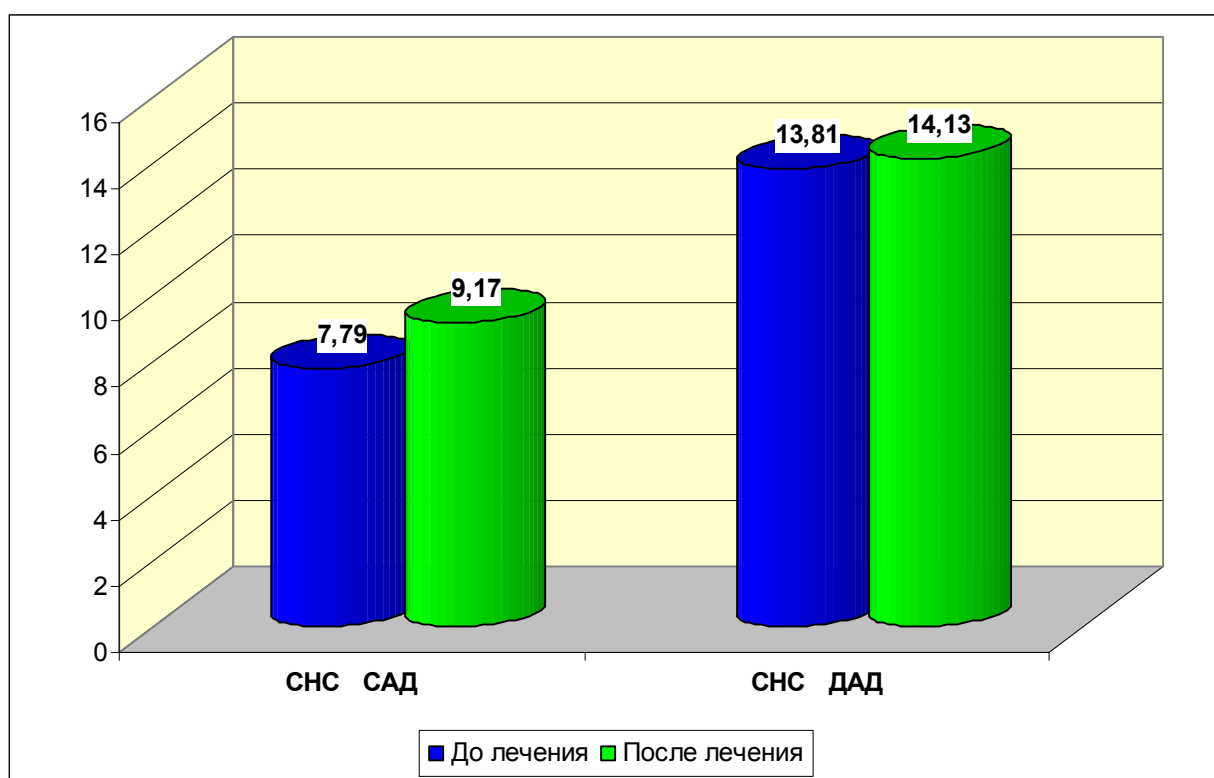
Рис.5. Динамика двойного произведения на фоне лечения хомвиотензином



При назначении комбинированной антигипертензивной терапии особое значение приобретает возможность как позитивного, так и негативного влияния на степень ночного снижения АД, в связи с чем, одним из обязательных условий назначения комбинации АП является отсутствие влияния на правильный циркадный ритм АД и коррекция его патологических вариантов.

Суточный ритм АД у наблюдаемой группы больных до начала лечения был нарушен – наблюдалась недостаточная степень ночного снижения (СНС) систолического АД (non- dippers) в сочетании с физиологичным, двухфазным ритмом ДАД (dippers). Прием хомвиотензина способствовал гармонизации циркадного ритма – наблюдалось позитивное повышение СНС САД и отсутствие влияния на нормальную СНС ДАД.

Рис. 6. Влияние хомвиотензина на циркадный ритм АД



Одним из требований к современному антигипертензивному препарату является отсутствие неблагоприятного влияния на вариабельность АД, поскольку повышенная вариабельность сопряжена с высокой степенью

тяжести АГ и ранним поражением органов-мишеней. По результатам нашего исследования хомвиотензин не оказывал влияния на вариабельность АД.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с СД II типа и высоким нормальным уровнем «офисного» АД при проведении суточного мониторинга регистрируется повышение уровня САД в пределах 1-ой степени АГ. Величина повышения показателей «нагрузки давлением» дает право считать АГ стабильной в ночные часы и лабильной – днем. Повышение уровня пульсового АД на протяжении всех суток, с максимальным подъемом в ранние утренние часы, в сочетании с нарушением циркадного ритма систолического АД дает право рассматривать даже минимальный подъем АД у этой категории больных, как неблагоприятный фактор, усугубляющий течение заболевания и способствующий увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Коррекция выявленных изменений суточного профиля АД у больных с СД II типа на фоне 8-недельной терапии комбинированным фитопрепаратом хомвиотензин была эффективной. Подтверждением высокой клинической эффективности является тот факт, что данный препарат вызывает существенное снижение уровня АД, вплоть до «целевых» значений на протяжении всех суток. Гипотензивное действие, обусловленное многокомпонентностью препарата, связанное, прежде всего с влиянием раувольфии и омелы на сосудодвигательный центр в продолговатом мозге, уменьшением концентрации катехоламинов и снижением сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления под действием раувольфии и резерпина, а также мягким спазмолитическим и дилатирующим свойством боярышника подтверждается не только снижением уровня АД, но и нормализацией интегрального показателя «нагрузки давлением» - двойного произведения и степени ночного снижения АД.

Вопрос о необходимости проведения антигипертензивной терапии у пациентов с высоким нормальным «офисным» АД остается пока открытым. Однако, при наличии сопутствующего СД ранняя коррекция изменений суточного профиля АД, с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых осложнений, представляется весьма целесообразной. В этом контексте многокомпонентный гомеопатический препарат хомвиотензин, может рассматриваться у данной категории пациентов как препарат выбора.

Литература

1. UK Prospektive Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Br Med J 1998; 317: 703–13.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434–44.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hipertension 1999; 17 (2): 151–83.
4. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension 1992; 19: 403–18.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000; 240 с.
6. Mancia G, Gamba PL, Omboni S et al. Ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 1996; 14 (suppl 2): S61–S66.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers Lancet 1988; ii: 397.
8. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. Am J Hypertens 1997; 10: 1201–7.
9. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and

progressive renal insufficiency: a 3 year longitudinal study. Clin Nephrol 1995; 43: 382–7.

10. Pickering TG. Clinical Significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and non-dippers. Circulation 1990; 81: 700–2.

11. Verdecchia P, Schilacci G, Porcelatti C. Dippers versus non-dippers. J Hypertens 1991; 9 (suppl. 8): S42–S44.

12. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. Blood Press Monit 1997; 2: 347–52.

13. Nakano S, Fukuda M, Hotta F et al. Reversed circadian blood pressure rhythm is associated with occurrence of both fatal and non-fatal vascular events in NIDDM subjects. Diabetes 1998; 47: 1501–6.

14. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії /Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії /Третє видання. -Київ.- 2004 р.

Резюме

Метою дослідження було вивчення впливу комбінованого фітопрепарата ХОМВІОТЕНЗИН на показники добового моніторування АТ у хворих з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом. Результати дослідження демонструють позитивний вплив хомвіотензина на зниження середньодобового рівня АТ, показників «навантаження тиском» та циркадного ритму АТ у хворих з 1-м ступенем АГ.

The aim of this investigation was studying influence of combined phytodrug Homviotensin on parameters of the ambulatory blood pressure monitoring at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Results of study show positive effect of Homviotensin on decreasing a daily average level of the blood pressure and parameters of "loading by pressure". Homviotensin improved circadian rhythm of the blood pressure at patients with 1-st degree arterial hypertension.