

Сравнительная эффективность антигипертензивных средств у больных гипотиреозом

Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич

Казанский государственный медицинский университет. Казань, Россия

Comparative effectiveness of antihypertensive agents in hypothyreosis patients

E.T. Dykhne, A.S. Galyavich

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель. Оценить влияние различных антигипертензивных средств на степень (ст.) выраженности артериальной гипертонии (АГ) у больных с гипотиреозом.

Материал и методы. Обследован 81 больной с первичным гипотиреозом средней ст. тяжести и АГ I – III ст. Проводились общеклиническое обследование, гормональное исследование; ультразвуковое исследование щитовидной железы; биохимический анализ крови (определение липидного профиля, глюкозы, креатинина, калия), электрокардиография, эхокардиография. Пациенты были разделены на четыре группы: в I группе больных лечили агонистом имидазолиновых рецепторов рилменидином, во II – ингибитором ангиотензин-превращающего фермента спираприлом, в III – диуретиком индапамидом, в IV группе – дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином.

Результаты. Спироприл снизил систолическое АД (САД) на 9,1% и диастолическое (ДАД) на 7,1%, амлодипин понизил САД и ДАД на 10,7% и 9,6% соответственно; рилменидин на 8,3% и 7,8% соответственно. В отношении истинной антигипертензивной эффективности монотерапии индапамидом в настоящем исследовании судить трудно, т.к. монотерапию использовали у 1/3 больных. Тем не менее, в группе индапамида снижение САД и ДАД оказалось более выраженным (10,5% и 8,4% соответственно), чем в группах спираприла и рилменидина, где монотерапия была у 75% и 68,4% больных, соответственно.

Заключение. Учитывая хороший антигипертензивный эффект индапамида преимущественно в сочетании со вторым антигипертензивным средством, для достижения целевого уровня АД у больных гипотиреозом следует назначать комбинированную терапию, включающую диуретик.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипотиреоз, антигипертензивные средства.

Aim. To assess various antihypertensive agents' effects on arterial hypertension (AH) severity in hypothyrosis patients.

Material and methods. In total, 81 patients with moderate primary hypothyrosis and Stage I-III AH were examined. General clinical examination, hormone level measurement, thyroid ultrasound, blood biochemistry assay (lipid profile, glucose, creatinine, potassium levels), electrocardiography, and echocardiography were performed. The participants were divided into four groups, receiving imidazoline receptor agonist rilmenidine (Group 1), ACE inhibitor spirapril (Group 2), diuretic indapamide (Group 3), and dihydropyridine calcium antagonist amlodipine (Group 4).

Results. Spirapril reduced systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) by 9,1% and 7,1%, amlodipine – by 10,7% and 9,6%, rilmenidine – by 8,3% and 7,8%, respectively. Antihypertensive effectiveness of indapamide monotherapy was problematic to assess, as only 1/3 of the patients received this treatment. Nevertheless, in indapamide group SBP and DBP reduction was greater (10,5% and 8,4%, respectively) than in spirapril and rilmenidine groups, where 75% and 68,4% of the subjects received monotherapy, respectively.

Conclusion. Considering good antihypertensive effect of indapamide, mostly in combination with another antihypertensive agent, target BP level in hypothyrosis patients should be achieved by combined therapy, including diuretic.

Key words: Arterial hypertension, hypothyrosis, antihypertensive agents.

Изучение патологии щитовидной железы с учетом ее высокой распространенности, согласно исследованиям последних десятилетий, является одним из приоритетных направлений в клинике внутренних болезней. Распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2-1%, латентного первичного — 7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин [1].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди лиц с гипотиреозом колеблется в пределах от 0% до 50%. Эта разница отражает различные подходы к критериям диагностики сочетания АГ и гипотиреоза, а также включение в анализ пациентов разных возрастных групп [2].

Механизм возникновения АГ при гипотиреозе остается во многом не ясным. При гипотиреозе увеличивается периферическое сопротивление сосудов (ПСС) в результате недостатка прямого вазодилаторного эффекта тиреоидных гормонов [3,4]. Несмотря на то, что у больных гипотиреозом имеются симптомы сниженного симпатического тонуса, уровень катехоламинов плазмы у них повышен [5]. У больных гипотиреозом диагностируется низкорениновая форма АГ, механизм которой неизвестен [6]. При гипотиреозе отмечается увеличение общего количества жидкости в организме с относительным снижением внутрисосудистого объема и гипонатриемией [7].

Известны данные о том, что эффективная заместительная гормонотерапия (ЗГТ) может существенно снизить уровень артериального давления (АД) [6].

Наряду с этим, информация об эффективности антигипертензивных средств при гипотиреозе малочисленна и противоречива [8].

Было предпринято исследование, целью которого стала оценка сравнительной эффективности различных антигипертензивных средств у больных гипотиреозом.

Материал и методы

Обследован 81 больной первичным гипотиреозом средней степени (ст.) тяжести — средний уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составил $8,75 \pm 9,16$ мкМЕ/мл, и АГ в возрасте 41-75 лет (средний возраст $59,8 \pm 7,9$): 79 женщин (97,5%) и 2 мужчин (2,5%). По этиологии среди больных причиной пониженной функции щитовидной железы у 65 (80,2%) явился аутоиммунный тиреоидит, у 16 (19,8%) — послеоперационный гипотиреоз. Длительность гипотиреоза по анамнестическим данным в среднем составила $6,5 \pm 7$ лет. В исследование были включены больные АГ I — III ст. по классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Длительность АГ в среднем составила $13,5 \pm 8,5$ лет. Средний уровень систолического АД (САД) находился в пределах $164,5 \pm 10,5$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — $100,2 \pm 5,1$ мм рт.ст.

Использовались следующие методы исследования: общеклинические — осмотр, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС); гормональное исследование

(ТТГ); ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы; биохимический анализ крови: определение общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛНП), липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина, калия; электрокардиография, эхокардиография.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета Statistica 6.0 для Windows. Рассчитывали средние величины, их отклонения и стандартные ошибки. Гипотезу о равенстве средних оценивали по t-критерию Стьюдента. Вероятность того, что статистические выборки различались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от назначенного антигипертензивного средства. Рандомизация больных не проводилась. Лекарственные средства назначались с учетом противопоказаний к их применению у каждого конкретного больного в соответствии с Рекомендациями ВНОК «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» 2004. В I группе больные лечились агонистом имидазольных рецепторов (АИР) рилменидином в начальной дозе 1 мг/сут., во II — ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) спираприлом в дозе 6 мг/сут., в III — диуретиком (Д) индапамидом в дозе 2,5 мг/сут., в IV группе — дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) амлодипином в дозе 5 мг/сут. При лечении вышеперечисленными антигипертензивными препаратами исследовали их влияние на уровень АГ, ЧСС и функцию щитовидной железы.

Характеристики пациентов всех групп представлены в таблице 1.

При неэффективности монотерапии лечение корригировали через 4 недели в виде увеличения дозы основного препарата или добавления второго антигипертензивного средства. В качестве второго антигипертензивного средства при применении ИАПФ и АИР использовали Д, что наиболее патогенетически обосновано. В группах первоначального лечения Д и АК в качестве второго антигипертензивного средства использовали ИАПФ. Так или иначе, были применены следующие комбинации: ИАПФ + Д, Д + ИАПФ, АИР + Д, АК + ИАПФ.

Пациенты посещали врача в течение двух месяцев каждые 2 недели. Во время каждого визита оценивались состояние больных, приверженность лечению (учет выданного/возвращенного препарата), уточнялась переносимость препарата, измерялись АД по методу Короткова, ЧСС. Через 2 месяца антигипертензивного лечения исследовалась функция щитовидной железы путем определения уровня ТТГ.

Результаты

Результаты лечения во всех группах больных представлены в таблице 2.

В группе спираприла, принимающей L-тироксин в средней дозе $52,5 \pm 31,1$ мкг/сут., среднее САД достоверно снизилось на 13,6 мм рт.ст. (9,1%), среднее ДАД — на 6,5 мм рт.ст. (7,1%), ЧСС была в пределах $65,4 \pm 4,3$ уд./мин, средний уровень ТТГ сохранился примерно на том же уровне — $10,2 \pm 10,3$ мкМЕ/мл. Целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. в данной группе достигли 20% больных. При этом на

Таблица 1

Характеристики пациентов по группам

	Группа спираприла	Группа рилменидина	Группа амлодипина	Группа индапамида
Пациенты, n	20	19	20	21
Средний возраст, лет	62±8,4	56,4±8,7	59,5±5,6	61±8,2
Продолжительность АГ, лет	17±15,2	16,5±11,5	17,2±5	12,5±6,7
Продолжительность гипотиреоза, лет	8±10,6	6,4±7,8	5,4±3,7	6±4,4
САД, мм рт.ст.	162,2±12,8	169,2±9,9	164,5±7,5	163,4±10,2
ДАД, мм рт.ст.	98,4±6,2	102,3±4,3	101,2±4,0	99,5±5,1
ЧСС, уд./мин	66,5±5,6	69,5±5,7	67±3,6	66,4±4,8
ТТГ, мкМЕ/мл	11,7±13,5	10,3±10,4	7,3±3,8	6,0±5,4
ХС, ммоль/л	7,26±1,24	6,47±0,97	6,72±0,55	6,17±1,35
ТГ, ммоль/л	2,84±0,6	2,49±0,67	2,27±0,32	2,56±0,9
ЛНП, ммоль/л	4,69±1,1	4,25±0,95	3,81±0,41	3,66±1,2
ЛВП, ммоль/л	1,12±0,26	1,17±0,26	1,07±0,13	1,23±0,43

Таблица 2

Динамика САД, ДАД, ЧСС и ТТГ у больных АГ и гипотиреозом до и после лечения

	Спиреприл (моно – 75%)		Рилменидин (моно – 68,4%)		Амлодипин (моно – 70%)		Индапамид (моно – 33,3%)	
	До	После	До	После	До	После	До	После
САД, мм рт.ст. p<0,001	162,2±12,8	148,6±11,9	169,2±9,9	156±8,8	164,5±7,5	148,6±7,7	163,4±10,2	147,9±11,6
ДАД, мм рт.ст. p<0,001	98,4±6,2	91,9±5,1	102,3±4,3	94,9±4,4	101,2±4,0	92,3±3,4	99,5±5,1	91,8±5,7
ЧСС, уд./мин p>0,05	66,5±5,6	65,4±4,3	69,5±5,7	64,3±3	67±3,6	66,8±3,9	66,4±4,8	67,5±3,6
ТТГ, мкМЕ/мл p>0,05	11,7±13,5	10,2±10,3	10,3±10,4	9,2±8,7	7,3±3,8	7,3±3,9	6,0±5,4	5,3±4,1

монотерапии спираприлом находились 75% пациентов, у 25% пациентов к терапии был добавлен Д.

В группе рилменидина, принимающей L-тироксин в средней дозе 56,6±31,6 мкг/сут., среднее САД достоверно снизилось на 13,2 мм рт.ст. (8,3%), среднее ДАД – на 7,4 мм рт.ст. (7,8%), средняя ЧСС несколько уменьшилась с 69,5±5,7 уд./мин до 64,3±3 уд./мин, средний уровень ТТГ незначительно снизился с 10,3±10,4 мкМЕ/мл до 9,2±8,7 мкМЕ/мл. Монотерапию рилменидином получали 68,4% пациентов, остальным был добавлен Д.

В группе амлодипина, принимающей L-тироксин в средней дозе 56,9±31,3 мкг/сут., среднее САД достоверно снизилось на 15,9 мм рт.ст. (10,7%), среднее ДАД – на 8,9 мм рт.ст. (9,6%), ЧСС и уровень ТТГ существенно и достоверно не изменились и составили в среднем 66,8±3,9 уд./мин. и 7,3±3,9 мкМЕ/мл, соответственно. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) в данной группе достигли 5% больных. При этом на монотерапии амлодипином находились 70% пациентов.

В группе индапамида, принимающей L-тироксин в средней дозе 56±31,3 мкг/сут., среднее САД достоверно снизилось на 15,5 мм рт.ст. (10,5%), среднее ДАД – на 7,7 мм рт.ст. (8,4%), ЧСС незначительно увеличилась до 67,5±3,6 уд./мин, средний уровень ТТГ существенно не изменился и составил 5,3±4,1 мкМЕ/мл. Целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. в этой группе достигли 14,3% больных. Монотерапию индапамидом получали 33,3% пациентов, 66,7% пациентам к терапии был добавлен ИАПФ.

Динамика САД, ДАД, ЧСС у больных АГ и гипотиреозом до и после лечения отражена в таблице 2.

Обсуждение

Было проанализировано влияние антигипертензивных средств разных классов: ИАПФ спираприла, АИР рилменидина, АК амлодипина и Д индапамида на показатели САД и ДАД и функцию щитовидной железы у больных гипотиреозом, не углубляясь в причинно-следственные взаимосвязи АГ и гипотиреоза.

В отношении антигипертензивного эффекта ИАПФ при гипотиреозе имеются противоречивые сведения. По данным некоторых авторов [8] ИАПФ являются средствами патогенетической терапии АГ при гипотиреозе у лиц пожилого возраста. Это объясняется повышенным ПСС и увеличением уровня ренина. На оба эти звена патогенеза АГ действуют ИАПФ. Однако в отношении уровня ренина у пожилых людей и эффективности ИАПФ существуют прямо противоположные точки зрения – низкий уровень ренина у лиц пожилого возраста подтверждается малой эффективностью ИАПФ. ИАПФ спираприл снизил САД на 9,1% и ДАД на 7,1%, в то время как АК амлодипин снизил САД и ДАД на 10,7% и 9,6%, соответственно, т.е. ИАПФ уступил АК по антигипертензивной эффективности.

В отношении антигипертензивной эффективности АИР у больных с гипотиреозом данные в доступной литературе отсутствуют. В настоящем исследовании рилменидин продемонстрировал умеренный антигипертензивный эффект, снизив САД и ДАД на 8,3% и 7,8% соответственно. Это можно объяснить основным механизмом действия АИР, который заключается в ингибировании повышенной активности симпатической нервной системы. У

больных гипотиреозом с АГ такой механизм, по-видимому, не является ведущим, что подтвердили результаты исследования.

Что касается истинной антигипертензивной эффективности монотерапии Д индапамидом, судить было трудно, т.к. им лечились только 1/3 больных, а всем остальным был добавлен второй препарат. Тем не менее, в этой группе лечения снижение САД и ДАД оказалось более выраженным — на 10,5% и на 8,4% соответственно, чем в группах лечения ИАПФ и АИР, где монотерапию использовали у 75% и 68,4% больных, соответственно.

Учитывался факт комбинированного действия антигипертензивных препаратов у больных в плане снижения АД. Однако, поскольку были использованы практически одни и те же препараты в качестве второго средства, можно принять, что было проанализировано влияние на функцию щитовидной железы спираприла, рилменидина, амлодипина индапамида. Назначение этих препаратов существенно не влияло на функцию щитовидной железы.

Литература

1. Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. РМЖ 1999; 7 (7).
2. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. J Hum Hypert 1998; 12: 79-82.
3. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. Thyroid 1996; 6: 505-12.
4. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, et al. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. Anesth Analg 1997; 85: 734-8.
5. Polikar R, Kennedy B, Ziegler M, et al. Plasma norepinephrine kinetics, dopamine-beta-hydroxylase, and chromogranin-A, in hypothyroid patients before and following replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 277-81.
6. Streeten DH, Anderson GH, Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. Hypertension 1988; 11: 78-83.
7. Moses AM, Schieinman SJ. The kidneys and electrolyte metabolism in hypothyroidism. In: Braverman L.E., Utiger R.D. (eds) Werner and Ingbar's The Thyroid: a Fundamental and clinical textbook. 7 th Edition. Philadelphia 1996, pp. 812-5.
8. Гаркунова Л.В., Аметов А.С. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антигипертензивных препаратов других групп у больных гипотиреозом в сочетании с артериальной гипертензией. Кардиология 2005; 9: 79-80.

Следует отметить, что во всех группах лечения уровень ГЗТ был одинаковым, что позволяет исключить дополнительный антигипертензивный эффект L-тироксина в пользу какого-либо антигипертензивного средства.

Выводы

Лечение ИАПФ спираприлом, АИР рилменидином, АК амлодипином, Д индапамидом не нарушает функцию щитовидной железы у больных гипотиреозом.

Более выраженным антигипертензивным эффектом у больных гипотиреозом с АГ обладает амлодипин, менее выраженным — рилменидин и спираприл.

Учитывая хороший антигипертензивный эффект индапамида преимущественно в сочетании со вторым антигипертензивным средством, для достижения целевого АД у больных гипотиреозом следует использовать комбинированную терапию, включающую этот Д.

Поступила 03/08-2007