УТВЕРЖДАЮ
Директор клинической
базы Украинского
государственного
медико-социального
центра ветеранов войны
_____Ю.А. Гриненко
“___”_____ 2000 г.

ОТЧЕТ
об изучении эффективности препарата Хомвиотензин производства “Хомвиора-Арцнаймиттель” у больных пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией

Руководитель исследования
доц. кафедры геронтологии
и гериатрии КМАПО
канд. мед. наук В.И. Джемайло

Научный консультант
рук. группы фармакологии
новых лекарств
д.м.н. Л.П. Купраш

Киев-2000

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из распространенных заболеваний в Украине. По данным эпидемиологического обследования, в Украине количество больных гипертонической болезнью составляет 13 миллионов человек. Среди людей с повышенным АД о наличии у них АГ знают 62%, из них 23,2% лечатся, а эффективно лечится только 12,8%. Около 50% всех больных АГ составляют люди старших возрастов, лечение которых затруднено вследствие возрастных изменений фармакодинамики и фармакокинетики антигипертензивных средств, что обусловливает значительную частоту осложнений и побочных реакций в данной группе больных [1, 2].

Фундаментальные исследования, проведенные в Институте геронтологии АМН Украины, показали, что в старческом возрасте важнейшими факторами становления и прогрессирования АГ являются нарушения нервной регуляции сосудистого тонуса с повышением активности симпато-адреналовой системы и нарушения водно-электролитного баланса организма. Сопутствующий атеросклероз увеличивает опасность многочисленных осложненияй, прежде всего, нарушениям мозгового, коронарного, почечного кровообращения [3-5].

Вместе с тем известно, что снижение АД всего лишь на 5-6% значительно уменьшает частоту осложнений: нарушений коронарного кровообращения на 20%, мозгового на 35-40%, что определяет целесообразность проведения рациональной гипотензивной терапии у больных АГ [5].

Лекарственная терапия больных пожилого и старческого возраста характеризуется рядом особенностей, обусловленных возрастными сдвигами регуляции обменных процессов и функций организма, изменяющими фармакодинамику и фармакокинетику лекарств, что значительно увеличивает число нежелательных побочных реакций и лекарственных осложнений в данной группе больных и ограничивает применение ряда лекарственных средств в т.ч. и антигипертензивных [6-9].

Так, наличие у блокаторов бета-адренорецепторов гипергликемического, гиперлипидемического и бронхоспастического действия значительно уменьшает возможность их применения в гериатрической клинике.

Большой осторожности требует использование дигидропиридиновой группы блокаторов кальциевых каналов у больных с атеросклерозом коронарных сосудов, т.к. эти препараты, наряду с вазодилатирующим действием, рефлекторно активируют симпатоадреналовую систему, что может вызвать у пожилых больных тахикардию, увеличение потребности миокарда в O_2 и приступы стенокардии.

Диуретики не случайно занимают 1-ю позицию в списке гипотензивных препаратов 1-й линии. У больных АГ пожилого возраста, леченных диуретиками, на 31% уменьшалась частота острых нарушений мозгового кровообращения, в том числе с летальным исходом – на 24%.

Инфаркт миокарда развивался на 44% реже, а смертность от инфаркта миокарда уменьшается на 29%.

Вместе с тем известно, что при приеме больших доз препарата тиазидовые диуретики могут оказать неблагоприятное влияние на метаболизм: они способствуют развитию гипокалиемии, увеличению уровня общего холестерина, уровня глюкозы в крови.

Ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II вызывают меньше побочных эффектов, однако, учитывая сложный патогенез гипертензии у больных старшего возраста, монотерапия в данной группе пациентов не всегда оказывается эффективной.

Согласно современным представлениям, непосредственной задачей антигипертензивной терапии больных старших возрастных групп является постепенное и стойкое снижение АД до уровня 140/90 мм рт. ст. и ниже. Эту цель стремятся достичь осторожно и медленно, обеспечивая хорошую переносимость низких показателей АГ. Промежуточные задания лечения АГ – предотвращение возникновения структурно-функциональных изменений в органах-мишенях, таких как гипертрофия и дисфункция миокарда, микро- и макроальбуминурия, атеросклеротическое поражение сонных артерий, ретинопатия с потерей зрения. Стратегическая цель – уменьшение вероятности нарушений мозгового кровоснабжения, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной и почечной недостаточности и, в результате, улучшение отдаленного прогноза при сохранении качества жизни больных. Эту цель можно достичь лишь при условии длительного, обычно пожизненного, лечения АГ. Все это диктует особое внимание к гипертензивным средствам, используемым в гериатрии, в плане их безопасности и эффективности.

Принимая во внимание вышеизложенное, представляли интерес сообщения, посвященные комплексному антигипертензивному фитопрепарату – хомвиотензин - производства фирмы «Хомвиора-Арцнаймиттель» (г. Мюнхен, Бавария) [10-12]. Хомвиотензин содержит малые дозы резерпина ($Д_3$ – 32 мг) и природных компонентов – раувольфии ($Д_3$ – 32 мг), омелы белой ($Д_2$ – 32 мг), боярышника ($Д_2$ – 64 мг).

Алкалоид резерпин способствует высвобождению норадреналина из гранулярных депо пресипантических нервных окончаний; высвободившийся норадреналин распадается под действием моноаминоксидазы (МАО). Это приводит к истощению запасов норадреналина и снижению адренэргических влияний на эффекторные системы периферических сосудов, что и обусловливает его антигипертензивный эффект. Препараты резерпина широко используются для лечения артериальной гипертензии, однако, в последние годы он отнесен к препаратам резерва из-за значительной частоты побочных эффектов (нарушение психики, развитие паркинсонизма, сонливость, брадикардия, желудочно-кишечные расстройства, нарушение функции печени, увеличение массы тела).

Содержание в Хомвиотензине очень малых доз резерпина предотвращает развитие побочных явлений, а наличие в нем сопутствующих

компонентов - боярышника (обладающего спазмолитическим, кардиотоническим и седативным действием) и омелы белой (увеличивающей диурез и выделение продуктов азотистого обмена) потенцирует его антигипертензивное действие и позволяет получить хороший терапевтический эффект [10].

Объект и методы исследования

Обследовано 50 больных (34 мужчины и 16 женщин) с ГБ II стадии (в соответствии с критериями ВОЗ) в возрасте 60-85 лет (средний возраст 72±5).

Диагноз ГБ верифицирован на основании данных анамнеза, результатов клинических, инструментальных и биохимических методов исследования.

У всех обследованных больных диагностировались сопутствующие заболевания характерные для данной возрастной патологии (болезни нервной системы у 60%, желудочно-кишечного тракта – у 30%, органов дыхания – у 40%, опорно-двигательного аппарата – у 50%, другие болезни у 20%), по поводу чего они получали симптоматическую терапию. Гипертензивных средств в период лечения Хомвиотензином больным не назначали. Больные с тяжелой сопутствующей патологией (злокачественные новообразования, болезни крови, сахарный диабет, туберкулез) не были включены в группу наблюдения.

На протяжении наблюдения проводили тщательные клинические, биохимические и функциональные исследования, позволяющие оценить эффективность и безопасность Хомвиотензина при лечении артериальной гипертензии II ст. у больных старших возрастных групп.

Всем больным ежедневно утром и вечером регистрировали систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Величину двойного производного (ДП), являющегося важной гемодинамической детерминантой потребности миокарда в кислороде, рассчитывали по формуле:

$$ДП = \frac{ЧСС \times САД}{100}, \text{ усл.ед.}$$

Наряду с этим, у обследованных больных в динамике регистрировалась электрокардиограмма, проводились общеклинические обследования крови и мочи. Влияние Хомвеотензина на функциональное состояние почек оценивали по уровню креатинина и мочевины в крови.

Важнейшее значение при оценке безопасности антигипертензивного препарата имеет его метаболическая нейтральность, в связи с чем у обследованных больных определяли в динамике показатели липидного (общий холестерин) и углеводного (уровень глюкозы) обменов в крови.

Критерием достаточного гипотензивного эффекта было снижение САД до 140 мм рт. ст., ДАД – до 90 мм рт. ст.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от исходной величины АД, обследованные больные были разделены на 2 группы.

В **первую** группу (35 человек) входили больные с исходным значением АД при утреннем измерении – САД 176±9 мм рт. ст., ДАД – 95±5 мм рт. ст. при вечернем измерении – САД 167±7 мм рт.ст., ДАД – 86±9 мм рт. ст. (табл. 1, 2).

Таблица 1. Исходный уровень артериального давления у обследованных больных (мм рт. ст.)

Время измерения	Систолическое АД		Диастолическое АД	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Утро	176±9	205±13	95±5	100±13
Вечер	168±7	187±11	86±9	96±6
Среднесуточное значение	172±8	196±12	90±7	98±9

Больные данной группы принимали Хомвиотензин в суточной дозе 3 таблетки по схеме – 2 таблетки утром, одна таблетка вечером, в течение 24 дней.

На третий-пятый день от начала применения Хомвиотензина пациенты отмечали уменьшение головной боли, прекращение головокружения, нормализацию сна, эмоциональную устойчивость, повышение толерантности к физическим нагрузкам (рис. 1).

Все перечисленные показатели, характеризующие основные параметры качества жизни, в дальнейшем не только стабилизировались, но и имели тенденцию к улучшению.

Динамика артериального давления и ЧСС на фоне введения Хомвиотензина представлена в табл. 2, 3 и рис. 2-4.

Как видно из представленных данных, снижение АД происходило постепенно, достаточный терапевтический эффект достигался к концу второй-третьей недели.

Следует отметить, что хотя при измерении в утреннее часы исходные цифры АД существенно не отличались от вечерних, динамика их в процессе лечения была несколько иной (рис. 3).

Так, при утреннем измерении уже к концу 5-х суток регистрировалось снижение САД на 14%, по сравнению с исходным, к концу второй недели снижение достигало 19-20% и держалось на таком уровне до конца лечения. В вечерние часы снижение САД происходило более медленно и достоверное снижение его было достигнуто лишь к концу третьей недели.

Известно, что артериальная гипертензия у больных старших возрастных групп имеет характер систолической [5]. Уровень ДАД у

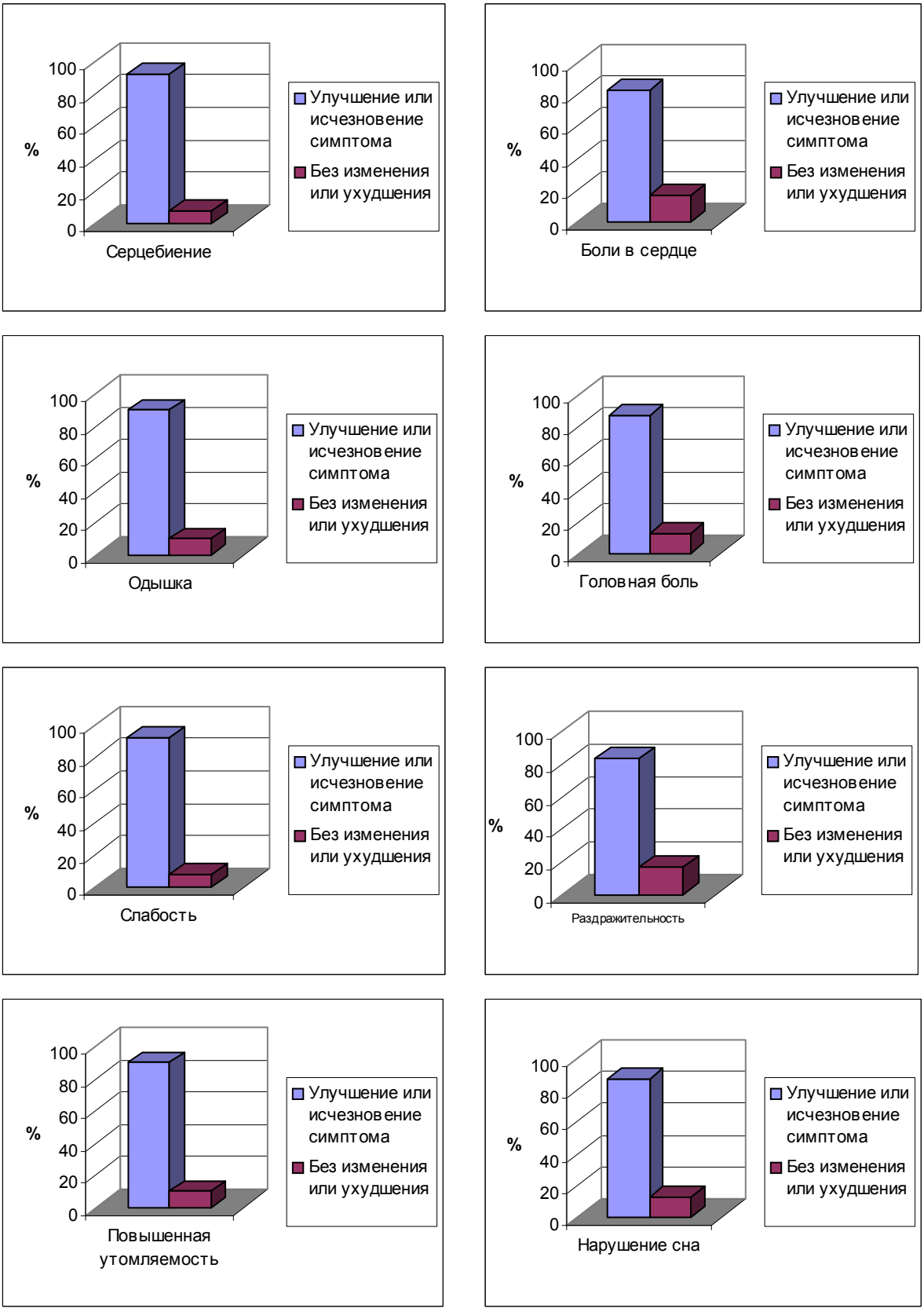


Рис. 1. Динамика субъективных симптомов на фоне лечения Хомвиотензином

Таблица 2. Уровень артериального давления у больных I группы, леченных Хомвиотензином (M±m)

Время измерения	АД, мм рт.ст.	До лечения	Дни исследования				
			5	10	15	20	24
Утро	Систолическое	176±9	151±7	151±6	143±5*	141±11*	141+8*
	Диастолическое	95±5	87±4	85±5	82±4	80±6	81±4
Вечер	Систолическое	168±7	160±11	160±9	151±7	143±6*	141±7*
	Диастолическое	96±6	84±6	84±7	84±5	82±4	84±6

* - Различия достоверны по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Таблица 3. Частота сердечных сокращений в I группе больных на фоне приема Хомвиотензина (M±m)

Время измерения	До лечения (уд/мин)	Дни исследования				
		5	10	15	20	24
Утро	80±6	72±4	70±3	67±6	67±3	68±4
Вечер	72±4	70±6	68±3	70±4	68±6	67±5

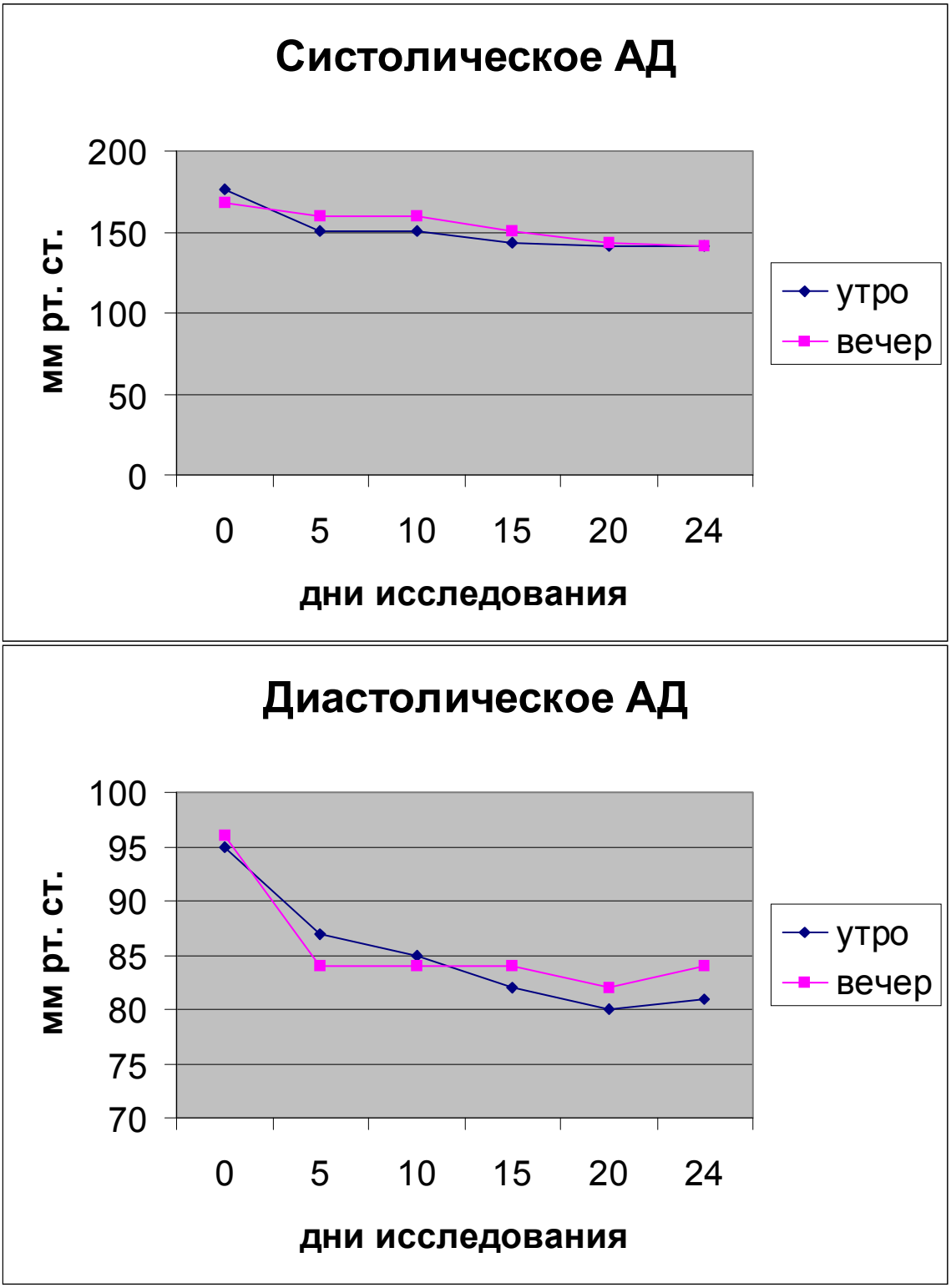


Рис. 2. Уровень артериального давления у больных I группы, леченных Хомвиотензином

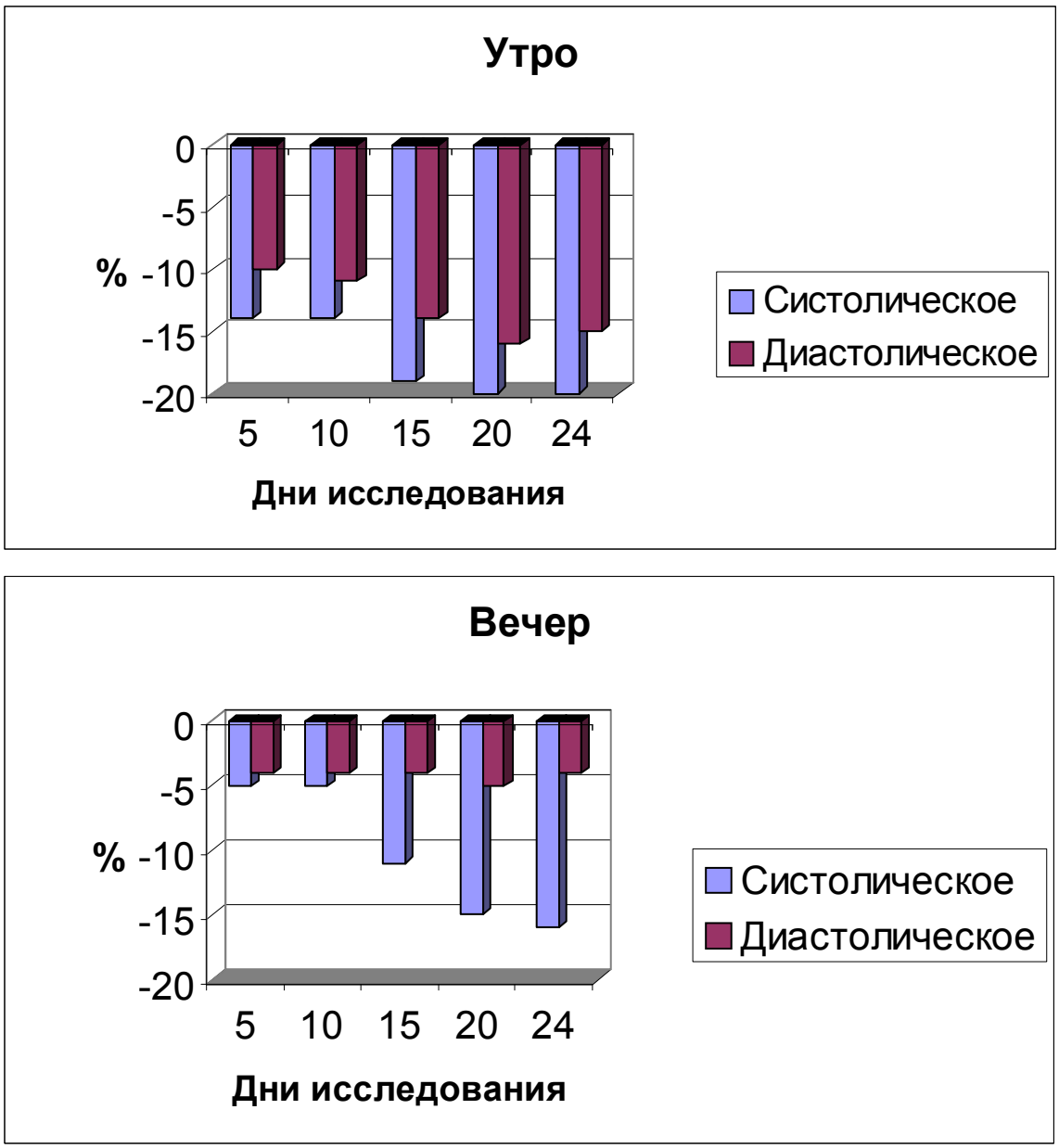


Рис. 3. Снижение артериального давления (%) у больных I группы, Леченных Хомвиотензином

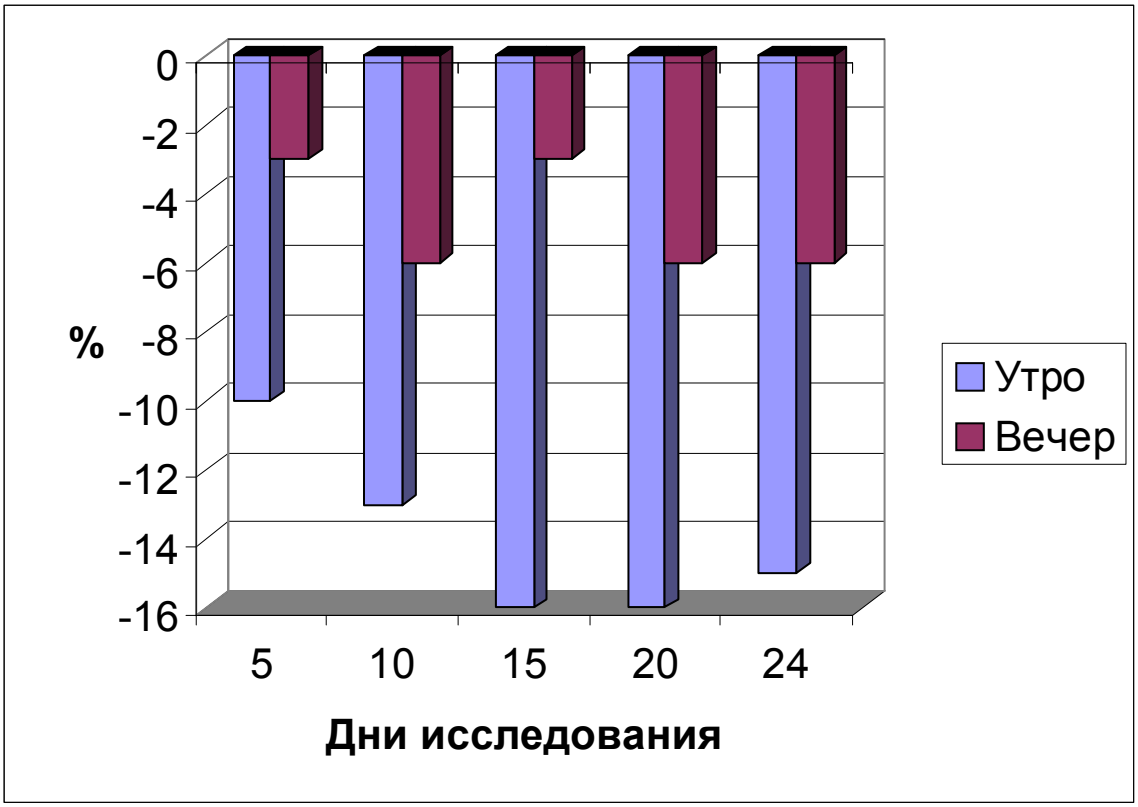


Рис. 4. Частота сердечных сокращений в I группе больных на фоне приема Хомвиотензина

обследованных нами больных составлял 95-96 мм рт. ст., и нормализация его наступила уже на 5-й день лечения (табл. 2, рис. 2, 3).

Важно то, что в процессе лечения Хомвиотензином при снижении АД у больных старших возрастных групп не только не наблюдалось рефлекторной тахикардии, но, наоборот, отмечалось уменьшение частоты сердечных сокращений (табл. 3, рис. 4).

Наряду с этим на фоне приема Хомвиотензина уменьшалась величина ДП. Как при утреннем, так и при вечернем определении к концу третьей недели лечения значение этого показателя было достоверно ниже по сравнению с исходными цифрами (табл. 4).

Таблица 4. Величина ДП в I группе больных на фоне приема Хомвиотензина (M±m)

Время измерения	До лечения (усл. ед)	Дни исследования				
		5	10	15	20	24
Утро	151±7	108+11*	102±7*	96±11*	94±6*	96±7*
Вечер	120±9	112+8	102±7	105±10	97±6*	94±7*

Эти данные свидетельствуют о положительных изменениях системной гемодинамики у больных ГБ-II на фоне лечения Хомвиотензином.

В процессе лечения определялась положительная динамика электрокардиограммы: уменьшались признаки нарушения коронарного кровообращения, исчезали симптомы перегрузки миокарда.

Курсовое лечение Хомвиотензином оказало благоприятное влияние на функцию почек, о чем свидетельствует снижение уровня креатинина и мочевины в крови больных (табл. 5).

Таблица 5. Уровень креатинина (ммоль/л) и мочевины (ммоль/л) в крови больных, леченных Хомвиотензином.

Группы больных	Креатинин		Мочевина	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа	0,119±0,09	0,088±0,009	6,9±0,3	4,3±0,2*
II группа	0,128±0,02	0,102±0,02	7,9±0,2	7,0±0,4

* - Изменения достоверны по сравнению с исходными цифрами.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить о достаточной эффективности Хомвиотензина (в суточной дозе 3 табл.) при лечении умеренной артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста.

Вместе с тем, результаты проведенных исследований свидетельствуют о различном темпе снижения АД, измеряемого в утренние и вечерние часы – темп снижения последнего был более замедленным. Это диктует необходимость коррекции схемы и дозировок препарата с целью оптимизации проводимой терапии, для чего следует провести дальнейшие исследования.

Во **вторую** группу (15 человек) вошли больные с более высокими цифрами АД (среднесуточное значение САД у них составляло 196±12 мм рт.ст., ДАД – 98±9 мм рт. ст.) (табл. 6). Следует отметить, что и в данной группе пациентов повышение артериального давления имело характер систолической артериальной гипертензии.

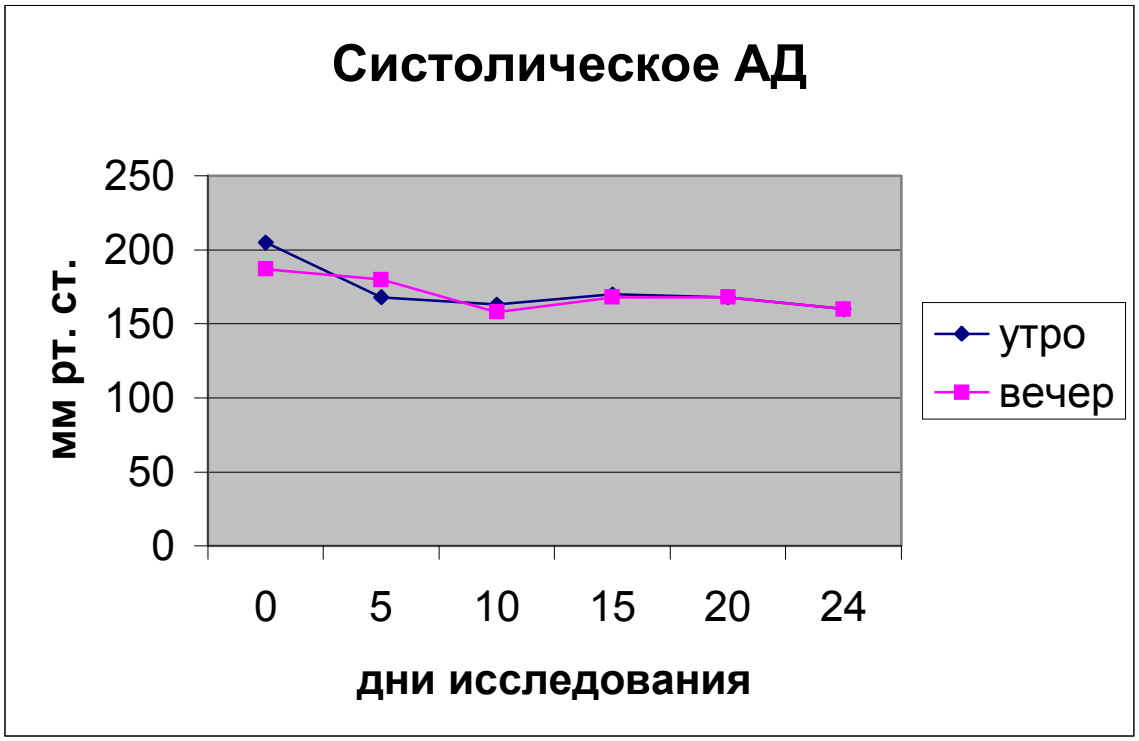
Хомвиотензин, согласно рекомендациям фирмы, назначался в дозе 6 таблеток в сутки, по схеме 2-2-2 в течение 24 дней.

На фоне лечения Хомвиотензином у больных этой группы также наблюдалось постепенное снижение уровня АД (табл. 6, рис. 5, 6), причем темп снижения как САД, так и ДАД в утренние часы был более выраженным, чем в вечерние.

Таблица 6. Уровень артериального давления у больных II группы, леченных Хомвиотензином (M±m)

Время измерения	АД, мм рт.ст.	До лечения	Дни исследования				
			5	10	15	20	24
Утро	Систолическое	205±11	168±7*	163±9*	170±7*	168±9*	160±5*
	Диастолическое	100±4	96±6	83±5*	83±6	86±4	86±6
Вечер	Систолическое	187±9	180±4	158±7*	168±8	168±6	160±5*
	Диастолическое	93±8	89±6	82±4	79±7	78±6	75±4

Статистически значимое снижение САД достигалось уже к 5-м суткам и сохранялось на таком уровне до конца лечения.



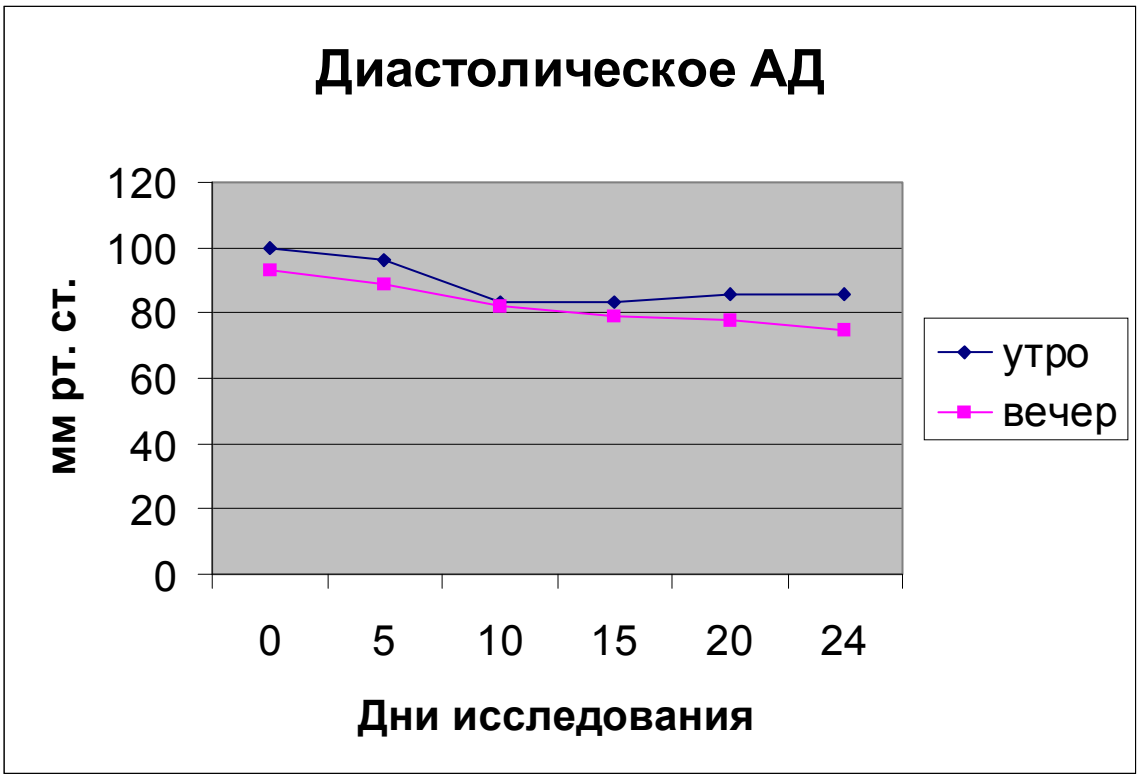
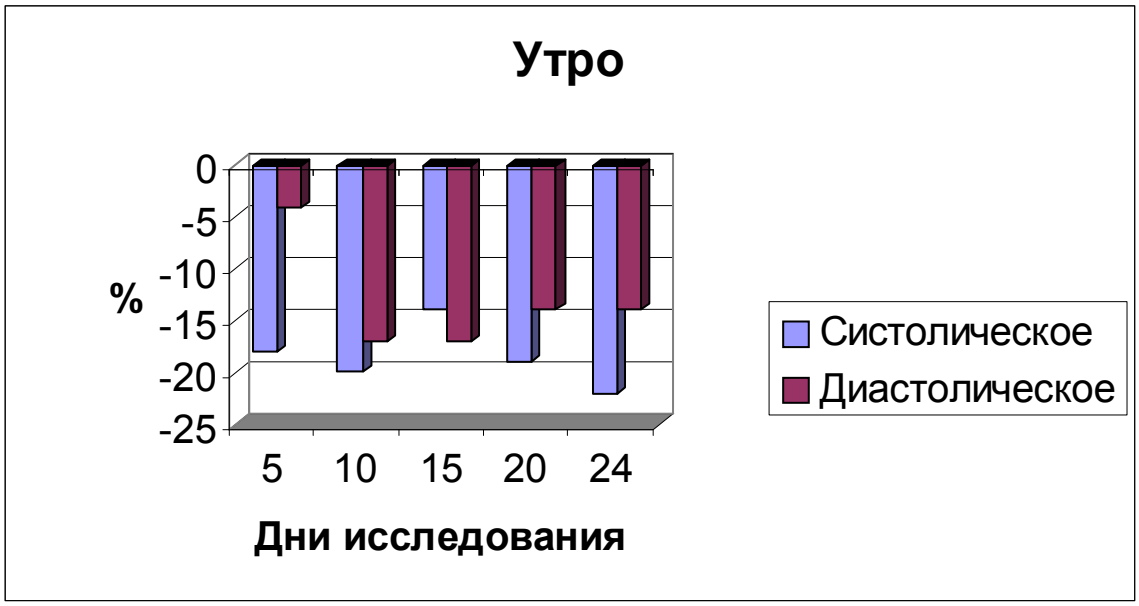


Рис. 5. Уровень артериального давления у больных II группы, леченных Хомвиотензином



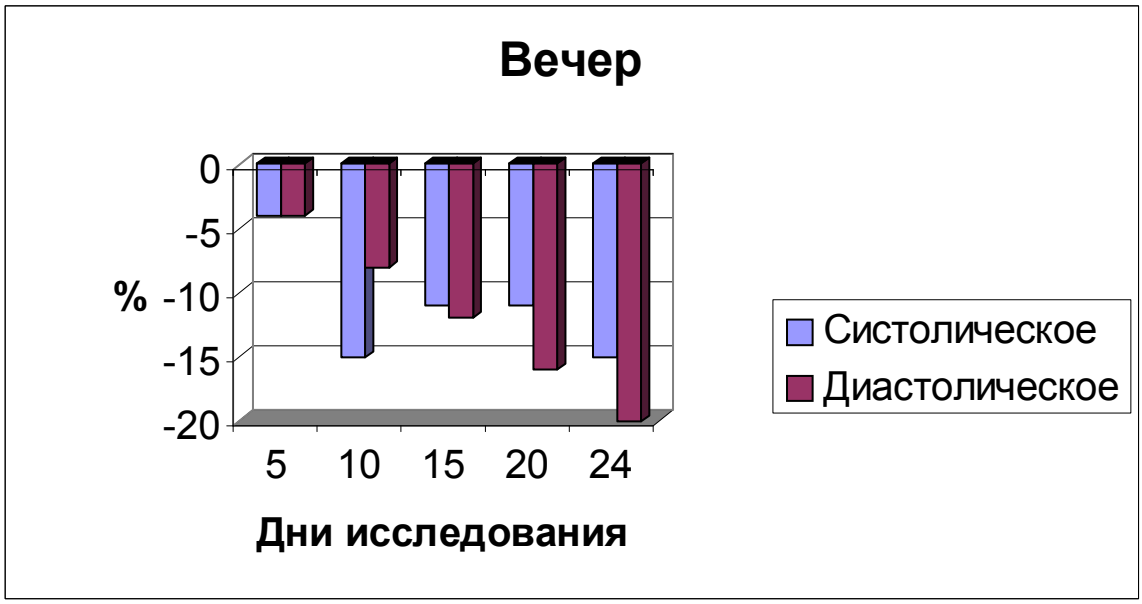


Рис. 6.Уровень артериального давления у больных II группы, леченных Хомвиотензином

месте с тем следует отметить, что к концу лечения у пациентов данной группы не удалось достичь нормализации САД, в то время как ДАД снизилось до нормальных цифр уже на 10-й день лечения.

На фоне приема препарата частота сердечных сокращений имела тенденцию к снижению (табл. 7, рис. 7).

Таблица 7. Частота сердечных сокращений во II группе больных на фоне приема Хомвиотензина (M±m)

Время измерения	До лечения (уд/мин)	Дни исследования				
		5	10	15	20	24
Утро	81±4	76±3	76±4	67±5	67±4	69±5
Вечер	80±6	76±6	76±4	70±7	67±6	67±4

Исходные цифры ДП в данной группе больных были выше, чем в предыдущей (табл. 8), что свидетельствует о более существенных негативных сдвигах системной гемодинамики. Проводимая терапия сопровождалась положительной динамикой изучаемого показателя.

Таблица 8. Динамика величины ДП у больных II группы на фоне лечения Хомвиотензином (M±m)

Время измерения	До лечения (усл. ед.)	Дни исследования				
		5	10	15	20	24
Утро	168±7	127±11*	123±10*	117±6*	111±9*	110±8*
Вечер	149±16	136±4	120±9*	117±9*	114±7*	107±7

Снижение АД сопровождалось субъективным улучшением состояния пациентов: уменьшались интенсивность головной боли, головокружение,

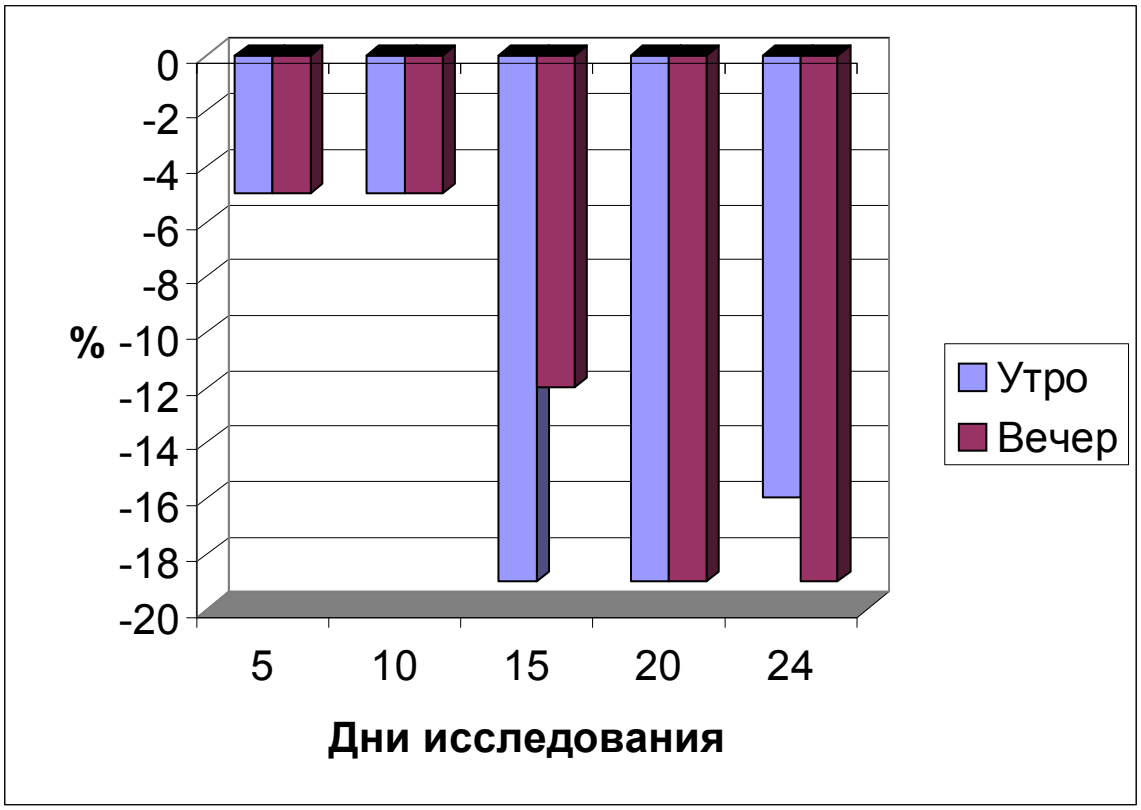


Рис. 7. Частота сердечных сокращений во II группе больных на фоне приема Хомвиотензина

кардиалгия, улучшились сон и настроение. Со стороны показателей ЭКГ существенных изменений не было выявлено.

Содержание мочевины и креатинина к концу лечения существенно не изменилось (табл. 5, стр. 11).

Сопоставление и анализ полученных результатов позволил оценить результат лечения пациентов данной группы как удовлетворительный.

Побочных эффектов, в том числе «эффекта первой дозы» (значительного снижения АД при первом приеме препарата, потенциально опасного развитием гипоперфузионных осложнений со стороны сердца и головного мозга) не отмечалось. Больные переносили препарат хорошо, только у одного больного второй группы отмечалась повышенная сонливость, у одного – сухость во рту, что можно объяснить действием раувольфии.

Прием препарата не вызывал неблагоприятных метаболических сдвигов со стороны углеводного и липидного обмена у пациентов обеих групп (табл. 9).

Таблица 9. Влияние Хомвиотензина на некоторые показатели обмена веществ у больных артериальной гипертензией.

Уровень сыворотки крови, ммоль/л	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Холестерин общ.	4,9±0,3	4,5±0,2	4,5±0,6	4,7±0,5
Глюкоза	5,02±0,8	4,7±0,7	4,09±0,9	4,24±0,7

Следует отметить, что в процессе лечения не отмечалось отрицательного взаимодействия Хомвиотензина с лекарственными препаратами различных фармакотерапевтических групп, используемых для лечения сопутствующей патологии, что с учетом высокой полиморбидности и обусловленной ею полипрагмазии у больных старших возрастных групп, расширяет показания к использованию Хомвиотензина в гериатрической клинике.

Одним из факторов, определяющих целесообразность использования Хомвиотензина в данной возрастной группе, является постепенное снижение АД, поскольку быстрое и резкое его снижение может обусловить уменьшение притока крови к головному мозгу, сердцу, почкам и привести к развитию тромбоза мозговых и коронарных сосудов, почечной недостаточности [3].

Использование малых доз препарата, содержащего компоненты, различные по механизму действия, позволяет усилить положительный антигипертензивный эффект и предупредить побочные действия, особенно

частые при проведении антигипертензивной терапии в гериатрической клинике.

Выводы

1. Хомвиотензин является эффективным комбинированным препаратом для лечения АГ – I-II ст. у пациентов пожилого и старческого возраста.
2. Применение Хомвиотензина приводит к постепенному снижению артериального давления и не вызывает неблагоприятных метаболических сдвигов.
3. Препарат в изучаемых дозах хорошо переносится больными, побочных эффектов при приеме не наблюдалось.
4. Полученные данные позволяют рекомендовать Хомвиотензин фирмы “Хомвиора-Арцнаймиттель”, Мюнхен, Бавария, для лечения артериальной гипертензии II ст. у больных пожилого и старческого возраста.

Литература

1. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії. Укр. кард. ж., 1998, №6, С. 14-20.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия, М., 1999, 140 с.
3. Чеботарев Д.Ф. Гериатрия в клинике внутренних болезней. – Киев: Здоров'я, 1977, 302 с.
4. Коркушко О.В. Клиническая кардиология в гериатрии. – Москва: Медицина, 1989, 285 с.
5. Токарь А.В. Артериальная гипертензия и возраст. – Киев: Здоров'я, 1977. – 143 с.
6. Оценка безопасности и эффективности насрадипина у престарелых больных артериальной гипертензией / Британская группа по изучению нарадипина при гипертензии/ - Sandoz revu, 1991, 1, 43-49.
7. Schulman S.P. Hypertension in the erderly Treatment. Cardiol. Clin. 1986, №4, 245-252.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение // Клин. медицина, 1997, №12, С. 8-14.
9. Арабидзе Г.г. Изолированная систолическая гипертония у пожилых: патофизиология, диагностика, лечение // Рус. Мед. ж., 1996, №4, С. 217-220.
10. Giokaris. Ärztliche Praxis (1991), V. 12, Nr. 13, S. 14.
11. Amasheh, Der Freie Arzt (1993) Nr. 1, 2.
12. Fanns Schmidramsl, Der Freie Arzt (1997), Nr. 3.