

На правах рукописи

Михеева Ольга Михайловна

**Особенности лечения больных артериальной
гипертонией при хронических заболеваниях печени и
верхних отделов пищеварительного тракта
 β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

14.00.05 внутренние болезни

14.00.25 фармакология, клиническая фармакология

Москва – 2008

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор Лазебник Л. Б.

доктор медицинских наук профессор Кузнецов О. О.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Чернин В. В.

доктор медицинских наук, профессор Небиеридзе Д. В.

доктор медицинских наук, профессор Морозова Т. Е.

Ведущая организация Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита состоится в 13 часов 06.06.2008 г. на заседании диссертационного совета Д-850.002.01 Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

г. Москва 111123 ш. Энтузиастов д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии

Автореферат разослан 06. 05. 2008 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

Комиссаренко И. А.

Общая характеристика работы

Актуальность исследуемой проблемы

Распространенность АГ в России достигает 40 % у мужчин и 50 % у женщин (Чазов Е. И. 1999, Гогин Е. Е. 2002, Беленков Ю. Н. 2005, Оганов Р. Г. 2007). У 83,3% больных АГ сочетается с заболеваниями органов пищеварения, в том числе у 30% с патологией печени (Лазебник Л. Б. 2004).

Данная работа является частью исследований, проводимых кафедрой геронтологии и гериатрии РГМСУ и ЦНИИГ по изучению клинических особенностей полиморбидности (сочетаний одновременно протекающих нескольких заболеваний) и ее рациональной терапии, в частности, многоцелевой монотерапии, основанной на принципе использования системных эффектов одного препарата (Лазебник Л. Б. 2004).

Несмотря на высказываемые в последнее время возражения, ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы, обладающие органопротективными действиями, остаются наиболее часто назначаемыми препаратами в повседневной практике (Комиссаренко И.А., 2004).

Однако рекомендуемые для лечения АГ стандарты и программы лечения далеко не всегда учитывают состояние органов пищеварения, хотя метаболизм многих лекарственных средств начинается и осуществляется именно там.

В литературе мы не встретили описаний клинических вариантов сочетаний АГ и ЯБ, а также четких рекомендаций по их дифференцированной фармакотерапии.

Начальный этап действия некоторых гипотензивных препаратов на уровне всасывания, интенсивность которого в значительной мере определяется состоянием желудочной секреции и моторики, представляется практически не изученным.

Роль печени в процессе лекарственного метаболизма более известна. Так Ю. Б. Белоусов (2000) и Г. И. Сторожаков (2002) рекомендуют больным с заболеваниями печени дифференцировано назначать ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы.

Известно, что ингибиторы АПФ подразделяют на фармакологические подгруппы - не подвергающиеся печеночному метаболизму активные лекарства (например лизиноприл) и метаболизирующиеся в печени в активные метаболиты неактивные пролекарства (например эналаприл – эналаприлат).

Мы предположили, что при заболеваниях печени у больных АГ пролекарства из группы ингибиторов АПФ в рекомендуемых дозах не могут оказывать достаточного гипотензивного эффекта и для достижения целевого уровня АД требуется увеличение разовых и суточных доз препарата.

В свою очередь, β -адреноблокаторы разделяются на подвергающиеся печеночному метаболизму жирорастворимые (например метопролол), и не подвергающиеся печеночному метаболизму водорастворимые (например атенолол) препараты.

Соответственно, у больных с хроническими заболеваниями печени жирорастворимые β -адреноблокаторы могут кумулироваться, вызывая нежелательные эффекты, тогда как концентрация водорастворимых препаратов у больных без гепаторенального синдрома остается близка к стандартной.

Эти соображения обусловили выбор включенных в исследование гипотензивных препаратов для лечения АГ у больных с патологией органов пищеварения.

С целью унификации лечебного процесса у больных АГ с ЦП нам представлялось интересным выявить системные эффекты изучаемых препаратов, в том числе синхронного снижения повышенного периферического АД и давления в портальной вене.

Представлялось интересным также изучить возможность рационального использования некоторых гипотензивных препаратов у больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

Так исследованиями Н. И. Белостоцкого (ЦНИИГ, 2002) было показано, что ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы в эксперименте защищают СОЖ от искусственно вызванного повреждения.

β -адреноблокаторы, применяемые для лечения АГ больных с патологией гастродуоденальной зоны, могут влиять на моторно-эвакуаторную функцию желудка.

Т.о., суть решаемой нами научной проблемы состоит в том, чтобы предложить патогенетически обоснованные схемы лечения АГ больных с заболеваниями органов пищеварения, одновременно улучшающие нарушенные функции этих органов.

Положения, выносимые на защиту

1. Выделены два клинических варианта сочетанного течения АГ и ЯБ:
 - первый вариант, когда у больных гипертензивный анамнез преобладает над язвенным, характеризуется значимыми изменениями гемодинамики с повышением ОПСС, ММЛЖ, скоростей кровотока и индекса резистентности сосудов брюшной полости, увеличением концентрации ХС, ХС-ЛПНП, ТГ и преимущественной локализацией язв в желудке.
 - второй вариант, когда у больных язвенный анамнез преобладает над гипертензивным, характеризуется повышением ОПСС, скоростей кровотока и индекса резистентности сосудов брюшной полости, концентрации ХС, ЛПНП и преимущественной локализацией язв в 12-перстной кишке.
2. Назначение ингибиторов АПФ (лизиноприл и эналаприл) и β -адреноблокаторов (атенолол и метопролол) больным АГ на фоне заболеваний ЖКТ должно быть дифференцированным.
3. β -адреноблокаторы, обладающие прокинетической способностью, показаны для лечения АГ больных с дуодено-гастральным рефлюксом.
4. Не метаболизирующийся гидрофильный лизиноприл обладает более выраженным гипотензивным эффектом по отношению к

метаболизирующемуся в печени эналаприлу и является средством выбора для коррекции повышенного АД у больных ЦП.

5. Как не метаболизирующийся гидрофильный атенолол, так и метаболизирующийся в печени липофильный метопролол показывают сопоставимые гипотензивные эффекты у больных АГ на фоне ЦП. Однако лечение метопрололом требует большей осторожности ввиду быстроразвивающейся брадикардии.
6. У больных АГ с ЦП ингибиторы АПФ (лизиноприл и эналаприл) и β -адреноблокаторы (атенолол и метопролол) одновременно с системным гипотензивным действием снижают исходно повышенное давление в портальной системе.
7. β -адреноблокаторы (атенолол и метопролол) в большей степени, чем ингибиторы АПФ (эналаприл), приводят к уменьшению площади язвенного дефекта и ускорению заживлению острой сосудистой язвы Okabe у экспериментальных животных.

Цель исследования

Основываясь на фармакокинетических и фармакодинамических особенностях ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов оптимизировать лечение больных АГ, протекающей на фоне хронических заболеваний печени и верхних отделов ЖКТ.

Задачи исследования

1. Выявить клинические особенности и варианты сочетания АГ и ЯБ в зависимости от анамнеза заболеваний.
2. Изучить влияние атенолола на кислотообразующую и моторно-эвакуаторную функции желудка у больных эрозивным гастритом с ДГР или ЯБ 12-перстной кишки на фоне АГ (по данным 2-х часовой рН-метрии).
3. Выявить особенности гипотензивной эффективности ингибиторов АПФ (лизиноприла и эналаприла) и β -адреноблокаторов (атенолола и метопролола) при лечении больных АГ на фоне различных заболеваний органов пищеварения (по данным СМАД).
4. Обосновать выявленные клинические эффекты ингибиторов АПФ (лизиноприла и эналаприла) и β -адреноблокаторов (атенолола и метопролола) с учетом особенностей их фармакокинетики.
5. Изучить влияние ингибиторов АПФ (лизиноприла и эналаприла) и β -адреноблокаторов (атенолола и метопролола) на повышенное давление в портальной системе у больных АГ и ЦП с ПГ.
6. Изучить особенности заживления острой сосудистой язвы Okabe у экспериментальных животных под воздействием эналаприла, атенолола и метопролола.

Научная новизна результатов исследования

Впервые систематизированы клинические представления об особенностях сочетаний АГ и ЯБ в зависимости от сроков развития заболеваний, локализации язвенного процесса и показателей центральной гемодинамики.

У больных с длительным гипертензивным анамнезом и присоединившейся ЯБ выявлена преимущественная локализация язв в желудке на фоне значимых изменений гемодинамики.

У больных с преобладанием язвенного анамнеза над гипертензивным выявлено, что язвы чаще локализуются в 12-перстной кишке, чем в желудке.

Впервые разработаны и предложены рекомендации по лечению больных АГ на фоне хронических заболеваний гастродуоденальной зоны и печени ингибиторами АПФ (лизиноприлом и эналаприлом) и β -адреноблокаторами (атенололом и метопрололом) в зависимости от особенностей их фармакокинетики и фармакодинамики.

Выявлено снижение выраженности патологического ДГР при лечении АГ атенололом больных с патологией гастродуоденальной зоны.

У экспериментальных животных доказано протективное действие ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов на язвенный дефект СОЖ, обусловленное улучшением микроциркуляции.

При лечении больных АГ на фоне ЦП ингибиторами АПФ более предпочтительным является гидрофильный лизиноприл нежели метаболизирующийся в печени эналаприл.

Гипотензивные эффекты гидрофильных и липофильных β -адреноблокаторов при лечении больных АГ на фоне ЦП сопоставимы, однако лечение метопрололом требует осторожности ввиду быстроразвивающихся эпизодов брадикардии.

Установлен эффект снижения исходно повышенного уровня давления в портальной системе при лечении ингибиторами АПФ (лизиноприлом и эналаприлом) и β -адреноблокаторами (метопрололом и атенололом) больных с АГ на фоне ЦП при наличии ПГ.

Практическая значимость работы

Разработанные рекомендации исследования заложены в клиническую практику работы отделений ЦНИИГ.

Результаты явились основой для формирования дальнейших исследований по лечению больных АГ с различной патологией органов пищеварения.

Оптимизация схем лечения больных АГ с различными заболеваниями органов пищеварения будет способствовать уменьшению сроков временной нетрудоспособности и сокращению койко-дня, что улучшит качество жизни и уменьшит вероятность осложнений.

Апробация результатов исследования состоялась на заседании Ученого совета ЦНИИГ 25 января 2008 года.

Материалы доложены и получили положительную оценку на научных форумах:

конгресс кардиологов стран СНГ «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии» (Санкт-Петербург 18 – 20 сентября 2003),

2 съезд геронтологов и гериатров России (Москва 1 – 3 октября 2003),

31 сессия ЦНИИГ (Москва 13 – 14 октября 2003),

научно-практическая конференция «Школа по артериальной гипертензии для терапевтов» (Москва 21 октября 2003),

научно-практическая конференция «Медицинская реабилитация больных и инвалидов с последствиями мозгового инсульта и профилактика повторных нарушений» (Москва 3 декабря 2003),

4, 5, 6, 7 съезды Научного Общества Гастроэнтерологов России (Москва 3 - 4 февраля 2004), (Москва 3 - 6 февраля 2005), (Москва 1 - 3 февраля 2006), (Москва 20 – 23 марта 2007),

12 Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва 18 - 22 апреля 2005),

общегородской семинар по гастроэнтерологии (Москва. 27 апреля 2005), (Москва 26 апреля 2006),

7, 8 Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург-Гастро-2005» (11- 13 мая 2005), «Санкт-Петербург-Гастро-2006» (17- 19 мая 2006),

4 московская ассамблея «Здоровье столицы» (Москва 15 – 16 декабря 2005),

11 международная научно-практическая конференция «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва 2 - 4 октября 2006),

4 конференция с международным участием «Проблемы качества жизни в здравоохранении» (Лара Турция 15 – 20 октября 2006),

1 национальный конгресс терапевтов (Москва 1 - 3 ноября 2006),

3 Всероссийская научно-практическая конференция «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертензии» (Казань 1 - 2 марта 2007),

2 конгресс (8 конференция) Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности». «Сердечная недостаточность 2007» (Москва 5 – 7 декабря 2007 г).

Публикации

Основное содержание диссертации отражено в 29 научных работах, в том числе в 8 статьях в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 194 страницах машинописного текста, включает в себя введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, пять глав с изложением собственных результатов, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающей 342 источника. Содержит 63 таблицы и рисунок.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 679 больных АГ 2 степени в сочетании с:

- ЯБ желудка и 12-перстной кишки (n=236), хроническим эрозивным гастритом с ДГР (n=43),

- стеатозом (n=120) и ЦП (n=280, из них 160 больных с признаками ПГ) алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью.

В исследование включено 354 мужчины (52,14%) и 325 женщин (47,86%). Средний возраст больных составляет 54,47±9,87 лет. Длительность АГ составляет 6,69±4,47 лет, ЯБ (по данным ЭГДС) - 9,02±4,45 лет,

хронического гастрита - $13,14 \pm 3,75$ лет, стеатоза печени - $5,22 \pm 2,43$ лет, ЦП - $5,49 \pm 2,27$ лет. По данным СМАД у больных выявлена АГ.

На основании жалоб, данных анамнеза и обследования (анализы крови, ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, УЗДГ сосудов органов брюшной полости, 2-х часовая интрагастральная рН-метрия) у больных АГ выявлены заболевания со стороны печени и верхних отделов ЖКТ.

В клинической части диссертации использовались следующие **методы исследования**:

а) Для оценки гемодинамики:

1. Суточное мониторирование АД и ЭКГ. С целью диагностики АГ и оценки эффективности гипотензивных препаратов при подборе терапии больным ($n=679$) проводится СМАД монитором АВРМ-02 фирмы Meditech (Венгрия). По данным СМАД определяли усредненные показатели систолического САД и диастолического ДАД, ВИ АД. В норме в дневные часы АД не должно превышать 140 и 90 мм Hg, в ночные часы – 120 и 80 мм Hg (Кобалава Ж. Д. 2004). ВИ – это процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за определенные временные периоды. В соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества ВИ более 30 % свидетельствует о наличии повышенного АД. Обработка данных проводилась с помощью программы АВРМBase 1,42. Эффективность терапии оценивалась через 1, 2 и 3 недели по уровню ВИ АД: хорошая - менее 30 %, неудовлетворительная - более 30 %. Запись ЭКГ с помощью прибора Meditech Cardio Tens в соответствии с программой происходит автоматически по двум каналам одновременно. Внеочередная запись начинается, если величина сегмента ST или ЧСС выходят за заданные пределы.

2. ЭХО-КГ проводилось в отделении ультразвуковой диагностики совместно с сотрудниками (Черноморская О. Д.) больным ($n=90$) с помощью многофункциональной диагностической системы Megas.

3. УЗДГ сосудов брюшной полости проводилось в отделении ультразвуковой диагностики совместно с сотрудниками (Топорков А. С) для гемодинамической оценки кровотока больным ($n=370$) с помощью серомасштабного ультразвукового аппарата Aloca. Для оценки атеросклеротического поражения сосудов брюшной полости определялись линейная и объемная скорости кровотока и индекс резистентности. Для оценки ПГ определяли ПВГД, БСАП, ПСИ, ИГ.

4. Трансабдоминальное ультрасонографическое исследование органов брюшной полости проводилось в отделении ультразвуковой диагностики совместно с сотрудниками (Орлова Ю. Н.) больным ($n=679$) по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Hitachi (Япония) с использованием датчика с частотой 3,5 МГц в В-режиме в утренние часы натощак.

б) для оценки морфологических изменений СОЖ и моторной функции желудка:

1. ЭГДС проводилась в отделении эндоскопии совместно с сотрудниками (Гончаренко Л. С., Быстровская Е. В.) больным ($n=679$) с помощью фиброгастроскопа Olympus тип Q-20 с биопсией СОЖ. Морфологическое

состояние СОЖ больных ЯБ оценивалось с помощью светооптической микроскопии гистологических препаратов СО из области язв на срезах, толщиной 6-7 микрон. Срезы, размещенные на маркированных предметных стеклах, после окраски просматривались в световом микроскопе LEITZ DM RBE LEIKA (Германия) на увеличениях от x150 до x1200.

2. 2-х часовая интрагастральная рН-метрия проводилось в отделении заболеваний желчных путей совместно с сотрудниками (Селезнева Э. Я.) больным (n=159) отечественным прибором «Гастроскан-5» для изучения кислотообразующей функции и моторно-эвакуаторных нарушений (ДГР) (Маев И. В. 2003). ДГР регистрировался в виде «зубчатой» кривой в антральном отделе, а высота ДГР оценивалась по цифрам рН в теле желудка (Селезнева Э. Я. 2001).

в) для оценки фармакокинетических особенностей препаратов исследование проводилось в отделении лекарственного метаболизма совместно с сотрудниками (Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю.). Определение концентраций эналаприлата (активного метаболита эналаприла), лизиноприла, атенолола и метопролола после их однократного приема в сыворотке крови больных (n=86) осуществлялась методом (Мирошниченко И. И. 2003) высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа «Стайер» фирмы Аквилон.

Дизайн исследования. За три дня до включения в исследование больным отменяли все препараты. После проведения СМАД больным АГ назначены гипотензивные препараты. При наличии эпизодов тахикардии (ЧСС более 90 уд. в мин.) и отсутствии эпизодов брадикардии (ЧСС менее 50 уд. в мин.) больным назначался атенолол или метопролол в дозе 50 мг в сутки. Больным АГ без тахикардии назначался эналаприл или лизиноприл в дозе 10 мг в сутки. Титрование дозировок препаратов проведено еженедельно под контролем СМАД. При недостаточной эффективности ингибиторов АПФ дозу постепенно увеличили до 20 мг, а при отсутствии гипотензивного эффекта дополнительно назначен гидрохлортиазид 25 мг утром. При недостаточной эффективности β -адреноблокаторов дозу постепенно увеличили до 100 мг. При поступлении больного в стационар и на 21 сутки проводится ЭГДС, УЗДГ сосудов брюшной полости, 2-х часовая интрагастральная рН-метрия, ЭХО-КГ и СМАД. По данным СМАД определяли усредненные АД, ВП АД, ЧСС. При проведении фармакокинетического исследования в контрольную группу включены больные ЯБ в стадии ремиссии с нормальной функцией печени. На основании полученных концентраций для каждого пациента рассчитывали AUC и MRT. Нарушение микроциркуляции в СОЖ оценивали в баллах с определением внесосудистых, сосудистых и внутрисосудистых изменений. По данным ЭХО-КГ определяли ММЛЖ, ОПСС, ФВ. По данным УЗДГ оценивали скорости кровотока, индекс резистентности, ПВГД, БСАП, ПСИ, ИГ. Лечение ЯБ и эрозивного гастрита проводилось ингибиторами протонной помпы (омепразол по 20 мг 2 раза в сутки) в течение 3 недель с последующим понижением дозы и отмены препарата в амбулаторных

условиях. При эрозивных гастритах с синдромом диспепсии дискинетического типа применяли прокинетики (домперидон 10 мг 3 раза в сутки за 15 минут до еды в течении 3 недель). Лечение ЦП проводили гепатопротекторами («эссенциальные» фосфолипиды по 2 капсуле 3 раза в день), при наличии признаков ПГ к лечению добавляли калийсберегающие диуретики (спиронолактон по 25 мг 2 раза в сутки).

Диссертационное исследование разделено на 6 фрагментов.

1. В первом фрагменте работы дается анализ особенностям морфологических изменений СОЖ и гемодинамических показателей (по данным ЭХО-КГ и УЗДГ) у 90 больных с двумя клиническими вариантами сочетанного течения АГ и ЯБ.

У 45 больных первого варианта сочетанного течения АГ и ЯБ (1 группа) гипертензивный анамнез (18,22±4,79 лет) преобладает над язвенным анамнезом (5,31±2,33 лет).

При втором варианте у 45 больных (2 группа) язвенный анамнез (19,47±3,93 лет) преобладает над гипертензивным анамнезом (7,42±2,58 лет) (таблица №1).

Таблица 1

Распределение больных с различными вариантами сочетанного течения АГ и ЯБ

количество больных	возраст (лет)	длительность АГ (лет)	длительность ЯБ (лет)
1 группа n=45	67,24±5,72	18,22±4,79	5,31±2,33
2 группа n=45	69,44±6,77	7,42±2,58	19,47±3,93

Локализация ulcerозного процесса в желудке встречалась достоверно чаще в 1 группе (у 30 больных с длительным анамнезом АГ из 45, что составило 66,7%), реже во 2 группе - у 12 больных (26,7%) (таблица №2).

Таблица 2

Характеристика больных с различными вариантами сочетанного течения АГ и ЯБ

количество больных	ЯЖ (%)	язва 12-перстной кишки (%)
1 группа n=45	30 (66,7 %)	15 (33,3 %)
2 группа n=45	12 (26,7 %) **	33 (73,3 %) **

**p<0,001 между 1 и 2 группами

Язву 12-перстной кишки реже выявляли у больных 1 группы (33,3%), чем у больных с длительным язвенным анамнезом 2 группы (73,3%).

2. Во втором фрагменте работы изучено влияние атенолола на кислотообразующую и моторно-эвакуаторную функции желудка у 69 больных АГ с различными хроническими заболеваниями гастродуоденальной области. По данным ЭГДС и рН-метрии у 43 больных (I группа) выявлен хронический эрозивный гастрит с ДГР, у 26 больных (II группа) диагностирована ЯБ 12-перстной кишки.

3. В третьем фрагменте работы изучены особенности гипотензивной эффективности ингибиторов АПФ у 180 больных АГ в сочетании со стеатозом (1 группа), ЦП (2 группа) и ЯБ в стадии ремиссии (контрольная - 3 группа) по данным СМАД и фармакокинетики.

В каждой группе больные разделены на две подгруппы, в зависимости от назначаемых ингибиторов АПФ (эналаприл или лизиноприл по 10 мг), сопоставимые по возрасту и массе тела (таблица № 3).

Таблица 3

Распределение больных АГ по группам в зависимости от сопутствующей патологии

количество больных с различной сопутствующей патологией	возраст (лет)	масса тела (кг)
больные, принимающие эналаприл		
1 группа n=30	50,33±10,71	71,53±6,29
2 группа n=30	52,17±10,07	69,77±8,27
3 группа n=30	49,97±9,57	71,93±6,51
больные, принимающие лизиноприл		
1 группа n=30	51,53±9,57	70,93±7,72
2 группа n=30	50,33±10,33	73,33±7,58
3 группа n=30	51,83±10,32	69,03±9,00

4. В четвертом фрагменте работы изучены особенности гипотензивной эффективности β -адреноблокаторов у 180 больных АГ в сочетании со стеатозом (1 группа), ЦП (2 группа) и ЯБ в стадии ремиссии (контрольная - 3 группа) по данным СМАД и фармакокинетики (таблица № 4). 60 больных в каждой группе были разделены на две подгруппы в зависимости от назначаемых препаратов (атенолол или метопролол по 50 мг), сопоставимые по возрасту и массе тела.

Таблица 4

Распределение больных АГ по группам в зависимости от сопутствующей патологии

количество больных с различной сопутствующей патологией	возраст (лет)	масса тела (кг)
больные, принимающие атенолол		
1 группа n=30	51,63±4,63	68,83±7,92
2 группа n=30	50,27±5,07	67,73±5,85
3 группа n=30	51,27±4,29	66,73±6,12
больные, принимающие метопролол		
1 группа n=30	50,27±4,85	67,17±9,73
2 группа n=30	50,73±4,46	63,13±7,11
3 группа n=30	49,03±4,54	64,33±8,11

5. В пятом фрагменте работы исследованы особенности системных гипотензивных эффектов при лечении ПГ β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ у 160 больных АГ с ЦП алкогольной этиологии класса А по Чайлд-Пью (3,38±1,73 баллов) по данным УЗДГ и СМАД. У всех обследованных больных по данным ЭГДС выявлено ВРВП 1 ст.

Таблица 5

Распределение больных АГ и ЦП с ПГ по группам в зависимости от принимаемых препаратов

препараты	(количество больных)	возраст (лет)
лизиноприл	n=38	52,37±8,49
эналаприл	n=38	50,58±9,02
атенолол	n=42	52,64±10,36
метопролол	n=42	51,98±9,86

В зависимости от гипотензивной терапии (лизиноприл или эналаприл) больные АГ (n=76) были разделены на 2 группы по 38 пациентов в каждой (таблица №5). Больные АГ с наличием эпизодов тахикардии по данным СМАД (n=84) также были разделены на 2 группы по 42 пациента в каждой, которым проводилось лечение β -адреноблокаторами (атенолол и метопролол). Все пациенты были сопоставимы по возрасту.

6. В экспериментальном фрагменте работы изучено влияния β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на микроциркуляцию по состоянию кровотока в СОЖ экспериментальных животных. Исследование проводилось в лабораториях экспериментальной фармакологии и патоморфологии совместно с сотрудниками (Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г.) с использованием белых крыс (n=80) (самцы) с массой тела 250-350 гр. Морфологические изменения СОЖ экспериментальных крыс изучены в световом микроскопе LEITZ DM RBE LEIKA (Германия).

Для статистической обработки данных использовалась программа «Статистика». Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения по выборке. Вероятность соответствует t-тесту Стьюдента. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Собственные результаты

1. В первой части исследования проводился анализ особенностей морфологических изменений СОЖ и гемодинамических показателей у больных с двумя клиническими вариантами сочетанного течения АГ и ЯБ.

Морфологическая оценка состояния СОЖ свидетельствует о том, что у больных ЯБ желудка, независимо от длительности АГ, выявлены нарушения в системе микроциркуляции СОЖ, которые характеризовались склеротическим поражением артериол и их облитерацией при нерезко выраженной воспалительной реакции. Микроциркуляторные изменения характеризовались стазом в венах и капиллярах, сужением артериол, расширением и полнокровием венул, нарушением артериоловеноулярного соотношения.

Так как одной из причин язвообразования в СОЖ является нарушение кровоснабжения, поэтому мы оценивали показатели ЭХО-КГ у пациентов АГ с ЯБ (таблица №6).

Таблица 6
Показатели центральной гемодинамики у больных АГ в сочетании с ЯБ

показатели ЭХО-КГ	1 группа (n=45)	2 группа (n=45)	p между 1 и 2 группами
ММЛЖ г	236,5±19,7	168,6±17,4	p<0,001
ОПСС дин/см/сек-5	1887,56±68,34	1811,02±90,56	p<0,001
ФВ %	53,98±3,82	57,02±3,74	p<0,001

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, чем длительнее анамнез АГ (1 группа), тем более выражены гемодинамические показатели по сравнению с группой больных, у которых АГ возникла недавно (2 группа).

Эти изменения характеризуются увеличением ММЛЖ ($236,5 \pm 19,7$ г), ОПСС ($1887,56 \pm 68,34$ дин/см/сек-5) и незначительным снижением ФВ ($53,98 \pm 3,82\%$). У больных, когда язвенный анамнез преобладает над гипертензивным анамнезом, выявлено незначительное повышение ОПСС ($1811,02 \pm 90,56$ дин/см/сек-5) при нормальных показателях ММЛЖ и ФВ.

По данным УЗДГ (таблицы №7) выявлены значимые изменения гемодинамики в сосудах брюшной полости у пациентов с первым вариантом сочетанного течения АГ и ЯБ (1 группа), когда гипертензивный анамнез преобладает над язвенным анамнезом. Эти изменения характеризовались достоверным повышением скоростей кровотока и индекса резистентности в сравнении с группой больных, у которых АГ возникла недавно.

Таблица 7

Показатели кровотока по данным УЗДГ в группах больных с АГ и ЯБ

группы	средняя линейная скорость кровотока (ЛСК), см/сек	объемная скорость кровотока (ОСК), мл/мин	индекс резистентности RI
Чревной ствол			
1 группа	$89,64 \pm 4,64$	$2129,47 \pm 107,70$	$0,75 \pm 0,06$
2 группа	$84,64 \pm 1,54^{**}$	$2053,89 \pm 103,82^{**}$	$0,69 \pm 0,06^{**}$
Общая печеночная артерия			
1 группа	$63,57 \pm 1,13$	$847,96 \pm 16,96$	$0,80 \pm 0,06$
2 группа	$61,97 \pm 1,85^{**}$	$833,13 \pm 17,91^{**}$	$0,75 \pm 0,08^{**}$
Верхняя брыжеечная артерия			
1 группа	$52,88 \pm 2,72$	$1735,96 \pm 118,44$	$0,88 \pm 0,06$
2 группа	$50,38 \pm 3,28^{**}$	$1624,22 \pm 121,59^{**}$	$0,83 \pm 0,07^{**}$
Селезеночная артерия			
1 группа	$58,01 \pm 1,50$	$1083,22 \pm 187,75$	$0,78 \pm 0,08$
2 группа	$60,11 \pm 1,68^{**}$	$979,44 \pm 82,41^{**}$	$0,70 \pm 0,09^{**}$

** $p < 0,001$ между 1 и 2 группами

При изучении липидного спектра плазмы крови (таблица №8) у больных первого варианта сочетанного течения АГ и ЯБ обнаружена статистически значимая дислипидемия за счет увеличения концентрации ХС, ХС-ЛПНП и ТГ.

Таблица 8

Показатели липидного спектра в различных группах больных с АГ

	количество больных	ХС ммоль/л	ХС-ЛПНП моль/л	ТГ ммоль/л
1 группа	45	$6,56 \pm 0,42$	$4,78 \pm 0,31$	$1,83 \pm 0,24$
2 группа	45	$5,73 \pm 0,39^{**}$	$4,54 \pm 0,34^{**}$	$1,62 \pm 0,2^{**}$

Таким образом, наиболее значимые показатели центральной гемодинамики (ОПСС, ММЛЖ, скорости кровотока и RI) выявлены у больных первого варианта сочетанного течения АГ и ЯБ, когда гипертензивный анамнез преобладает над язвенным анамнезом, что может являться причиной нарушения микроциркуляции СОЖ и подтверждается частотой выявляемости язв желудка в данной группе.

2. Во второй части работы изучено влияние атенолола на кислотообразующую и моторно-эвакуаторную функции желудка у больных АГ.

С помощью pH-метрии исследована секреция в теле и антруме желудка натощак и через 3 часа после приема больными атенолола. В зависимости от уровня pH тела желудка в базальных условиях больные с хроническим эрозивным гастритом разделены на две подгруппы: в 1А подгруппе pH составил $3,00 \pm 0,37$ (гипоцидность), в 1Б подгруппе - $6,31 \pm 0,15$ (анацидность) (таблица №9).

Таблица 9

Показатели pH-метрии желудка у больных АГ и хроническим эрозивным гастритом до лечения и через 3 часа после приема атенолола 50 мг

группы больных	уровень pH тела желудка		p	уровень pH антрума желудка		p
	до лечения	через 3 часа после приема		до лечения	через 3 часа после приема	
n- количество						
1А (n=21)	$3,00 \pm 0,37$	$3,32 \pm 0,69$	0,08	$5,77 \pm 0,60$	$4,08 \pm 0,59$	0,001
1Б (n=22)	$6,31 \pm 0,15$	$6,47 \pm 0,26$	0,03	$6,91 \pm 0,58$	$4,25 \pm 0,46$	0,001

При лечении АГ атенололом в дозе 50 мг у больных с ана- и гипоцидностью существенных изменений уровня pH тела желудка (с $3,00 \pm 0,37$ до $3,32 \pm 0,69$ и с $6,31 \pm 0,15$ до $6,47 \pm 0,26$ соответственно) по данным 2-х часовой pH-метрии не наблюдали.

Одновременно при лечении больных АГ атенололом в дозе 50 мг по данным 2-х часовой pH-метрии выявлено достоверное снижение ДГР в 1А и 1Б группах (с $4,67 \pm 1,16$ до $2,67 \pm 0,91$ и с $4,46 \pm 1,10$ до $2,91 \pm 0,81$ соответственно) (таблицы №10).

Таблица 10

Количество ДГР у больных хроническим эрозивным гастритом до и после лечения атенололом в дозе 50 мг

группы больных	количество ДГР		p
	до лечения	через 3 часа после приема атенолола	
n- количество			
1А (n=21)	$4,67 \pm 1,16$	$2,67 \pm 0,91$	0,001
1Б (n=22)	$4,46 \pm 1,10$	$2,91 \pm 0,81$	0,001

Аналогично с помощью pH-метрии исследована секреция в теле и антруме желудка у больных АГ с ЯБ 12-перстной кишки и АГ натощак и через 3 часа после приема атенолола.

По данным pH-метрии получено, что для больных ЯБ 12-перстной кишки характерно гиперацидное состояние в теле желудка с повышением уровня базальной кислотной продукции ($0,93 \pm 0,19$) (таблица №11). Недостаточная функция ощелачивания антрального отдела желудка определялась высокими величинами pH ($1,12 \pm 0,28$) в межпищеварительном периоде.

Таблица 11

Данные рН- метрии больных АГ и ЯБ 12-перстной кишки до лечения и через 3 часа после приема атенолола 50 мг

рН тела желудка			рН антрума желудка		
26 больных					
до лечения	через 3 часа после приема атенолола	р	до лечения	через 3 часа после приема атенолола	р
0,93±0,19	1,08±0,37	0,11	1,12±0,28	1,03±0,35	0,30

Применение атенолола в дозе 50 мг у больных АГ и ЯБ 12-перстной кишки не влияло на рН тела (с 0,93±0,19 до 1,08±0,37) и антрум желудка (с 1,12±0,28 до 1,03±0,35).

Таким образом, положительным действием β-адреноблокаторов в отношении желудка следует признать снижение (по данным рН-метрии) частоты и глубины ДГР. При этом атенолол не оказывает влияния на продукцию соляной кислоты в желудке у больных АГ.

3. В третьей части работы дается анализ гипотензивной эффективности ингибиторов АПФ при лечении АГ больных с различной патологией органов пищеварения на основании их фармакокинетических и фармакодинамических показателей.

Полученные фармакокинетические данные указывают на общую тенденцию к снижению метаболической активности печени у больных при стеатозе и ЦП, что важно учитывать при терапии данной категории больных эналаприлом, метаболизирующегося в печени (таблица №12).

Таблица 12

Фармакокинетические параметры эналаприла в дозе 10 мг у больных АГ с различными заболеваниями органов пищеварения

группы больных	фармакокинетические параметры эналаприла			
	С max нг/мл	T max ч	MRT Ч	AUC нг ч/мл
1 группа n=7	54,7±4,19 p1-2<0,001	4,17±0,26 p1-2<0,001	5,98±0,12 p1-2<0,001	269,8±29,9 p1-2<0,05
2 группа n=6	38,8±9,3 p2-3<0,001	5,5±0,38 p2-3<0,001	7,95±1,18 p2-3<0,001	222,5±23,2 p2-3<0,05
3 группа n=5	58,1±1,41 p1-3<0,05	3,25±0,29 p1-3<0,001	4,51±0,74 p1-3<0,001	249,8±14,9

Уровень С max активного метаболита эналаприла (эналаприлата) снижается в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени больных.

Так, если у больных контрольной 3 группы среднее значение С max эналаприлата составило 58,1±1,41 нг/мл, то у пациентов АГ со стеатозом печени (1 группа) отмечалось незначительное уменьшение содержания эналаприлата в крови (54,7±4,19 нг/мл). При сочетании у больных АГ с ЦП (2 группа) выявлено наибольшее статистически значимое снижение уровня Сmax эналаприлата, чем у больных контрольной 3 группы (38,8±9,3 vs. 58,1±1,41 нг/мл p<0,001).

При этом T_{max} эналаприлата увеличивалось с $3,25 \pm 0,29$ ч у больных контрольной 3 группы до $4,17 \pm 0,26$ ч у пациентов с АГ и стеатозом печени ($p < 0,001$) и до $5,5 \pm 0,38$ ч ($p < 0,001$) у лиц, страдающих АГ и ЦП (2 группа).

Снижение уровня C_{max} и увеличение T_{max} активного метаболита эналаприла привели к необходимости одновременно с фармакокинетическими исследованиями оценивать АД у больных АГ с патологией печени и гастродуоденальной зоны при лечении эналаприлом из-за возможных изменений фармакодинамических эффектов.

С помощью СМАД мы провели сравнительную оценку гипотензивной эффективности эналаприла у больных АГ с различной патологией ЖКТ (таблица №13).

Таблица 13

Эффективность монотерапии эналаприлом или в комбинации с гипотиазидом у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

показатели оценки эффективности терапии	эналаприл 10 мг	эналаприл 20 мг	эналаприл 20 мг и гипотиазид 25 мг
1 группа			
показатели СМАД	30 больных	22 больных	13 больных
ВИ САД > 30 %	22 больных	13 больных	6 больных
ВИ САД < 30 %	8 больных	9 больных	7 больных
Эффективность	26,7 %	30 %	23,3 %
2 группа			
показатели СМАД	30 больных	23 больных	17 больных
ВИ САД > 30 %	23 больных	17 больных	14 больных
ВИ САД < 30 %	7 больных	6 больных	3 больных
Эффективность	23,3 %	20 %	10 %
3 группа			
показатели СМАД	30 больных	16 больных	3 больных
ВИ САД > 30 %	16 больных	3 больных	2 больной
ВИ САД < 30 %	14 больных	13 больных	1 больной
Эффективность	46,7 %	43,3 %	3,33 %

По данным СМАД (таблица №13) у 46,7 % больных контрольной 3 группы эналаприл в дозе 10 мг приводил к стабильному гипотензивному эффекту. У пациентов АГ с ЦП (2 группа) АД нормализовалось в 23,3% случаев при применении 10 мг и в 20 % - 20 мг в сутки эналаприла. Дополнительное назначение гипотиазида 25 мг потребовалось 17 больным АГ с ЦП, что позволило достичь целевого снижения АД еще в 10 % случаев.

То есть, монотерапия эналаприлом оказалась эффективной почти у половины больных контрольной группы, в сравнении с 23,3 % больных АГ с ЦП.

Увеличение дозы эналаприла до 20 мг с последующим добавлением гипотиазидом в дозе 25 мг для усиления гипотензивного эффекта в конечном итоге позволило достичь целевого уровня АД только у половины (53,3 %) больных АГ с ЦП.

Как видно из таблицы №14 по исходным данным во всех 3 группах больных АГ отмечено значительное повышение АД и ВИ АД.

При анализе результатов СМАД на фоне лечения мы наблюдали достоверное снижение АД и ВИ АД во всех группах больных, принимающих эналаприл.

Таблица 14

Показатели СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

Показатели СМАД у больных АГ до и после лечения				
показатели СМАД	до лечения	на фоне лечения эналаприлом 10 мг	на фоне лечения эналаприлом 20 мг	на фоне лечения эналаприлом 20 мг и гипотиазидом 25 мг
1 группа				
среднее САД мм Hg	145,84±6,65	129,87±8,30** p1-2=0,05	122,63±4,20	121,59±6,29
среднее ДАД мм Hg	85,77±5,36 p1-2=0,01	75,47±6,84** p1-2=0,03	74,81±3,11	70,95±3,15
средний ВИ САД %	78,21±15,66	37,67±8,82** p1-2=0,05	26,09±8,46	25,14±6,94
средний ВИ ДАД %	51,21±13,85	33,12±16,42** p1-2=0,04	23,25±6,17	22,47±6,14
2 группа				
среднее САД мм Hg	145,22±11,10	133,64±5,09** p2-3=0,001	128,18±4,97	123,76±4,89
среднее ДАД мм Hg	83,68±7,47	79,97±8,12** p2-3=0,001	77,23±6,52	76,13±5,19
средний ВИ САД %	76,18±14,83	44,52±15,97** p2-3=0,001	39,57±14,23 p2-3=0,001	31,91±4,30
средний ВИ ДАД %	53,04±18,74	42,22±16,23** p2-3=0,001	24,34±8,56	22,87±8,29
3 группа				
среднее	142,47±10,33	125,18±7,38**	123,91±7,66	122,43±9,56

САД мм Hg		p1-3=0,05		
среднее ДАД мм Hg	85,86±7,52	72,19±5,45**	70,52±6,82	68,65±6,54
		p1-3=0,04		
средний ВИ САД %	71,08±19,56	30,24±10,98**	25,54±6,47	24,21±11,22
		p1-3=0,01		
средний ВИ ДАД %	48,27±18,67	25,34±7,30**	22,64±6,77	22,31±10,03
		p1-3=0,04		

**p<0,001 достоверность снижения показателей СМАД на фоне лечения эналаприлом в дозе 10 мг

Однако, на фоне лечения эналаприлом 10 мг наиболее выраженный гипотензивный эффект выявлен у больных контрольной 3 группы: САД и ДАД уменьшилось на 12,14% (со 142,47±10,33 мм Hg до 125,18±7,38 мм Hg) и 15,92% (с 85,86±7,52 мм Hg до 72,19±5,45 мм Hg) соответственно.

При лечении эналаприлом в дозе 10 мг у больных АГ с ЦП (2 группы) САД и ДАД снизилось на 7,97% (со 145,22±11,10 мм Hg до 133,64±5,09 мм Hg) и 4,43% (с 83,68±7,47 мм Hg до 79,97±8,12 мм Hg) соответственно.

Таким образом, на основании полученных данных СМАД у большинства больных АГ с патологией печени для обеспечения хорошего гипотензивного эффекта дозу эналаприла необходимо увеличить вдвое, а при необходимости еще добавлять гипотиазид.

В отличие от эналаприла, водорастворимый лизиноприл, представляя изначально фармакологически активную форму, не подвергается метаболизму в организме больного и концентрацию его в плазме крови определяет величина дозы, принятой внутрь.

Таблица 15
Фармакокинетические параметры лизиноприла в дозе 10 мг у больных АГ с заболеваниями органов пищеварения

группы больных	C max нг/мл	T max ч	MRT ч	AUC нг ч/мл
1 группа n=7	47,7±12,1	6,5±2,0	11,4±1,8	560,2±132,6
2 группа n=8	51,4±11,5	6,8±2,0	11,7±2,5	586,4±233,1
3 группа n=8	46,6±10,2	6,5±1,5	11,3±1,9	541,4±182,5

Различия каждого отдельного фармакокинетического параметра (C max, T max, MRT, AUC) по группам больных АГ с патологией ЖКТ статистически незначимы (таблица №15). Некоторая тенденция к повышению концентрации препарата можно объяснить, вероятно, увеличением всасывания у больных с ЦП.

Поскольку различия фармакокинетических показателей в группах больных с нарушенной и нормальной функцией печени были не существенны, эти отклонения можно не учитывать при лечении АГ.

При лечении лизиноприлом в дозе 10 мг хороший гипотензивный эффект был получен у 53,3 % больных АГ с ЦП (2 группа), а при увеличении дозы препарата вдвое хорошей эффективностью удалось достичь еще у 33,3% пациентов. У 53,3 % больных контрольной 3 группы хороший

гипотензивный эффект был достигнут при приеме 10 мг, у 30 % пациентов – 20 мг лизиноприла в сутки (таблица №16).

Комбинированную терапию получали 4 больных АГ с ЦП (2 группа) и 5 больных контрольной 3 группы, у которых гипотензивный эффект монотерапии лизиноприлом в дозе 20 мг в сутки был недостаточным.

Недостаточная эффективность терапии лизиноприлом наблюдалась в 6,7 и 3,3 % случаев у больных при патологии печени (со стеатозом и ЦП соответственно) даже при увеличении дозы препарата вдвое и при добавлении гипотиозида в дозе 25 мг в сутки.

Таблица 16

Эффективность монотерапии лизиноприлом или в комбинации с гипотиозином в дозе 25 мг у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

эффективность терапии	лизиноприл 10 мг	лизиноприл 20 мг	лизиноприл 20 мг и гипотиозид 25 мг
1 группа			
показатели СМАД	30 больных	15 больных	4 больных
ВИ САД > 30 %	15 больных	4 больных	2 больных
ВИ САД < 30 %	15 больных	11 больных	2 больных
эффективность	50 %	36,7 %	6,7 %
2 группа			
показатели СМАД	30 больных	14 больных	4 больных
ВИ САД > 30 %	14 больных	4 больных	1 больных
ВИ САД < 30 %	16 больных	10 больных	3 больных
эффективность	53,3 %	33,3 %	10 %
3 группа			
показатели СМАД	30 больных	14 больных	5 больных
ВИ САД > 30 %	14 больных	5 больных	3 больной
ВИ САД < 30 %	16 больных	9 больных	2 больной
эффективность	53,3 %	30 %	6,7 %

Как видно из таблицы №17 по данным СМАД у всех обследуемых больных исходно было выявлено стойкое повышение АД.

Достоверных различий показателей СМАД между группами больных АГ с патологией ЖКТ выявлено не было.

На фоне терапии лизиноприлом в дозе 10 мг отмечено достоверное снижение среднесуточных показателей АД, ВИ АД во всех трех группах.

Так при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг у больных АГ с ЦП (2 группа) САД и ДАД снизилось на 11,88% (со 142,57±9,36 мм Hg до 125,63±7,14 мм Hg) и 5,46% (с 81,73±6,06 мм Hg до 77,27±4,83 мм Hg) соответственно.

У больных контрольной 3 группы САД и ДАД уменьшилось на 10,38% (со 141,67±8,29 мм Hg до 126,97±8,11 мм Hg) и 5,59% (с 83,47±4,67 мм Hg до 78,83±3,93 мм Hg) соответственно.

По данным СМАД гипотензивная эффективность лизиноприла не зависела от выраженности изменений печени.

Таким образом, эналаприл и лизиноприл являются высокоэффективными гипотензивными препаратами. Однако по выраженности гипотензивного эффекта лизиноприл у больных АГ с ЦП обладает преимуществом перед эналаприлом.

Таблица 17

Показатели СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения

показатели	до лечения	на фоне лечения лизиноприлом 10 мг	на фоне лечения лизиноприлом 20 мг	на фоне лечения лизиноприлом 20 мг и гипотиазидом 25 мг
1 группа				
среднее САД мм Hg	142,27±7,19	123,47±9,52**	120,73±3,96	118,25±10,37
среднее ДАД мм Hg	82,97±6,01	78,33±4,77**	73,93±6,28	70,25±7,77
средний ВИ САД %	59,27±18,92	30,77±11,56**	24,73±6,96	23,25±9,18
Средний ВИ ДАД %	51,97±14,98	26,57±8,85**	20,33±8,05	16,25±9,25
2 группа				
среднее САД мм Hg	142,57±9,36	125,63±7,14**	123,07±3,77	118,75±6,40
среднее ДАД мм Hg	81,73±6,06	77,27±4,83**	72,57±7,64	71,75±5,85
средний ВИ САД %	56,73±18,80	28,67±9,79**	24,29±6,93	19,25±8,10
Средний ВИ ДАД %	46,73±12,31	24,33±9,80**	17,21±8,66	14,24±4,86
3 группа				
среднее САД мм Hg	141,67±8,29	126,97±8,11**	122,29±4,60	119,60±3,98
среднее ДАД мм Hg	83,47±4,67	78,83±3,93**	75,57±3,08	71,20±5,26
средний	56,97±16,90	28,77±9,52**	25,57±7,73	23,20±10,76

ВИ САД %				
Средний ВИ ДАД %	48,13±11,12	26,47±7,90**	20,57±8,36	14,80±4,71

**p<0,001 достоверность снижения показателей СМАД на фоне лечения эналаприлом в дозе 10 мг.

4. В четвертой части работы проведен анализ особенностей лечения атенололом и метопрололом больных АГ с патологией ЖКТ.

Фармакокинетические и фармакодинамические параметры β -адреноблокаторов у больных АГ с патологией печени должны учитываться для индивидуализации дозы препаратов во избежание нежелательных эффектов.

При назначении β -адреноблокаторов больным АГ с патологией ЖКТ необходимо проводить мониторингирование как фармакокинетических, так и фармакодинамических параметров.

Различия каждого отдельного параметра атенолола в группах больных АГ с различной патологией органов пищеварения статистически незначимы (таблица № 18).

Таблица 18

Фармакокинетические параметры атенолола в дозе 50 мг у больных АГ с заболеваниями органов пищеварения

группы больных	C max нг/мл	T max ч	MRT ч	AUC нг ч/мл
1 группа (n=9)	591±115	2,5±0,5	7,4±0,7	4381±112
2 группа (n=10)	554±103	2,6±0,8	7,9±0,6	4539±161
3 группа (n=8)	614±112	2,3±0,4	7,5±0,6	4371±122

При этом отмечается незначительная тенденция к снижению концентрации атенолола у больных с ЦП (2 группа) (554±103нг/мл по сравнению с контрольной 3 группой 614±112 нг/мл), что может быть следствием увеличения объема препарата в организме и подтверждается различными исследователями. При этом величина AUC (4539±161 ч/мл по сравнению с контрольной 3 группой 4371±122 ч/мл), а также значения MRT атенолола (7,9±0,6 ч по сравнению с контрольной 3 группой 7,5±0,6 ч) демонстрирует обратную тенденцию.

Одновременно с фармакокинетическими исследованиями мы проводили мониторингирование АД и ЧСС у больных АГ с различной патологией ЖКТ.

Достоверных различий по основным показателям (САД, ДАД, ЧСС) между группами больных выявлено не было (таблица №19).

На фоне терапии атенололом в дозе 50 мг отмечено снижение АД и ЧСС во всех трех группах больных.

Достоверной разницы снижения АД и ЧСС между группами больных АГ с патологией ЖКТ на фоне лечения атенололом выявлено не было, однако максимальное снижение САД отмечено у больных АГ со стеатозом печени (1 группа) на 7,37% и ДАД - у больных контрольной 3 группы на 9,76%.

Индивидуальная доза, вызывающая клинически значимую блокаду β -рецепторов, у разных больных варьирует, однако индикатором эффективности служит ЧСС после назначения β -адреноблокаторов.

Максимальное урежение средней ЧСС было выявлено у больных контрольной 3 группы (на 12,99%), у лиц, страдающих ЦП (2 группы) - на 12,18%.

Всего эпизодов брадикардии было выявлено у 13 больных по 4 больных АГ с ЦП и контрольной группы (13,33%), у 5 пациентов АГ со стеатозом печени (16,67%).

Т. о., по нашим данным эффективность монотерапии ателололом не зависела от выраженности функциональных изменений печени у больных АГ.

Таблица 19

Показатели СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения до и после лечения ателололом в дозе 50 мг

Показатели	до лечения	на фоне лечения	Δ	p
1 группа (n=30)				
среднее САД мм Hg	130,33 \pm 2,90	120,73 \pm 6,19	7,37	0,001
среднее ДАД мм Hg	77,37 \pm 7,07	71,17 \pm 5,37	8,01	0,001
средняя ЧСС уд. в мин	76,17 \pm 4,14	66,93 \pm 5,73	12,13	0,001
минимальная ЧСС уд. в мин	62,33 \pm 5,89	55,87 \pm 5,58	10,36	0,001
2 группа (n=30)				
среднее САД мм Hg	128,37 \pm 3,26	121,07 \pm 4,20	5,69	0,001
среднее ДАД мм Hg	78,27 \pm 8,20	71,07 \pm 4,86	9,20	0,001
средняя ЧСС уд. в мин	75,53 \pm 4,17	66,33 \pm 5,02	12,18	0,001
минимальная ЧСС уд. в мин	59,53 \pm 4,44	54,43 \pm 4,81	8,57	0,001
3 группа (n=30)				
среднее САД мм Hg	129,43 \pm 2,46	122,23 \pm 3,86	5,56	0,001
среднее ДАД мм Hg	76,87 \pm 8,09	69,37 \pm 5,06	9,76	0,001
средняя ЧСС уд. в мин	75,13 \pm 4,40	65,37 \pm 4,94	12,99	0,001
минимальная ЧСС уд. в мин	60,97 \pm 5,12	55,03 \pm 4,84	9,94	0,001

В отличие от ателолола фармакокинетическая активность липофильного метопролола должна зависеть от метаболизирующей способности печени больных из-за изменения его концентрации в крови.

У больных АГ время достижения C_{max} метопролола и ее уровень различаются в зависимости от патологии ЖКТ (таблица №20).

Таблица 20

Фармакокинетические параметры метопролола в дозе 50 мг у больных АГ с заболеваниями органов пищеварения.

группы больных	C max нг/мл	T max ч	MRT ч	AUC нг ч/мл
1 группа n=7	13,32±1,35 p1-2<0,05	5,75±0,27	15,5±1,1 p1-2<0,001	239,53±27,53 p1-2<0,05
2 группа n=6	18,98±4,94 p2-3<0,001	5,42±0,74 p2-3<0,001	18,07±1,08 p2-3<0,001	440,58±197,68 p2-3<0,05
3 группа n=5	10,22±1,79 p1-3<0,05	4,57±0,82 p1-3<0,001	14,07±0,26 p1-3<0,05	151,55±18,6 p1-3<0,05

Уровень C max метопролола изменяется в зависимости от выраженности нарушений функционального состояния печени, демонстрируя повышения C max в группе больных АГ с ЦП (2 группа) по сравнению с показателями у больных контрольной 3 группы (18,98±4,94 и 10,22±1,79 нг/мл соответственно p<0,001)

Время достижения C max также достоверно пролонгируется у больных с ЦП (2 группа) по сравнению с теми же показателями у пациентов контрольной 3 группы (5,42±0,74 и 4,57±0,82 ч соответственно p<0,001)

То есть, выраженные изменения лекарственно-метаболизирующей функции печени у больных приводят к значительным отклонениям фармакокинетических параметров метопролола с необходимостью коррекции его дозы в сторону уменьшения, что способствует снижению риска развития нежелательных реакций.

Последнее обстоятельство привело к необходимости одновременно с фармакокинетическими исследованиями оценивать профиль АД и ЧСС больных АГ с различной патологией ЖКТ при лечении метопрололом.

Достоверное снижение АД отмечено на фоне лечения метопрололом в дозе 50 мг у всех больных АГ с различной патологией органов пищеварения (таблица №21).

Метопролол снижал САД у больных контрольной 3 группы на 5,07 %, у больных АГ со стеатозом печени (1 группа) на 7,29% p=0,03, что подтверждается достоверной разницей (p<0,05) C max у больных контрольной группы (10,22±1,79 нг/мл) и у больных со стеатозом печени (13,32±1,35 нг/мл).

При анализе результатов лечения метопрололом в дозе 50 мг отмечено достоверное урежение минимальной ЧСС у больных АГ с ЦП (2 группа) до 49,93±5,15 ударов в минуту (на 18,24% p=0,001) в сравнении с группой пациентов контрольной 3 группы (до 55,47±4,75 на 10,34%).

Это связано с повышением уровня концентрации метопролола в результате нарушения метаболизирующей способности печени у пациентов с ЦП.

Таким образом, атенолол и метопролол достоверно снижают АД. САД преимущественно снижается при лечении метопрололом больных АГ с патологией печени.

ДАД снижается при лечении метопрололом всех групп больных АГ (в особенности на 11,19% у больных с ЦП).

Средняя ЧСС урежалась под воздействием метопролола у больных АГ с ЦП на 15,54% мм Нг, атенолола – на 12,18%.

По нашим данным хорошая эффективность снижения АД (ВИ менее 30%) выявлена у 88,89% больных при монотерапии как атенололом, так и метопрололом. Недостаточная эффективность выявлена у 11,11% больных при приеме атенолола (по 3 больных АГ с ЦП и контрольной группы, у 4 больных стеатозом печени). При монотерапии метопрололом недостаточное снижение АД выявлено у 2 больных с ЦП, по 4 пациента со стеатозом печени и контрольной группы.

Таблица 21

Показатели СМАД у больных АГ с различной патологией органов пищеварения до и после лечения метопрололом в дозе 50 мг в сутки

Показатели	до лечения	на фоне лечения	Δ (%)	P
1 группа (n=30)				
среднее САД мм Нг	129,47±1,20	120,03±4,08**	7,29	
среднее ДАД мм Нг	76,13±3,03	68,23±5,06**	10,38	
средняя ЧСС уд. в мин	75,43±3,23	65,73±5,09**	12,83	
минимальная ЧСС уд. в мин	60,57±4,54	52,87±3,85**	12,71	p1-2=0,03
2 группа (n=30)				
среднее САД мм Нг	129,57±1,63	119,93±4,23**	7,44	p2-3=0,03
среднее ДАД мм Нг	76,87±3,18	68,27±3,97**	11,19	p2-3=0,05
средняя ЧСС уд. в мин	75,57±2,69	63,83±4,66**	15,54	p2-3=0,01
минимальная ЧСС уд. в мин	61,07±5,27	49,93±5,15**	18,24	p2-3=0,001
3 группа (n=30)				
среднее САД мм Нг	128,97±1,38	122,43±3,74**	5,07	p1-3=0,03
среднее ДАД мм Нг	75,87±3,59	70,93±5,43**	6,51	p1-3=0,05
средняя ЧСС уд. в мин	74,83±3,84	67,37±5,11**	9,97	
минимальная ЧСС уд. в мин	61,87±5,07	55,47±4,75**	10,34	p1-3=0,05

** - p<0,001 между показателями до и на фоне лечения

p - достоверность между различными группами на фоне лечения

Однако, оценивая представленные данные, следует отметить, что наибольшее количество побочных эффектов β-адреноблокаторов, связанных с их механизмом действия и проявляющихся брадикардией, отмечено у больных АГ с патологией печени, принимающих метопролол (у 9 больных с ЦП (30%) и у 7 - со стеатозом печени (23,33%)) по сравнению с 4 больными контрольной группы (13,33%).

Это связано с тем, что у пациентов с заболеваниями печени увеличивается уровень C max метопролола из-за уменьшения активности

печеночных ферментов, что приводит к накоплению его в крови и развитию кумулятивных эффектов, которые проявлялись брадикардией.

Таким образом, у больных АГ с патологией печени концентрация атенолола в крови более предсказуема, чем концентрация метопролола.

Лечение больных АГ с ЦП метопрололом следует начинать с небольших доз с последующим повышением на фоне оценки фармакодинамических параметров.

5. В пятой части работы проведена оценка гемодинамических показателей при лечении ПГ β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ больных АГ с ЦП.

Современные подходы к лечению больных АГ и ПГ, осложнившей ЦП предполагают выбор гипотензивного препарата, способного обеспечить эффективное снижение АД и ЧСС с одновременным уменьшением портального давления.

Особенности фармакодинамики и фармакокинетики различных β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ позволяют индивидуализировать выбор лекарственного средства для лечения ПГ у больных АГ с ЦП.

С помощью СМАД проведена сравнительная оценка гипотензивной эффективности двух ингибиторов АПФ (фармакологически активного лизиноприла и неактивного пролекарства эналаприла) у больных АГ и ЦП с ПГ (таблица №22).

У 57,9 % больных (n=22) лизиноприл в дозе 10 мг приводил к стабильному гипотензивному эффекту в сравнении с 26,3% больных (n=10), принимавших эналаприл. У 16 больных при лечении лизиноприлом в дозе 10 мг и у 28 пациентов, принимающих эналаприл в дозе 10 мг, не удалось достичь целевого уровня АД (ВИ САД > 30 %), что потребовало увеличение дозы препаратов вдвое.

Увеличение дозы эналаприла до 20 мг с целью усиления гипотензивного эффекта позволило достичь эффективных цифр АД еще у 21,1 % больных (n=8), а при приеме лизиноприла в дозе 20 мг – у 31,6 % (n=12) пациентов.

Таблица 22

Эффективность монотерапии лизиноприлом и эналаприлом у больных АГ и ЦП с ПГ

показатели	лизиноприл		эналаприл	
	10 мг/сут.	20 мг/сут.	10 мг/сут.	20 мг/сут.
	n=38	n=16	n=38	n=28
ВИ САД > 30 %	16	4	28	20
ВИ САД < 30 %	22	12	10	8
эффективность	57,9 %	31,6 %	26,3 %	21,1 %

У всех обследуемых больных АГ отмечено увеличение исходных показателей АД (таблица №23). Достоверной разницы между исходными показателями СМАД в группах больных АГ и ЦП с ПГ, принимающих лизиноприл или эналаприл выявлено не было.

При анализе результатов СМАД на фоне лечения больных АГ ингибиторами АПФ мы наблюдали снижение АД и ВИ АД в разной степени, в зависимости от препарата.

Наиболее выраженный гипотензивный эффект выявлен у больных АГ и ЦП с ПГ, леченных лизиноприлом в дозе 10 мг: САД снизилось на 12,27%, ДАД- на 6,54%, ВИ САД- на 57,76%, ВИ ДАД- на 53,09%.

При терапии больных АГ и ЦП с ПГ эналаприлом в дозе 10 мг сохранялось недостаточное снижение ВИ САД ($33,37 \pm 7,06$).

Таблица 23

Показатели СМАД у больных АГ и ЦП с ПГ до и после лечения

показатели	до лечения	после лечения 10 мг	%	после лечения 20 мг	%
лизиноприл (n=38)					
среднее САД мм Hg	145,37±8,32	127,53±7,69**	12,27	125,25±4,17	1,79
среднее ДАД мм Hg	84,47±4,03	78,95±5,08**	6,54	76,06±5,43	3,66
средний ВИ САД %	64,18±12,04	27,11±10,61**	57,76	25,19±5,29	7,08
средний ВИ ДАД %	49,26±9,10	23,11±8,54**	53,09	21,88±6,93	5,32
эналаприл (n=38)					
среднее САД мм Hg	144,38±11,58	129,63±5,32**	10,21	128,29±4,69	1,03
среднее ДАД мм Hg	83,97±6,23	79,03±5,94**	5,88	77,32±5,36	2,16
средний ВИ САД %	61,90±10,97	33,37±7,06**	46,09	32,32±9,95	3,15
средний ВИ ДАД %	46,26±15,35	26,32±9,52**	43,10	25,04±9,32	4,83

**p<0,001 снижение АД у больных АГ до и после лечения лизиноприлом или эналаприлом

Таблица 24

Показатели СМАД у больных АГ и ЦП с ПГ

Показатели	до лечения	после лечения	%
1 группа ателолол 50 мг (n=42)			
среднее САД мм Hg	130,88±2,17	123,12±4,47**	5,93
среднее ДАД мм Hg	77,33±4,38	72,86±6,68**	5,79
средняя ЧСС (уд. в минуту)	78,83±5,03	69,86±5,52**	11,37
минимальная ЧСС (уд. в минуту)	65,36±5,44	59,19±6,53**	9,44
2 группа метопролол 50 мг (n=42)			
среднее САД мм Hg	130,79±2,69	119,69±5,46** p1-2<0,001	8,49
среднее ДАД мм Hg	76,05±5,58	70,24±5,53** p1-2<0,05	7,64
средняя ЧСС	79,29±6,39	67,29±5,43**	15,13

(уд. в минуту)		p1-2<0,05	
минимальная ЧСС	69,43±6,09	53,74±7,32**	22,60
(уд. в минуту)		p1-2<0,001	

**p<0,001 снижение АД у больных АГ до и после лечения атенололом и метопрололом

У всех обследуемых больных АГ и ЦП с ПГ исходно было выявлено повышение АД, однако достоверных различий показателей СМАД между группами выявлено не было (таблица №24).

На фоне лечения атенололом и метопрололом в дозе 50 мг у всех больных выявлено достоверное снижение АД с урежением ЧСС.

Так терапия метопрололом приводила к достоверному снижению САД и ДАД (на 8,49% и 7,64% соответственно) с урежением ЧСС до 53,74±7,32 (22,6%).

При лечении атенололом САД и ДАД снижалось на 5,93% и 5,79 % соответственно с урежением ЧСС до 59,19±6,53 (на 9,44 %). Значительное урежение ЧСС (22,6%) вызывало настороженность при лечении метопрололом.

То есть, у пациентов с заболеваниями печени снижение скорости биотрансформации липофильного метопролола может привести к его увеличению максимальной концентрации и способствовать развитию нежелательных явлений в виде брадикардии вследствие кумулятивных эффектов.

Важным критерием при выборе гипотензивного препарата у больных АГ и ЦП с ПГ является способность эффективно снижать не только АД, но и давление в воротной вене.

Таблица 25

Показатели УЗДГ при 3-х недельном лечении β-адреноблокаторами (атенолол или метопролол в дозе 50 мг/сут.) и ингибиторами АПФ (лизиноприл и эналаприл в дозе 10 мг/сут.)

препараты	до лечения	после лечения	P	%
ПВГД				
лизиноприл	49,23±8,45	39,08±4,91	0,001	20,61
эналаприл	46,45±7,87	42,74±8,55*	0,02	7,99
атенолол	51,43±6,44	48,36±6,23	0,001	5,97
метопролол	50,81±13,02	46,76±12,66	0,04	7,97
ИГ				
лизиноприл	0,064±0,019	0,053±0,016	0,001	17,19
эналаприл	0,062±0,018	0,055±0,018	0,03	11,29
атенолол	0,066±0,018	0,056±0,017	0,001	15,15
метопролол	0,064±0,015	0,054±0,022	0,002	15,63
ПСИ				
лизиноприл	13,79±1,73	16,45±2,20	0,001	16,17
эналаприл	14,47±2,22	16,01±1,61	0,001	9,62
атенолол	14,14±1,84	16,62±1,64	0,001	14,92
метопролол	14,19±1,76	16,81±1,37	0,001	15,58
БСАП				
лизиноприл	1,43±0,21	1,26±0,16	0,001	11,89
эналаприл	1,40±0,24	1,28±0,25	0,003	8,57

атенолол	1,37±0,25	1,25±0,09	0,01	8,76
метопролол	1,40±0,19	1,25±0,18	0,001	10,71

*p=0,02 между группами больных с АГ, принимающих лизиноприл и эналаприл

УЗДГ сосудов брюшной полости позволяет получить точную информацию об эффективности проводимой терапии ПГ у больных ЦП (таблица №25).

В таблице №25 представлена динамика показателей УЗДГ (ПВГД, ИГ, ПСИ, БСАП) при лечении ПГ больных АГ β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. Достоверной разницы в исходных показателях в различных группах больных выявлено не было.

Ингибиторы АПФ (эналаприл и лизиноприл) уменьшают давление в воротной вене за счет снижения сосудистого сопротивления. Максимальное снижение ПВГД, ИГ, БСАП и повышение ПСИ выявлено у больных, принимающих лизиноприл, не метаболизирующийся в печени.

Вследствие снижения сердечного выброса при лечении β -адреноблокаторами происходит снижение давления в воротной вене. При лечении метопрололом и ателололом не выявлено разницы в снижении ПВГД, ИГ, БСАП и повышение ПСИ.

Таким образом, лечение β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ способствовало не только снижению АД, но и уменьшению портального давления у больных АГ и ЦП с ПГ.

Таким образом, для лечения ПГ показаны гидрофильные ингибиторы АПФ (лизиноприл) из-за выраженности гипотензивного эффекта и β -адреноблокаторы (атенолол) из-за наименьшего количества нежелательных явлений (брадикардия).

6. В экспериментальной части работы изучено влияние β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на микроциркуляцию по состоянию кровотока в СОЖ у животных.

По экспериментальным данным применение β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ в разной степени приводило к уменьшению площади язвенного дефекта и ускорению заживления язв у 50 экспериментальных животных по сравнению с контрольной группой (таблица №26).

Таблица 26

Влияние β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на заживление экспериментальных ацетатных язв (через 7 суток)

Препарат	количество животных	площадь язв (мм ²)	уменьшение площади язвы (%)	P
без лечения	30	15,0 ±4,5	-	
атенолол 2,0 мг/кг	20	2,9±1,1	81	<0,0001
метопролол 2,0 мг/кг	15	6,3±2,2	58	<0,05
эналаприл 0,04 мг/кг	15	11,7±3,2	22	>0,05

Наилучших результатов удалось добиться при лечении β -адреноблокаторами (атенололом и метопрололом).

При оценке гистологических изменений в СОЖ у экспериментальных животных (таблица №27) было установлено, что на фоне введения β -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ происходило улучшение периваскулярных изменений в виде уменьшения отечности собственной пластинки с нормализацией структуры сосудистой стенки, уменьшением сосудистого стаза и тромбоза.

Сосудистый и внутрисосудистый компоненты микроциркуляторного русла характеризовались положительной динамикой на фоне введения β -адреноблокаторов или ингибиторов АПФ с достоверным снижением ОМИ, ПМИ, СМИ и ВМИ по сравнению с контрольной группой экспериментальных животных (таблица №27). Наиболее значимым снижением данных индексов было выявлено при введении ателолола.

Таблица 27

Влияние β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ на морфологические показатели микроциркуляции СОЖ при заживлении экспериментальных ацетатных язв (через 7 суток)

препарат	Количество животных	ПМИ	СМИ	ВМИ	ОМИ
без лечения	10	4,77 \pm 0,2	2,87 \pm 0,18	2,83 \pm 0,18	10,46 \pm 0,3
ателолол 2,0 мг/кг	10	1,6 \pm 0,11*	2,1 \pm 0,14*	2,15 \pm 0,13*	5,85 \pm 0,24*
метопролол 2,0 мг/кг	8	2,73 \pm 0,14*	2,27 \pm 0,15**	2,67 \pm 0,16	7,67 \pm 0,33*
эналаприл 0,04 мг/кг	9	3,33 \pm 0,19*	2,53 \pm 0,13	2,33 \pm 0,15**	8,2 \pm 0,2*

* $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

** $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

Т. о., наиболее важной стороной проблемы сочетанного течения ЯБЖ и АГ является рациональная терапия, которая предусматривает выбор гипотензивных препаратов с учетом их возможного положительного влияния на СОЖ. Перед принятием решения о тактике лечения больных АГ, сочетающейся с ЯБЖ, необходимо оценить не только гипотензивную эффективность препаратов, но и их воздействие на гастродуоденальную патологию. Патогенетически оправданной является коррекция нарушений микроциркуляции в СОЖ у больных с ЯБЖ и АГ.

На основании полученных клинических данных, подтвержденных экспериментальными исследованиями, применение β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ при лечении АГ способствует улучшению микроциркуляции, устранению повышенной проницаемости сосудов, отека и геморрагии собственной пластинки СОЖ, что в конечном итоге приводит к более быстрому заживлению язвенного дефекта.

Заключение

Согласно поставленной научной проблеме в данной работе проанализированы различные схемы лечения АГ у больных с заболеваниями ЖКТ с учетом положительного воздействия гипотензивных препаратов на нарушенные функции этих органов.

1. Часто сочетающиеся АГ и ЯБЖ имеют общность причинно-следственных связей их формирования, так как АГ является одним из

факторов риска атеросклероза, а повышенное АД способствует повреждению сосудистой стенки, в том числе в СОЖ.

В зависимости от длительности анамнеза АГ и ЯБ предложены клинические варианты сочетанного течения данных заболеваний.

Первый вариант, когда у больных гипертензивный анамнез преобладает над язвенным, характеризуется значимыми изменениями гемодинамики с повышением ОПСС, ММЛЖ, скоростей кровотока и индекса резистентности сосудов брюшной полости, увеличением концентрации холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

При втором варианте, когда язвенный анамнез преобладает над гипертензивным, у больных гемодинамические изменения характеризуются повышением ОПСС, скоростей кровотока и индекса резистентности сосудов брюшной полости с увеличением концентрации холестерина за счет ЛПНП.

Незначительно повышенное ОПСС на ранних стадиях АГ и стабилизацией на высоких уровнях ОПСС по мере прогрессирования АГ указывает на увеличение жесткости и уменьшение эластичности артерий.

У больных АГ на фоне атеросклеротических поражений сосудов в СОЖ возникают деструктивные изменения с формированием ulcerозного процесса в желудке на фоне нарушений микроциркуляции. Поэтому локализация язв в желудке у больных с длительным анамнезом АГ выявляется в 2 раза чаще, чем у пациентов второго варианта сочетания АГ и ЯБ (66,7% и 26,7% соответственно), у которых язвы чаще локализуются в 12-перстной кишке (73,3%), чем в желудке (26,7%).

Т. о., увеличение риска развития язв в желудке у больных АГ можно связать с изменениями гемодинамики, гиперхолестеринемией, затруднением притока артериальной крови и веностазом в СОЖ, что приводит к микротромбозам и гипоксии СОЖ. Причем, чем длительнее анамнез АГ, тем гемодинамически значимы изменения сердечно-сосудистой системы, тем чаще образуются язвы в желудке.

2. β -адреноблокаторы, которые используются при лечении АГ, снижая АД и урежая ЧСС, одновременно нормализуют моторные нарушения верхних отделов ЖКТ, снижая частоты и глубины ДГР, не оказывая влияния на кислотообразующую функцию желудка.

3. Индивидуализировать выбор гипотензивного препарата для каждого пациента АГ с различной патологией ЖКТ стало возможным благодаря оценке особенностей фармакодинамики и фармакокинетики различных ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов.

Результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют о том, что важным критерием при выборе ингибитора АПФ у больных с патологией печени является его биологическая активность. Эналаприл, являясь фармакологическим неактивным пролекарством, метаболизируется в печени для приобретения активности, а лизиноприл непосредственно обладает биологической активностью.

Поэтому гипотензивный эффект лизиноприла у больных АГ с ЦП был значительно выражен по сравнению с таковым при лечении эналаприлом. По

данным СМАД применение эналаприла и лизиноприла в дозе 10 мг привело к эффективному снижению АД у 23,3 % и 53,3 % из обследованных больных АГ с ЦП соответственно. Увеличение дозы эналаприла и лизиноприла до 20 мг с последующим добавлением гипотиозида в дозе 25 мг для усиления гипотензивного эффекта в конечном итоге позволило достичь целевого уровня АД у 53,3% и 96,6% (соответственно) больных АГ с ЦП.

4. Результаты исследования свидетельствуют о том, что важным критерием при выборе β -адреноблокатора у больных АГ с патологией печени является его способность эффективно контролировать АД и ЧСС, не вызывая брадикардии.

На фоне терапии β -адреноблокаторами у всех больных АГ, независимо от назначенного препарата (липофильный метопролол или гидрофильный атенолол) отмечено снижение АД. Применение атенолола и метопролола в дозе 50 мг привело к эффективному снижению АД у 88,89 % больных. Эпизодов брадикардии при лечении атенололом выявлено у 14,44% больных, а при терапии метопрололом – у 22,22% пациентов.

То есть, у больных АГ с патологией печени выявлены выраженные нарушения фармакокинетических параметров метопролола, подвергающегося печеночному метаболизму, что может потребовать коррекцию режима дозирования с уменьшением суточной дозы для обеспечения терапевтического эффекта во избежание кумуляции и связанных с ней нежелательных реакций.

5. Выбор препарата у больных АГ с ЦП для коррекции ПГ необходимо проводить с учетом снижения не только АД, но и давления в портальной системе.

При лечении АГ β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ, независимо от фармакокинетических особенностей, у больных одновременно со снижением АД происходило уменьшение давления в системе воротной вены, что препятствовало прогрессированию ПГ.

При терапии АГ ингибиторами АПФ у больных с ПГ независимо от назначенного препарата отмечено снижение АД. Однако эффективность снижения давления в портальной вене при лечении лизиноприлом, обладающего биологической активностью, у больных ЦП с ПГ выше по сравнению с эналаприлом.

При лечении β -адреноблокаторами (атенолол и метопролол) на фоне сопоставимого гипотензивного эффекта выявлено снижение исходно повышенного портального давления. Однако метопролол по отношению к атенололу чаще вызывал эпизоды чрезмерного урежения ЧСС.

6. В условиях полиморбидности ЯБЖ и АГ важно использование лекарственных средств, которые оказывают влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и улучшают морфофункциональные показатели СОЖ. β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, обладая гастропротективным действием, способствуют устранению признаков острой сосудистой язвы Okabe у экспериментальных животных по состоянию микроциркуляторного русла.

Выводы

1. Выделены два клинических варианта сочетанного течения АГ и ЯБ:
 - первый вариант, когда гипертензивный анамнез преобладает над язвенным, характеризуется значимыми нарушениями гемодинамики с увеличением ОПСС ($1887,56 \pm 68,34$ дин/см/сек-5), ММЛЖ ($236,5 \pm 19,7$ г), концентрации ХС ($6,56 \pm 0,42$ ммоль/л), ХС-ЛПНП ($4,78 \pm 0,31$ ммоль/л), ТГ ($1,83 \pm 0,24$ ммоль/л) и преимущественной локализацией язв в желудке (66,7% больных);
 - второй вариант, когда язвенный анамнез преобладает над гипертензивным, характеризуется незначительным повышением ОПСС ($1811,02 \pm 90,56$ дин/см/сек-5), нормальной ММЛЖ, увеличением ХС ($5,73 \pm 0,39$ ммоль/л), ХС-ЛПНП ($4,54 \pm 0,34$ ммоль/л), и преимущественной локализацией язв в 12-перстной кишке (73,3 % больных).
2. Атенолол в терапевтических дозах (50 мг/сутки) у больных артериальной гипертонией на фоне хронических заболеваний гастродуоденальной зоны, улучшая моторно-эвакуаторную функцию желудка, снижает выраженность дуодено-гастрального рефлюкса.
3. У больных артериальной гипертонией, как с нормальной, так и с нарушенной функцией печени после приема лизиноприла в разовой дозе 10 мг не отмечено различий в фармакокинетических параметрах, что выражается в достижении целевого уровня АД у 53,3% больных в обеих группах.
4. Нарушенная функция печени у больных артериальной гипертонией на фоне цирроза печени приводит к изменению фармакокинетических параметров эналаприла в разовой дозе 10 мг (снижение C_{max} $38,8 \pm 9,3$ нг/мл, увеличение T_{max} $5,5 \pm 0,38$ ч), что выражается в достижении целевого уровня АД только у 23,3% больных против 46,7% в контрольной группе.
5. У больных артериальной гипертонией, как при нормальной, так и при нарушенной функции печени фармакокинетические и фармакодинамические параметры гидрофильного атенолола в разовой дозе 50 мг эквивалентны.
6. Нарушенная функция печени у больных артериальной гипертонией на фоне цирроза печени является причиной изменений фармакокинетических параметров липофильного метопролола в разовой дозе 50 мг (увеличение C_{max} $18,98 \pm 4,94$ нг/мл и T_{max} $5,42 \pm 0,74$ час), что клинически проявляется развитием брадикардии у 30% больных против 13,3% в контрольной группе.
7. У больных артериальной гипертонией на фоне цирроза печени β -адреноблокаторы (атенолол и метопролол) и ингибиторы АПФ (лизиноприл и эналаприл) наряду с гипотензивным эффектом обладают способностью одновременно снижать повышенное давление в портальной системе, причем эналаприл оказывается менее эффективным по отношению к лизиноприлу; гемодинамические

эффекты β -адреноблокаторов сопоставимы, однако при лечении метопрололом отмечается более частое развитие эпизодов брадикардии.

8. При экспериментально вызванной язве желудка β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ способствуют заживлению язвенного дефекта в ранжированной последовательности - атенолол, метопролол, эналаприл.

Практические рекомендации

1. Лечение больных артериальной гипертонией, страдающих одновременно заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и печени, может осуществляться ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами.
2. При лечении артериальной гипертонии на фоне хронических заболеваний печени ингибиторами АПФ и β -адреноблокаторами следует учитывать функциональное состояние печени:
3. Ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы, не подвергающиеся печеночному метаболизму (лизиноприл, атенолол), оказываются эффективными и безопасными в общепринятых стандартных дозах.
4. Для достижения целевого уровня АД при применении ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов, подвергающихся печеночному метаболизму, требуется либо увеличение дозировок (эналаприл), либо повышение контроля из-за склонности к более частому развитию нежелательных эффектов (метопролол).
5. При назначении ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов больным артериальной гипертонией, одновременно страдающим циррозом печени с портальной гипертензией, следует учитывать способность препаратов не только снижать повышенное периферическое, но и давление в системе воротной вены.
6. Для лечения больных артериальной гипертонией на фоне хронических заболеваний гастродуоденальной зоны β -адреноблокаторы (атенолол) могут быть средством выбора, т.к. обладают способностью ослаблять дуодено-гастральный рефлюкс.
7. Существует экспериментальное обоснование способности β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ к заживлению язвенного дефекта желудка за счет улучшения микроциркуляции, что следует учитывать при лечении больных артериальной гипертонией на фоне язвенной болезни желудка.

Основные научные результаты по теме диссертационной работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Алдошина М. А. Особенности сочетанного течения артериальной гипертонии и язвенной болезни у пожилых больных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 6. 2004. стр. 11 - 16.
2. Михеева О. М., Лазебник Л. Б. Язвенная болезнь и артериальная гипертония у пожилых. Клиническая геронтология. Том 10. № 7. 2004. стр. 50 – 55.

3. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Ильченко А. А., Селезнева Э. Я. Применение β -адреноблокаторов для лечения больных с артериальной гипертонией и нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка. Клиническая геронтология. № 1. 2006. стр. 27- 33.
4. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю. Фармакокинетика и фармакодинамика эналаприла и метопролола у пожилых с патологией органов пищеварения. Клиническая геронтология. Том № 13. № 1. 2007. стр. 22- 28.
5. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю. Особенности фармакокинетики эналаприла и метопролола у больных артериальной гипертонией при патологии печени. Терапевтический архив. Том 79. №9. 2007. с. 18 – 25.
6. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю. Особенности лечения больных АГ ингибиторами АПФ при патологии органов пищеварения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007 г. №4. с. 47 – 55.
7. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Топорков А. С., Комиссаренко И. А., Васнев О. С., Федуленкова Л. В. Коррекция портальной гипертензии β -адреноблокаторами (атенолол и метопролол) и ингибиторами АПФ (лизиноприл и эналаприл) при циррозе печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007 г. №5. с. 57 – 67.
8. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Белостоцкий Н. И., Хомерики С. Г. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2007 г. №5. с 11 – 20.

в научных изданиях:

1. Лазебник Л. Б., Милукова О. М., Комисаренко И. А. Блокаторы ангиотензина 2. Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии РАМН и МЗ РФ. Москва 2001. 56 стр.
2. Лазебник Л. Б., Комисаренко И. А., Милукова О. М. Артериальная гипертония у пожилых. Москва. Издательство МАИ. 2003. 260 стр.
3. Михеева О. М. Особенности лечения артериальной гипертонии у больных язвенной болезнью и хроническими заболеваниями печени. Школа по артериальной гипертонии для терапевтов. Тезисы докладов. 21 октября 2003. стр. 10 – 11.
4. Звенигородская Л. А., Комиссаренко И. А., Васильев Ю. В., Михеева О. М., Алдошина М. А. Особенности течения язвенной болезни у больных с артериальной гипертонией. 5-й Славяно-Балтийский научный форум. Санкт-Петербург. Гастро-2003. Тезисы. Научно-практический журнал Санкт-Петербурга «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология, фармакотерапия, питание» № 2 – 3. 2003. стр. 62.

5. Михеева О. М., Лазебник Л. Б., Морозов И. А., Крюкова Н. Б., Чикунова Б. З., Алдошина М. А. Клинические и морфологические особенности язвенной болезни у пожилых больных с артериальной гипертонией. Тезисы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. № 1. 2004. стр. 132.
6. Комиссаренко И. А., Михеева О. М. Принципы терапии артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп. *Consilium medicum*. Том 6. № 12. 2004. стр. 880 – 888.
7. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю, Крюкова Н. Б. Фармакокинетика гипотензивных препаратов у пожилых при патологии органов пищеварения. Тезисы. 5 съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России. 32 сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. 3 - 6 февраля 2005. Москва. Стр. 628- 629.
8. Белостоцкий Н. И., Михеева О. М., Алдошина М. А. Влияние эналаприла и эпросартана на формирование ацетатных язв желудка у крыс. Тезисы. 5 съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России. 32 сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. 3 - 6 февраля 2005. Москва. Стр. 9 - 10.
9. Белостоцкий Н. И., Комиссаренко И. А., Михеева О. М. Гастропротективное действие адrenoблокаторов на слизистую оболочку желудка крыс при развитии экспериментальных язв. Тезисы. 5 съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России. 32 сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. 3 - 6 февраля 2005. Москва. Стр. 10- 11.
10. Комиссаренко И. А., Михеева О. М. Принципы терапии артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп. *Справочник поликлинического врача*. № 3. 2005. стр. 11- 16.
11. Комиссаренко И. А., Михеева О. М., Левченко С. В. Особенности лечения кардиоваскулярной патологии у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 7 Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург- Гастро- 2005»*. 11- 13 мая 2005. Стр. 63- 64.
12. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю, Крюкова Н. Б. Фармакокинетика и фармакодинамика эналаприла и метопролола при патологии органов пищеварения у пожилых. Тезисы. 10 Международная научно-практическая конференция. *Клиническая Геронтология* № 9. 2005. Стр. 31.
13. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю, Крюкова Н. Б. Фармакокинетика и фармакодинамика гипотензивных препаратов при патологии печени у пожилых. Материалы конференции «Достижения и трудности современной кардиологии» 18- 19 мая 2005. Стр. 97- 98.

14. Михеева О. М. Особенности язвенной болезни у пожилых. 4 московская ассамблея «Здоровье столицы». Тезисы докладов. 15 – 16 декабря 2005. стр. 26.
15. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Селезнева Э. Я., Крюкова Н. Б. Влияние β -адреноблокаторов на моторно-эвакуаторную функцию желудка пожилых больных с артериальной гипертонией. Тезисы. 6 съезд Научного Общества Гастроэнтерологов России. 1 - 3 февраля 2006. Москва. 245 стр.
16. Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Михеева О. М., Сильвестрова С. Ю., Петраков А. В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертонией старших возрастных групп. Атмосфера. Кардиология. № 3 . 2006. стр. 10 – 18.
17. Лазебник Л. Б., Михеева Селезнева Э. Я. Особенности лечения β -адреноблокаторами больных артериальной гипертонией с нарушенной моторно-эвакуаторной функцией желудка. Тезисы 11 международной научно-практической конференции. «Пожилой больной. Качество жизни». Клиническая геронтология. Том 12. № 9. 2006. стр. 33.
18. Ильченко Л. Ю. , Васнев О. С., Михеева О. М., Дроздов В. Н., Топорков А. С. Циррозы печени. Диагностика и лечение осложнений. Материалы 1 национального конгресса терапевтов. Москва 1 - 3 ноября 2006. стр. 78.
19. Лазебник Л. Б., Михеева О. М., Топорков А. С., Комиссаренко И. А., Ильченко Л. Ю., Федуленкова Л. В. Лечение β -блокаторами и ингибиторами АПФ больных портальной гипертензией. Материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007» 12 – 14 февраля Москва. 2007. Стр. 163 – 164.
20. Михеева О. М., Комиссаренко И. А., Федуленкова Л. В., Лазебник Л. Б. Особенности лечения артериальной гипертонии ингибиторами АПФ у больных с хроническими заболеваниями печени. Тезисы 7 съезда научного общества гастроэнтерологов России. Москва. 20 – 23 марта 2007. стр. 396 – 397.
21. Михеева О. М., Лазебник Л. Б. Особенности метаболизма антигипертензивных препаратов у больных с циррозом печени. 2 конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности». «Сердечная недостаточность 2007». 5 – 7 декабря 2007 г. стр. 15 – 16.

Список основных обозначений и сокращений

АГ - артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 БСАП - брыжеечно-селезеночное артериальное/портальное отношение
 ВИ – временной индекс
 ВМИ - внутрисосудистый микроциркуляторный индекс
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИГ - индекс гиперемии
ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ЛЖ – левый желудочек
ММ – масса миокарда
ОМИ - общий микроциркуляторный индекс
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ПВГД - печеночный венозный градиент давления
ПГ – портальная гипертензия
ПМИ – периваскулярный микроциркуляторный индекс
ПСИ - печеночный сосудистый индекс
САД – систолическое артериальное давление
СМАД - суточное мониторирование АД
СМИ - сосудистый микроциркуляторный индекс
СОЖ - слизистая оболочка желудка
ТГ – триглицериды
УЗДГ - ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ХС-ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности
ЦП - цирроз печени
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ - электрокардиография
ЭХО-КГ – эхокардиография
ЯБ – язвенная болезнь
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
AUC - площадь под кривой "концентрация - время"
C_{max} – максимальная концентрация
MRT - среднее время удержания препарата в крови
T_{max} – время достижения максимальной концентрации