

Вопросы оптимизации лечения артериальной гипертензии при гипотиреозе: роль и место ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

Г.Б. Селиванова

д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФУВ РГМУ, г. Москва

Резюме

Изучена антигипертензивная эффективность престариума у больных артериальной гипертензией (АГ) при гипотиреозе в зависимости от степени АГ на примере обследования и лечения 60 больных. Показано, что АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации достигает 2-й и 3-й степени с преобладанием АГ 3-й степени (70% больных). Эффективность периндоприла (Престариума) при АГ у больных гипотиреозом по результатам исследования достигает 85,7%. Сроки нормализации уровня артериального давления при гипотиреозе удлиняются с увеличением возраста больных, сроков компенсации тиреоидной функции и степени АГ.

Ключевые слова: гипотиреоз, артериальная гипертензия, периндоприл.

Optimization of treatment of hypertension in hypothyroidism: the role and place of angiotensin-converting enzyme inhibitors

G.B. Selivanova

Resume

The study addresses antihypertensive therapy in 60 hypothyroid patients with hypertension of different degrees. It is documented that 70% of hypertensive in patients with sub compensation of hypothyroidism have stage 3 hypertension. The efficacy of perindopril in these patients is 87,5%. The time necessary for blood pressure reduction is longer in patients with older age, severe hypertensions and lower thyroid status.

Key words: Hypothyroidism, hypertension, perindopril.

Статья поступила в редакцию: 17.06.08. и принята к печати: 12.08.08.

Несмотря на значительные достижения медицины в области кардиологии, проблема артериальной гипертензии (АГ) остается актуальной, так как рассматривается значимым неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизирующих осложнений и смертности. С другой стороны, неуклонный рост патологии щитовидной железы (ЩЖ), сопровождающийся развитием гипотиреоза [1–2], и частое сочетание его с АГ все больше привлекают внимание врачей разных специальностей.

Повышенное артериальное давление (АД) встречается при гипотиреозе почти в 3 раза чаще, чем в общей популяции. Анализ данных разных авторов показывает, что АГ при гипотиреозе отмечается у 10–50% больных [3], что особенно актуально для больных пожилого возраста [4–5]. При этом у пациентов с гипотиреозом старше 60 лет на частоту АГ влияет также выраженность тиреоидной дисфункции: при легкой и умеренной степени гипотиреоза АГ встречается чаще по сравнению с эутиреоидными лицами [6].

Традиционным представлением об АГ при гипотиреозе является диастолическая гипертензия [7–8] с повышением АД до АГ 2-й и 3-й степени в состоянии декомпенсации гипотиреоза [9].

Традиционно считается, что восстановление эутиреоза у гипотиреоидных пациентов с АГ приводит к нормализации уровня АД. Однако в ряде работ показано, что при достижении эутиреоидного состояния на фоне заместительной терапии L-тироксинам до 50% пациентов

нуждаются в продолжении антигипертензивной терапии вследствие нестабильности уровня АД [10–11].

Кроме того, состояние гипотиреоза подразумевает длительный, а в большинстве случаев пожизненный, прием препаратов L-тироксина под контролем уровня тиреоидных гормонов периферической крови. В реальных условиях далеко не все пациенты соблюдают данные требования, что приводит к субкомпенсации или даже декомпенсации тиреоидной функции. С учетом тесной взаимосвязи гипотиреоза и АГ актуальной является проблема течения АГ у больных гипотиреозом в зависимости от состояния компенсации тиреоидной функции.

Фармакотерапия АГ при гипотиреозе с учетом патогенеза гемодинамических изменений в состоянии декомпенсации тиреоидной функции изучена немногими исследователями. В ряде работ приводятся данные об антигипертензивной эффективности антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных с гипотиреозом в фазе декомпенсации и АГ с учетом патогенеза гемодинамических изменений [10–11]. Однако поиски оптимальных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных гипотиреозом и АГ ставят задачу анализа целесообразности и эффективности применения гипотензивных препаратов других классов с учетом основных патогенетических механизмов формирования гемодинамических изменений у данных больных. Кроме того, актуальной является проблема анализа эффективности антигипертензивной терапии при гипотиреозе в зависимости от состояния компенсации функции ЩЖ.

Одним из обоснований применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) при АГ у больных гипотиреозом является их способность эффективно воздействовать на динамику показателей диастолического АД, подтвержденная в ранее проведенных исследованиях [12–13] на основе данных, полученных методом суточного мониторирования АД (СМАД). При этом, согласно указаниям литературы относительно эффективности ингибиторов АПФ, не прослеживается четкая зависимость от уровня активности ренина плазмы крови, что свидетельствует об их способности влиять на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на разных уровнях [14–15].

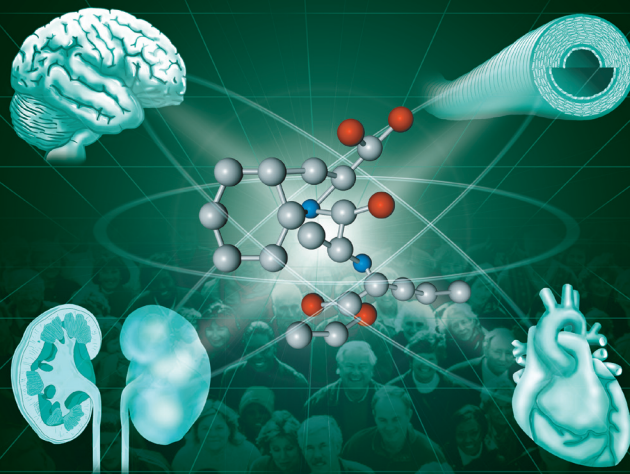
Ингибиторы АПФ на сегодняшний день являются одной из наиболее широко применяющихся фармакологических групп препаратов при АГ. Однако при выборе конкретного препарата для применения у больного с АГ специалисты руководствуются доказательной базой антигипертензивной эффективности и безопасности фармакологического профиля лекарственного средства. Неудивительно, что с учетом соответствия данным критериям достаточно часто специалисты отдают предпочтение препарату престариуму (Периндоприл, Сервьё, Франция). Опыт применения данного препарата у больных с АГ в Российской Федерации в настоящее время составляет более десяти лет.

Результаты более ранних собственных исследований свидетельствуют, что его антигипертензивная эффективность у больных АГ при гипотиреозе в фазе декомпенсации в форме монотерапии и в составе антигипертензивных комбинаций при проспективном наблюдении достигала 95,5%.

Кратко основные фармакологические эффекты данного препарата можно суммировать следующим образом. Престариум вызывает мощное ингибирование АПФ в организме человека как на системном, так и на тканевом уровнях; обладает выраженными кардиоваскулярными свойствами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и регресс ремоделирования артерий резистивного типа, при этом восстанавливает структуру мелких резистивных артерий независимо от снижения уровня АД. Тканевая специфичность препарата обуславливает его способность эффективно корригировать эндотелиальную дисфункцию. Доказано сродство престариума к тканевому АПФ, способность проникновения в стенку сосудов как при кратковременном, так и при длительном пероральном применении, дозозависимый эффект и выраженное ингибирование эндотелиального АПФ и АПФ, содержащегося в адвентиции стенки сосуда. Поэтому применение престариума обеспечивает эффективное ингибирование как циркулирующего сывороточного ангиотензина II, так и его локальной формы в стенке сосуда [16]. Актуальность данного свойства препарата у больных АГ при гипотиреозе обусловлена изменением эластических свойств сосудистой стенки вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

Влияние престариума на процессы ремоделирования сосудов подтверждено результатами ряда исследований. Престариум восстанавливает структуру мелких резистивных артерий независимо от снижения уровня

Оцените новые возможности для ваших пациентов в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений



ПРЕСТАРИУМ®

ПЕРИНДОПРИЛ 1 раз в день

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Профилактика повторного инсульта
- Сердечная недостаточность

Новое показание: стабильная ИБС

- Эффективный контроль АД в течение дня при однократном приеме
- Защита органов-мишеней
- Улучшение прогноза у больных ИБС
- Отличная переносимость и безопасность терапии
- Удобный режим дозирования: 4-8 мг 1 раз в день

Регистрационный номер ПН 015645/01 от 05.08.2005



Москва, 115054, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.

АД. В дозе 4–8 мг/сут. он нормализует соотношение средней оболочки и просвета артерии путем прямого устранения структурных изменений стенки артерии [17–18].

Престариум также улучшает податливость крупных артерий. У пациентов с АГ престариум в обычных терапевтических дозах, благодаря его накоплению в адвентиции сосудов, предупреждает их фиброз и гипертрофию мышечного слоя и значительно улучшает эластичность артерий [19–20].

В международном многоцентровом исследовании Complior 1703 пациента получали престариум в дозе 4–8 мг/сут. в течение 6 месяцев в форме монотерапии или, при необходимости дополнительного контроля АД, в комбинации с индапамидом. В данном исследовании измеряли скорость пульсовой волны на участке от шейной до бедренной артерии, а также индекс растяжимости стенки артерии при помощи устройства Complior до лечения и через 2 и 6 месяцев после лечения и сравнивали эти показатели с контролем. Шестимесячное лечение престариумом дало возможность достоверно уменьшить скорость пульсовой волны, а также значительно снизить уровень АД. Полученное улучшение показателей скорости распространения пульсовой волны свидетельствовало об увеличении эластичности сосудов [21].

Таким образом, весь спектр фармакологических эффектов престариума, а также эффективность его применения у больных АГ и гипотиреозом в фазе декомпенсации позволяют обсуждать его назначение у больных АГ и гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации в качестве антигипертензивного средства для длительного применения.

Целесообразность и эффективность данного назначения проанализирована в исследовании у больных гипотиреозом и АГ.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 60 больных первичным гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации: 9 (15 %) мужчин и 51 (85%) женщина в возрасте от 55-ти до 79-ти лет. Причинами гипотиреоза являлись: аутоиммунный тиреоидит у 38 (63,3%), послеоперационный гипотиреоз у 18-ти (30%), другие причины (узловые заболевания ЩЖ) у 4 (6,7%) пациентов.

При анализе анамнестических данных выявлено, что длительность гормонально-заместительной терапии (ГЗТ) препаратами L-тироксина составила $9,74 \pm 2,1$ лет, средняя доза L-тироксина $75,9 \pm 10,9$ мкг/сут.; средняя продолжительность фазы медикаментозной субкомпенсации — $0,8 \pm 0,2$ лет. При уточнении генеза АГ выявлено, что у 15 (25%) пациентов клинические проявления нарушения функции ЩЖ предшествовали появлению АГ, у 45-ти (75%) повышение АД предшествовало или совпало по времени с появлением симптомов гипотиреоза. Длительность повышения АД $14,5 \pm 1,7$ лет.

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное исследование, включавшее общее клиническое обследование, клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови, определение уровня тиреоидных гормонов крови. Оценка эффективности антигипертензивной терапии проводилась с использованием данных СМАД. Обследование проводилось при

поступлении в стационар и на протяжении стационарного лечения (14–21 день), на амбулаторном этапе не реже 1 раза в месяц до достижения компенсации тиреоидной функции.

Клиническое обследование включало: анализ жалоб больного, сбор анамнеза жизни и заболевания, первичность появления АГ или нарушения функции ЩЖ, ранее проводившаяся гипотензивная терапия и ее эффективность, наличие сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе (острого инфаркта миокарда (ОИМ), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)). Уровень тиреоидных гормонов определяли количественным радиоиммунным методом. За норму принимали: трийодтиронин общий (о.Т3) — $0,9–2,5$ нмоль/л; тироксин общий (о.Т4) — $70–142$ нмоль/л; тироксин свободный (св.Т4) — $8–23$ пмоль/л; тиреотропный гормон (ТТГ) — $0,3–4,0$ мМЕ/мл; антитела к тиреоглобулину (АТТГ) — $0–60$ МЕ/мл.

СМАД проводилось на мониторе “Tonoport IV” (Hellege) в автоматическом режиме с интервалом в 15 минут в дневное время (6 ч. – 22 ч.) и 30 минут в ночное (с 22 ч. и до 6 ч. утра) в течение 26-ти часов исходно, на 3–4 день пребывания в стационаре, на фоне приема L-тироксина до коррекции доз с исключением гипотензивных препаратов; на фоне лечения пере выпиской из стационара; на амбулаторном этапе не реже 1 раза в месяц до достижения компенсации тиреоидной функции и нормализации уровня АД.

В качестве ГЗТ использовали препараты L-тироксина под контролем уровня тиреоидных гормонов крови в процессе лечения.

При выборе основных групп гипотензивных препаратов учитывались основные патогенетические механизмы повышения АД при гипотиреозе: увеличение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и снижение сердечного выброса [22–24], с учетом которых в составе антигипертензивных комбинаций использовали ингибитор АПФ — престариум, пролонгированные антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда.

С целью коррекции стимулирующего действия L-тироксина на сердечно-сосудистую систему в ряде случаев в составе антигипертензивных комбинаций использовали пролонгированные кардиоселективные бета-адреноблокаторы (ББ). В ряде случаев для потенцирования антигипертензивного эффекта к терапии добавлялся индапамид (Арифон ретард, Сервье, таблетки 1,5 мг, №30) в дозе 1,5 мг/сут.

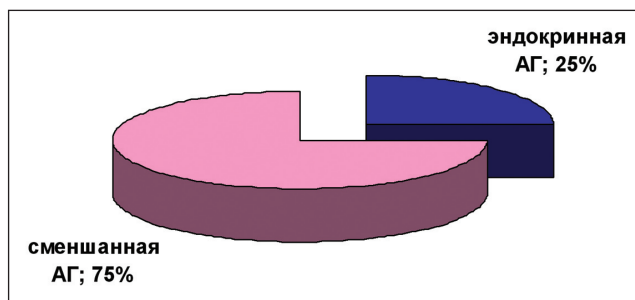
Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методом Стьюдента и корреляционного анализа Пирсона

Результаты исследования и обсуждение

На начальном этапе обследования пациентов проводился анализ структуры АГ.

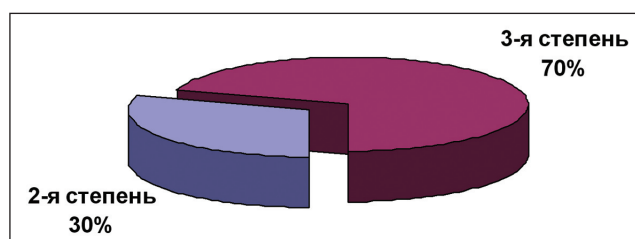
У больных гипотиреозом на основании данных медицинской документации, анамнеза заболевания, характерных изменений СМАД были выделены две формы АГ: вследствие гипотиреоза (эндокринного генеза) у 15 пациентов (25%) и АГ при наличии в анамнезе гипертонической болезни (смешанного генеза) у 45 пациентов (75%) (рис. 1).

Рисунок 1. Анализ этиологии АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации.



В фазе медикаментозной субкомпенсации АГ 2-й степени выявлялась у 18 (30%) пациентов с гипотиреозом, 3-я степень АГ — у 42 (70%) пациентов (рис. 2).

Рисунок 2. Анализ степени АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации.



Примечание: АГ - артериальная гипертензия

При АГ 2-й степени средняя длительность АГ составила $12,71 \pm 1,72$ лет, средняя продолжительность ГЗТ — $11,8 \pm 1,7$ лет, средняя доза L-тироксина — $86,96 \pm 10,05$ мкг/сут., средняя концентрация ТТГ крови — $9,02 \pm 0,55$ мМЕ/мл.

При АГ 3-й степени средняя длительность АГ составила $16,2 \pm 1,56$ лет, продолжительность ГЗТ — $7,65 \pm 2,4$ лет, средняя доза L-тироксина — $65,0 \pm 5,31$ мкг/сут., средний уровень ТТГ крови — $10,8 \pm 1,2$ мМЕ/мл. Сравнительный анализ выявил, что лица с АГ 2-й степени по сравнению с пациентами с АГ 3-й степени достоверно дольше получали ГЗТ препаратами L-тироксина ($p < 0,05$), и у них достоверно выше была доза L-тироксина ($p < 0,02$). При АГ 3-й степени наблюдался достоверно более длительный анамнез АГ ($p < 0,02$). При этом выявлялись средняя отрицательная корреляция между степенью АГ и длительностью ГЗТ ($r = -0,46$, $p < 0,02$), степенью АГ и дозой L-тироксина ($r = -0,45$, $p < 0,02$), средняя положительная корреляция между степенью АГ и концентрацией ТТГ крови ($r = 0,55$, $p < 0,02$).

Подводя итог полученным данным, можно сделать вывод, что в фазе медикаментозной субкомпенсации гипотиреоза преобладает 3-я степень АГ. На степень повышения АД влияют доза и продолжительность ГЗТ, а также длительность АГ.

Анализ эффективности антигипертензивной терапии по результатам 6-месячного лечения, включая стационарный и амбулаторный этапы, выявил следующую эффективность антигипертензивных комбинаций.

При АГ 2-й степени у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации частота назначения престариума в форме монотерапии и в составе антигипертензивных комбинаций составила: престариум — 33,4%, комбинация престариума с пролонгированными АК

— 27,7%, комбинация престариума и ББ — 22,4%. Таким образом, применение престариума было эффективно у 83,5% больных с АГ 2-й степени при гипотиреозе.

При АГ 3-й степени у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации частота назначения престариума в составе антигипертензивных комбинаций для коррекции уровня АД была следующей: престариум и пролонгированные АК — 38,1%, престариум и ББ — 14,2%, комбинация престариума и АК с добавлением диуретика — 14,2%; комбинация престариума с АК и ББ — 19,2%. Таким образом, применение престариума было эффективно у 85,7% больных с АГ 3-й степени при гипотиреозе.

На фоне компенсации тиреоидной функции и приема гипотензивных препаратов наблюдалась заметная положительная динамика показателей суточного профиля АД по данным СМАД. У больных с АГ 2-й степени достоверно уменьшился индекс времени (ИВ) гипертензии систолического и диастолического АД в дневное время, наблюдалась тенденция к снижению ИВ систолического АД ночью. Диастолическое АД в утренние часы характеризовалось меньшей величиной и скоростью повышения. Уменьшилась среднесуточная и среднедневная вариабельность систолического и диастолического АД.

При достижении фазы медикаментозной компенсации тиреоидной функции на фоне ГЗТ препаратами L-тироксина потребность в продолжении антигипертензивной терапии с коррекцией доз препаратов оставалась у всех пациентов гипотиреозом вследствие сохраняющейся нестабильности уровня АД с повышением до АГ 1-й степени. Анализ данных СМАД проводился у больных гипотиреозом, достигших компенсации (в среднем через $3,18 \pm 0,15$ месяца) тиреоидной функции, и АГ 2 и 3 степени на фоне приема ГЗТ и гипотензивных препаратов.

В фазе медикаментозной субкомпенсации гипотиреоза дозы престариума составляла 6–8 мг/сут. При достижении фазы медикаментозной компенсации гипотиреоза доза гипотензивных препаратов была снижена.

На сроки нормализации АД при гипотиреозе влияли возраст больных ($r = 0,49$, $p < 0,001$), степень АГ ($r = 0,45$, $p < 0,01$) и сроки компенсации тиреоидной функции ($r = 0,79$, $p < 0,001$).

Полученные данные расширяют круг используемых гипотензивных препаратов, свидетельствуют об эффективности ингибиторов АПФ (и, в частности, престариума), а не только АК у больных гипотиреозом.

Вместе с тем, результаты нашего исследования продемонстрировали, что даже при достижении медикаментозной компенсации гипотиреоза при приеме L-тироксина остаются пациенты, которым необходимо, помимо коррекции тиреоидной функции, проводить гипотензивную терапию. Отсутствие 100% регрессии АГ на фоне восстановления эутиреоза указывает на развитие стойких расстройств регуляции АД при гипотиреозе у пожилых пациентов, требующих постоянного контроля уровня АД и приема гипотензивных препаратов.

Выводы

1. АГ у больных гипотиреозом в фазе медикаментозной субкомпенсации достигает 2-й и 3-й степени с преобладанием 3-й степени (70%).

2 Степень АГ при гипотиреозе в фазе медикаментозной субкомпенсации отрицательно коррелирует с длительностью ГЗТ и дозой L-тироксина, но достоверно положительно коррелирует с длительностью АГ и уровнем ТТГ крови.

3. Эффективность пролонгированных ингибиторов АПФ (Престариум) при АГ у больных гипотиреозом в зависимости от степени АГ достигает 85,7%.

4. Сроки нормализации уровня АД при гипотиреозе удлиняются с увеличением возраста больных, сроков компенсации тиреоидной функции и степени АГ.

Литература

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. М.:РКИ Северо пресс 2002:216с.
2. Хэйра Дж.С., Франклин Дж.А. Заболевания щитовидной железы у пожилых людей. Лечащий врач 1999:10.
3. Шустов С.Б., Яковлев В.А., Баранов В.Л. Артериальные гипертензии. СПб: "Специальная литература" 1997:320.
4. Saito I, Ito K, Saruta T. Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension* 1983;5(1):112–5.
5. Tielens E, Visser TJ, Hennemann G, Berghout A. Cardiovascular effects of hypothyroidism *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:703–6.
6. Endo T, Komita I, Tsukui T. Re-evaluation of a possible high incidence of hypertension in hypothyroid patients. *Am Heart J* 1979;98:684–688.
7. Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension* 1988;11(1):78–83.
8. Зелинская Н.Б. Артериальная гипертензия при гипотиреозе. *Український медичний часопис* 2002;6:114–116.
9. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Анализ степени тяжести артериальной гипертензии и состояния липидного спектра крови при тиреотоксикозе и гипотиреозе. *РКЖ* 2003;4:27–33.
10. Dernellis J, Panaretou M. Effects of Thyroid Replacement Therapy on Arterial Blood Pressure in Patients With Hypertension and Hypothyroidism *Am Heart J* 2002;4:718–724.
11. Селиванова Г.Б. Особенности патогенеза, течения и фармакотерапии артериальной гипертензии при гипотиреозе и тиреотоксикозе. Дисс. д.м.н. М. 2005:254С.
12. Борисенко А.П., Селиванова Г.Б. Влияние престариума на суточный профиль артериального давления при артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал* 2000;3:21–23.
13. Чазова И.Е. Применение ингибиторов АПФ в лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал* 2000;8(15–16):610–613.
14. Кудрин В.С., Мирошниченко И.И., Раевский К.С. Различия в механизмах ауторецепторной регуляции биосинтеза и высвобождения дофамина в подкорковых структурах мозга крыс. *Нейрохимия* 1988;7(1):3–8.
15. Лукьянова Е.А. Медицинская статистика. М.:РУДН 2003.
16. Bailes BK. Hypothyroidism in elderly patients. *AORN J* 1999; 69:1026–1030.
17. Zhuo JL, Froomes P, Casley D et al. Perindopril chronically inhibits angiotensin-converting enzyme in both the endothelium and adventitia of the internal mammary artery in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 96:174–182.
18. Sihm MI, Schroeder AP, Aalkjaer C et al. Regression of media-to-lumen ratio of human subcutaneous arteries and left ventricular hypertrophy during treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen in hypertensive patients. *Am J Cardiology* 1995;76:38–40.
19. Thybo NK, Stephen N, Cooper A et al. Effect of hypertensive therapy on small arteries of patients with previously un-treated essential hypertension. *Hypertension* 1995;25:474–481.
20. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988;78: 941–950.
21. Kool MJ, Lustermaans FA, Breed JG et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride + hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertension* 1995;13:839–848.
22. Asmar R, Topouchian J, Crisan O et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in large population. The Compilor study. *Eur Heart J* 2000;21 (Suppl.):2366.
23. Левина Л.И. Сердце при эндокринных заболеваниях. *Л.:Медицина* 1989:112–136.
24. Toft AD, Boon NA. Thyroid disease and the heart. *Heart* 2000;84:455–460.
25. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinol* 2004;29(3):139–50.