

0- 779853

На правах рукописи

Терегулова Елена Теодоровна

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ**

14.00.06 – кардиология

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» на кафедре факультетской терапии

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Галявич Альберт Сарварович

зав. кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО

«Казанский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты:

д.м.н., член-корр. РАМН, профессор

Маколкин Владимир Иванович

ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова»

д.м.н., профессор

Котовская Юлия Викторовна

ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация:

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Защита диссертации состоится « 30 » октября 2008 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 в Российском университете дружбы народов (117 292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61)

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117 198, г. Москва, ул.Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан “ ____ ” сентября 2008 г.



Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

П.П.Огурцов

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АД п - пульсовое артериальное давление
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
ГБ - гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
иАПФ - ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МОК - минутный объем кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
САД - систолическое артериальное давление
СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
СрАД - среднее артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ССС – сердечно-сосудистая система
Т3 св. – трийодтиронин свободный
Т4 св. – тироксин свободный
ТГ - триглицериды
ТТГ - тиреотропный гормон
УдОПСС – удельное общее периферическое сосудистое сопротивление
УИ – ударный индекс
УО - ударный объем
ХС – холестерин
ЧСС - частота сердечных сокращений

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Артериальная гипертония (АГ) — наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ). Результаты эпидемиологических исследований, проведенные в разных регионах России в течение последних 20 лет, свидетельствуют о том, что АГ выявлена у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин (ДАГ I, 2000; Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и соавт., 2001).

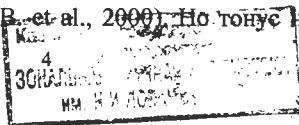
АГ является одной из основных причин преждевременной инвалидности и смертности (Панченкова Л. А., Трошина Е. В., Юркова Т. Н. и др., 2000; Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я, 2002; Чазова И.Е., 2002; Остроумова О.Д., Ищенко К.А., 2007). В России АГ занимает первое место по вкладу в смертность от ССЗ (Шальнова С.А., 2003).

Эти данные свидетельствуют о неудовлетворительном контроле артериальной гипертонии в России, несмотря на понимание актуальности этой проблемы и большой арсенал современных антигипертензивных препаратов. В силу своей распространенности АГ стала по существу междисциплинарной проблемой, в связи с чем необходимы четкие и понятные разным специалистам рекомендации по ее рациональному ведению: адекватный подход к выбору лекарственной терапии, эффективная, правильно назначенная антигипертензивная терапия, ее соответствие принятым стандартам качества лечения, разработка научно обоснованных критериев использования препаратов, улучшение качества жизни пациентов.

Наряду с сердечно-сосудистой патологией, наблюдается рост заболеваемости гипотиреозом (Терпугова О.В., 1997; Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., 2000; Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al., 2002).

По данным исследования Г.А Мельниченко (1999), распространенность манифестного первичного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1%, латентного первичного – 7-10% среди женщин и 2-3% среди мужчин.

Наиболее частыми симптомами со стороны ССС при гипотиреозе являются брадикардия и артериальная гипертензия (Терещенко И.В., Цепелев В.В., Иванова Э.С., 1993; Куренкова И.Г., Яковлев В.В., 1999), которая характеризуется преимущественным повышением диастолического АД (ДАД). Оно связано с повышенным общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) (Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al., 2000). Но тонус не только мелких



сосудов на периферии ответственен за показатели АД. Важным также является тонус центральных артерий, который вносит вклад в жесткость сосудистой системы. В последнее время вновь усилился интерес к исследованиям жесткости сосудистого русла, что связано с необходимостью получить надежные критерии стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), доступные в условиях реальной медицинской практики (Орлова Я.А., Агеев Ф.Т., 2006).

Учитывая актуальность проблемы артериальной гипертонии у больных гипотиреозом, а также недостаточное количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов в данном направлении, было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования: изучить гемодинамику и особенности упругих свойств артериальной стенки плечевой артерии у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом и оценить эффективность различных антигипертензивных средств у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

Задачи:

1. Сравнить основные параметры гемодинамики у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом и артериальной гипертонией без нарушения функции щитовидной железы.

2. Оценить упругость артериальной стенки плечевой артерии у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом и артериальной гипертонией без нарушения функции щитовидной железы.

3. Изучить корреляционную зависимость между модулем объемной упругости плечевой артерии и показателями гемодинамики, липидного обмена и уровнем тиреоидных гормонов у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

4. Сравнить эффективность различных антигипертензивных средств у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

5. Оценить влияние антигипертензивных средств у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом на функцию щитовидной железы

Научная новизна. Впервые изучен модуль объемной упругости артериальной стенки плечевой артерии у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

Впервые изучена взаимосвязь между модулем упругости и уровнем тиреоидных гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4 св.), свободного трийодтиронина (Т3 св.) у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

Проведен сравнительный анализ эффективности антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

Практическая ценность. Проведенный сравнительный анализ назначения антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом показывает, что наибольший эффект у данной категории больных достигается антагонистами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены в практику поликлиники МСЧ МВД по РТ, в кардиологическое отделение Республиканской клинической больницы и учебный процесс на кафедре факультетской терапии Казанского государственного медицинского университета.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Жесткость артериальной системы у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом выше, по сравнению с больными артериальной гипертонией без нарушения функции щитовидной железы.

2. Больным артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом предпочтительнее назначение антагонистов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Апробация диссертации состоялась 5 июня 2008 г. на заседании предметно-проблемной комиссии по кардиологии в ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет». Материалы диссертации были представлены в виде доклада на Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2006, 2007).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель содержит 196 источников, из которых 69 отечественных и 127 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Обследовано 179 человек, из них 35 человек - контрольная группа, 63 больных артериальной гипертензией и 81 больных АГ в сочетании с гипотиреозом.

Контрольную группу составили 35 здоровых человек (средний возраст $48,2 \pm 4,6$ лет), из них 24 женщины и 11 мужчин без отягощенной наследственности по ССЗ, без вредных привычек, с нормальными показателями САД (в среднем $120,7 \pm 9,3$ мм рт. ст.) и ДАД (в среднем $67,5 \pm 6,6$ мм рт. ст.), не страдающих сахарным диабетом, не имеющих ССЗ в анамнезе, ИМТ в среднем $22,6 \pm 2,9$, с нормальными показателями уровней тиреоидных гормонов и липидограммы (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и лабораторные данные у лиц контрольной группы и обследованных больных

Данные обследования	Контрольная группа (n=35) (M $\pm$ σ)	I группа (n=81) (M $\pm$ σ)	II группа (n=63) (M $\pm$ σ)
Возраст, лет	48,2 $\pm$ 4,6	59,8 $\pm$ 7,9 p*>0,05	57,6 $\pm$ 6,7
ИМТ	22,6 $\pm$ 2,9	30,1 $\pm$ 5,1 p<0,001 p*>0,05	28,9 $\pm$ 5,25
Продолжительность АГ, лет	-	11,3 $\pm$ 8,5 p*=0,092	9 $\pm$ 7,5
Продолжительность гипотиреоза, лет	-	6,5 $\pm$ 7	-
Уровень ТТГ, мкМЕ/мл	2,2 $\pm$ 0,8	11,33 $\pm$ 6,86 p<0,001, p*<0,001	2,1 $\pm$ 0,7 p>0,05
Уровень своб. Т4, мкМЕ/мл	18,4 $\pm$ 2,3	6,98 $\pm$ 1,8 p<0,001, p*<0,001	18,3 $\pm$ 2,5 p>0,05
Уровень своб. Т3, мкМЕ/мл	5,1 $\pm$ 0,7	2,16 $\pm$ 0,56 p<0,001, p*<0,001	5,3 $\pm$ 0,7 p>0,05
Уровень ХС, ммоль/л (M $\pm$ σ)	4,2 $\pm$ 0,4	6,67 $\pm$ 1,08 p<0,001, p*=0,002	6,2 $\pm$ 0,6 p<0,001
Уровень ТГ, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,69 p<0,001, p*>0,05	3,1 $\pm$ 0,7 p<0,001
Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,3	4,51 $\pm$ 0,99 p<0,001, p*>0,05	4,4 $\pm$ 1,1 p<0,001
Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,7 $\pm$ 0,3	1,04 $\pm$ 0,16 p<0,001, p*>0,05	1,03 $\pm$ 0,18 p<0,001

p - достоверность различий данных пациентов I и II групп от контрольной группы

p* - достоверность различий данных пациентов I и II групп

I группу составили 81 пациент (средний возраст $59,8 \pm 7,9$ лет, 79 женщин (97,5%) и 2 мужчин (2,5%)) с первичным гипотиреозом средней степени тяже-

сти (средний уровень тиреотропного гормона составил $11,33 \pm 6,86$ мкМЕ/мл, что достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой, средний уровень Т4 св. – $6,98 \pm 1,8$ мкМЕ/мл, средний уровень Т3 – $2,16 \pm 0,56$ мкМЕ/мл, что достоверно ($p < 0,001$) ниже по сравнению с контрольной группой), продолжительность которого в среднем составила $6,5 \pm 7$ лет и АГ. По этиологии причиной пониженной функции щитовидной железы у 65 больных (80,2%) явился аутоиммунный тиреоидит (АИТ), у 16 (19,8%) – постоперационный гипотиреоз. В исследование были включены больные артериальной гипертензией 1, 2, 3 степени. Длительность артериальной гипертензии в среднем составила $11,3 \pm 8,5$ лет. Показатели общего холестерина, ТГ, ЛПНП у данной группы пациентов были достоверно ($p < 0,001$) выше, по сравнению с контрольной группой. ЛПВП были достоверно ($p < 0,001$) ниже у данной группы, чем у группы контроля. Клинические и лабораторные данные у больных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом представлены в табл. 1.

II группа - группа артериальной гипертензии без нарушения функции щитовидной железы из 63 человек (средний возраст составил $57,6 \pm 6,7$ лет, 21 женщина и 42 мужчин), страдающих артериальной гипертензией. Продолжительность АГ в данной группе составляла в среднем $9 \pm 7,5$ лет. В исследование были включены больные артериальной гипертензией 1, 2, 3 степени. Показатели тиреоидных гормонов находились в пределах нормы. Уровень холестерина был достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с контрольной группой, но достоверно ниже по сравнению с I группой ($p = 0,002$). Уровни ТГ, ЛПНП достоверно ($p < 0,001$) были выше по сравнению с группой контроля и недостоверно ($p > 0,05$) отличались от I группы. Показатели ЛПВП были достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля и недостоверно ($p > 0,05$) отличались от I группы. Клинические и лабораторные данные у больных артериальной гипертензией без нарушения функции щитовидной железы представлены в табл. 1.

Среди больных артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом, АГ эндокринного (гипотиреоидного) генеза диагностирована у 18 (22,2%) больных. При этом по данным медицинской документации, у них ранее отсутствовала гипертоническая болезнь и АГ иного симптоматического генеза в анамнезе. При анализе АГ у данных больных, в зависимости от степени тяжести, АГ 1 степени диагностирована у 10 (55,6%) больных; АГ 2 степени – у 8 (44,4%) больных (табл. 2).

АГ смешанного генеза, при наличии в анамнезе ГБ, диагностирована у 63 (77,8%) больных. При этом АГ 1 степени выявлена у 11 (17,5%) больных, АГ 2 степени – у 45 (71,4%) больных, АГ 3 степени – у 7 (11,1%) больных (табл. 2).

Необходимо отметить, что при сравнении уровня АД у пациентов с наличием в анамнезе ГБ, произошло увеличение ее тяжести, как за счет диастолического, так и систолического АД, что анамнестически совпало с развитием симптомов гипотиреоза.

Т а б л и ц а 2

Структура артериальной гипертензии по степени тяжести гипотиреозного и смешанного генезов

АГ (n=81)	гипотиреозного генеза (n=18)	I степ.	10 (55,6%)
		II степ.	8 (44,4%)
		III степ.	-
	смешанного ге- неза (n=63)	I степ.	11 (17,5%)
		II степ.	45 (71,4%)
		III степ.	7 (11,1%)

Критерии включения:

- амбулаторные больные любого пола в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;
- больные со стойким повышением артериального давления, верифицированным данными анамнеза, общеклинического исследования, лабораторных и инструментальных методов исследования, консультаций специалистов, а также неоднократного измерения АД (3 и более раз) во время амбулаторного приема в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОГ 2001;
- больные первичным гипотиреозом, верифицированным на основании анамнеза, клинической картины, анализа амбулаторных карт больных, лабораторных данных, получающие заместительную терапию;
- отсутствие регулярного приема антигипертензивных средств длительного действия в течение последних двух недель.

Критерии исключения:

- артериальная гипертензия иного симптоматического генеза;
- наличие или планируемая беременность;
- тяжелые почечная и печеночная недостаточности;
- выраженная сердечная недостаточность;
- тяжелое сопутствующее заболевание;

- применение лекарственных средств, совместное назначение с которыми выше названных препаратов приведет к нежелательным взаимодействиям.

Пациенты I группы – больные артериальной гипертензией в сочетании с гипотиреозом, участвующие в исследовании были разбиты на четыре подгруппы, по назначаемым антигипертензивным средствам на фоне приема заместительной терапии (табл. 3). В одной подгруппе проводилось лечение агонистом имидазолиновых рецепторов – рилменидином (торговое название – альбарел, Egis, Венгрия) в суточной дозе 1-2 мг, титрование дозы происходило на 4 неделе лечения; в другой – ингибитором АПФ – спираприлом (торговое название – квадроприл, AWD pharma, Германия) в суточной дозе 6 мг. В третьей подгруппе пациенты получали лечение тиазидоподобным диуретиком – индапамидом (торговое название – акрипамид, Акрихин, Россия) в дозе 2,5 мг в сутки. Четвертая подгруппа пациентов принимала антагонист кальция из группы дигидропиридинов третьего поколения – амлодипин (торговое название – акридипин, Marvel, Индия) в суточной дозе 5-10 мг, титрование дозы происходило на 4 неделе лечения. Препарат назначался с учетом его показаний/противопоказаний у конкретного пациента. При лечении вышеперечисленными антигипертензивными препаратами исследовалось их влияние на уровень АД, на функцию щитовидной железы.

На фоне лечения пациенты посещали врача в течение двух месяцев, у каждого пациента в среднем было 3 визита. Во время каждого визита оценивалось состояние больных, приверженность к лечению (подсчет выданного/возвращенного препарата), уточнялась переносимость препарата, измерялось артериальное давление по методу Короткова, проводился подсчет частоты сердечных сокращений. Наряду с этим, через два месяца лечения проводилось гормональное исследование функции щитовидной железы (определение уровня ТТГ).

Т а б л и ц а 3

Подгруппы пациентов

Показатель	Подгруппа спираприла	Подгруппа рилменидина	Подгруппа амлодипина	Подгруппа индапамида
Кол-во пациентов	20	19	20	21
Средний возраст, лет (M±σ) *	62±8,4	56,4±8,7	59,5±5,6	61±8,2
Продолжительность АГ, лет (M±σ) *	17±15,2	16,5±11,5	17,2±5	12,5±6,7

Показатель	Подгруппа спираприла	Подгруппа рилменидина	Подгруппа амлодипина	Подгруппа индапамида
Продолжительность ги- потиреоза, лет ($M \pm \sigma$) *	8 $\pm$ 10,6	6,4 $\pm$ 7,8	5,4 $\pm$ 3,7	6 $\pm$ 4,4
Исх. САД, мм рт ст ($M \pm \sigma$) *	162,2 $\pm$ 12,8	169,2 $\pm$ 9,9	164,5 $\pm$ 7,5	163,4 $\pm$ 10,2
Исх. ДАД, мм рт ст ($M \pm \sigma$) *	98,4 $\pm$ 6,2	102,3 $\pm$ 4,3	101,2 $\pm$ 4,0	99,5 $\pm$ 5,1
ЧСС, уд. в мин ($M \pm \sigma$) *	66,5 $\pm$ 5,6	69,5 $\pm$ 5,7	67 $\pm$ 3,6	66,4 $\pm$ 4,8
ТТГ, мкМЕ/мл($M \pm \sigma$)*	11,6 $\pm$ 7,6	11,2 $\pm$ 9,7	11,4 $\pm$ 4,4	11,2 $\pm$ 5,5
ХС, ммоль/л($M \pm \sigma$) *	7,26 $\pm$ 1,24	6,47 $\pm$ 0,97	6,72 $\pm$ 0,55	6,23 $\pm$ 1,22
ТГ, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	3,31 $\pm$ 0,51	3,12 $\pm$ 0,68	3,13 $\pm$ 0,73	3,64 $\pm$ 0,73
ЛПНП, ммоль/л($M \pm \sigma$)*	4,93 $\pm$ 1,14	4,5 $\pm$ 0,93	4,56 $\pm$ 0,64	4,11 $\pm$ 1,07
ЛПВП, ммоль/л($M \pm \sigma$)*	1 $\pm$ 0,15	1,1 $\pm$ 0,21	1,04 $\pm$ 0,14	1,03 $\pm$ 0,13
Доза L-тироксина ($M \pm \sigma$) *	52,5 $\pm$ 31,05	56,58 $\pm$ 31,56	56,88 $\pm$ 31,28	55,95 $\pm$ 31,28

* различия между подгруппами недостоверны - $p > 0,05$

Методы исследования

На каждого пациента была заведена регистрационная карта-опросник, в которой были отражены жалобы пациента, история развития заболеваний (гипотиреоза, артериальной гипертензии). При анализе данных медицинской документации больных АГ в сочетании с гипотиреозом изучалось наличие в анамнезе ранее, до развития дисфункции щитовидной железы, артериальной гипертензии, уточнялся ее генез.

Использовались следующие методы исследования: общеклинические (осмотр, определение антропометрических данных (веса, роста), высчитывался ИМТ по формуле вес (в кг)/ рост (m^2), измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений и т.д.), гормональное исследование (ТТГ, Т4 св., Т3 св.); УЗИ щитовидной железы; скintiграфия щитовидной железы (по определенным показаниям – диффузное увеличение щитовидной железы по данным УЗИ для исключения онкологических заболеваний), биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография.

Для оценки показателей артериального давления, центральной гемодинамики использовали аппарат АПКО-8-РИЦ, основанный на осциллометрическом методе измерения. Обследуемый, перед началом регистрации находился в полном покое в положении лежа не менее 10 минут. На левое плечо обследуемого, накладывалась соединенная с измерительным блоком манжета. Середина манжеты находилась на уровне 4-го межреберья. Нижний край манжеты был на 2,5 см выше локтевой ямки. Положение руки обследуемого обеспечивало нахож-

дение манжеты на уровне сердца. Далее проводили 3 измерения с интервалом не менее 2 минут.

Определяли систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднегемодинамическое артериальное давление (СрАД), пульсовое артериальное давление (АД п), ударный объем крови (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем кровообращения (МОК), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УдОПСС), число сердечных сокращений (ЧСС), модуль объемной упругости сосудистой стенки.

Расчетные (нормализованные) показатели вычисляли по следующим формулам:

УИ ($\text{мл}/\text{м}^2$)= $\text{УО}/\text{S}$, где S – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле Дю Буа: $\text{S}=\text{В}^{0,423} * \text{Р}^{0,725} * 0,007184$, где В – масса тела (кг), Р – рост (см), 0,007184 – постоянный эмпирически найденный коэффициент (Виноградова Т.С., 1986);

СИ ($\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$)= $\text{МОК}/\text{S}$;

УдОПСС= $\text{ОПСС}/\text{S}$.

Методы статистической обработки материала

Расчеты и графические иллюстрации выполнены с помощью электронной таблицы Microsoft Excel 2003. Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с применением программы STATISTICA 5.0. Среди методов обработки использовались простая статистика, непарный t-критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона, однофакторный дисперсионный и дискриминантный анализы. Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Состояние периферической и центральной гемодинамики

у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом

Гемодинамические параметры контрольной группы отражены в таблицах 4, 5.

Таблица 4

Структура АД у лиц контрольной группы и обследованных больных

Исучаемые параметры	Контрольная группа (n=35) (M±σ)	I группа (n=81) (M±σ)	II группа (n=63) (M±σ)
САД, мм рт.ст.	120,7±9,3	164,5±10,5 p<0,001 p*=0,001	157±13,8 p<0,001
СрАД, мм рт.ст.	90,9±6,7	127,9±6,7 p<0,001 p*=0,001	121,9±11,33 p<0,001
ДАД, мм рт.ст.	67,5±6,6	100,2±5,1 p<0,001, p*=0,007	96,4±11,08 p<0,001
АД пульс., мм рт.ст.	53,23±8,47	64,2±7,95 p<0,001, p*=0,01	60,7±10,0 p<0,001
АД уд, мм рт.ст.	24,6±7,09	36,1±6,21 p<0,001, p*=0,04	32,5±7,56, p<0,001

p - достоверность различий данных пациентов I и II групп от контрольной группы.

p* - достоверность различий данных пациентов I и II групп.

Во II группе – группе артериальной гипертензии - САД, ДАД, СрАД, АД пульсовое и ударное АД были достоверно (p<0,001) выше, чем в группе контроля (табл. 4). Средняя ЧСС недостоверно (p>0,05) отличалась от группы контроля. Показатели УО и МОК недостоверно (p>0,05) отличались от контрольной группы, в отличие от УИ, который был достоверно (p<0,001) ниже, чем в группе контроля. Показатель СИ оказался ниже, чем в контрольной группе (p=0,017). ОПСС и Уд. ОПСС были достоверно (p<0,001) выше по сравнению с контрольной группой. Модуль объемной упругости также был достоверно выше, чем в контрольной группе (p=0,002) (табл. 5).

Таблица 5

Параметры гемодинамики у лиц контрольной группы и обследованных больных

Исучаемые параметры	Контрольная группа (n=35) (M±σ)	I группа (n=81) (M±σ)	II группа (n=63) (M±σ)
ЧСС, уд. в мин	70,4±9,5	67,4±5,1 p=0,029 p*=0,001	74,1±12,98 p>0,05
УО, мл	82,6±14,4	76,1±11,6 p>0,05, p*>0,05	77,9±19,4 p>0,05
УИ, мл/м ²	47,8±9,3	42,4±7,9 p=0,002, p*>0,05	40,2±9,2 p<0,001
МОК, л/мин	5,7±0,4	5,1±0,9 p<0,001, p*=0,005	5,7±1,6 p>0,05
СИ, л/мин/м ²	3,3±0,4	2,86±0,57 p<0,001, p*>0,05	2,95±0,8 p=0,017
ОПСС	1291±160	2093±360 p<0,001, p*=0,002	1860±505 p<0,001
Уд. ОПСС	746±109,17	1162±206,4 p<0,001, p*<0,001	976,5±305,7 p<0,001
Модуль объемной упругости	0,93±0,22	1,24±0,2 p<0,001, p*=0,036	1,14±0,36 p=0,002

p - достоверность различий данных пациентов I и II групп от контрольной группы.

p* - достоверность различий данных пациентов I и II групп.

У пациентов I группы САД и СрАД были достоверно ($p < 0,001$) выше по сравнению с группой контроля и II группой и составили. ДАД у данной категории пациентов также было достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$) и II ($p = 0,007$) группах. АД пульсовое и ударное АД были достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и со II группами ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно) (табл. 4). ЧСС в данной группе была ниже, чем во II ($p < 0,001$) и контрольной ($p = 0,029$) группах. УО недостоверно ($p > 0,05$) отличался от контрольной группы и пациентов II группы. УИ был ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,002$), от II группы УИ достоверно не отличался. МОК был достоверно ниже при сравнении со II ($p = 0,005$) и контрольной ($p < 0,001$) группами. СИ был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе и недостоверно ($p > 0,05$) отличался от II группы. ОПСС оказалось достоверно выше, чем в контрольной ($p < 0,001$) и II ($p = 0,002$) группах. Уд. ОПСС было достоверно выше у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и во II группе ($p < 0,001$). Модуль объемной упругости достоверно был выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и во II группе ($p = 0,036$) (табл. 5).

Изучалась корреляционная зависимость между модулем объемной упругости и показателями гемодинамики, уровнями тиреоидных гормонов и показателями липидограммы. У группы контроля модуль объемной упругости положительно коррелировал с САД ($p = 0,002$), со СрАД ($p = 0,05$), с АД пульсовым ($p = 0,002$), с ЧСС ($p < 0,001$) и отрицательно – с УО ($p < 0,001$). Не выявлено корреляционной зависимости между модулем объемной упругости и ОПСС, МОК ДАД, тиреоидными гормонами и показателями липидограммы ($p > 0,05$) (табл. 6,7).

Корреляционная зависимость между модулем объемной упругости и показателями гемодинамики, уровнями тиреоидных гормонов и показателями липидограммы во II группе выглядела следующим образом: выявлена положительная корреляционная связь с ОПСС ($p < 0,001$), САД ($p < 0,001$), СрАД ($p < 0,001$), АД пульсовым ($p < 0,001$) и отрицательная – с МОК ($p < 0,001$) и УО ($p < 0,001$). Корреляционная зависимость между модулем объемной упругости и ДАД, ЧСС, тиреоидными гормонами и показателями липидограммы не выявлена (табл. 6,7).

Таблица 6

**Корреляционная зависимость модуля объемной упругости
от гемодинамических параметров**

Показатели	Контрольная группа	I группа	II группа
САД	0,512 $p=0,002$	0,532 $p<0,001$	0,503 $p<0,001$
ДАД	0,079 $p>0,05$	0,175 $p>0,05$	0,179 $p>0,05$
СрАД	0,333 $p=0,05$	0,425 $p<0,001$	0,412 $p<0,001$
ЧСС	0,797 $p<0,001$	0,098 $p>0,05$	0,191 $p>0,05$
МОК	0,036 $p>0,05$	-0,558 $p<0,001$	-0,575 $p<0,001$
УО	-0,601 $p<0,001$	-0,688 $p<0,001$	-0,748 $p<0,001$
ОПСС	0,268 $p>0,05$	0,704 $p<0,001$	0,644 $p<0,001$
АД пульс	0,5 $p=0,002$	0,4 $p<0,001$	0,4 $p<0,001$

Таблица 7

**Корреляционная зависимость модуля объемной упругости
от уровня тиреоидных гормонов и липидограммы**

Показатели	Контрольная группа	I группа	II группа
ТТГ	0,089 $p>0,05$	0,254 $p=0,02$	0,188 $p>0,05$
Т3	0,118 $p>0,05$	0,034 $p>0,05$	0,017 $p>0,05$
Т4	0,224 $p>0,05$	0,051 $p>0,05$	0,096 $p>0,05$
ХС	0,111 $p>0,05$	0,001 $p>0,05$	0,020 $p>0,05$
ЛП	0,142 $p>0,05$	0,004 $p>0,05$	0,130 $p>0,05$
ЛПНП	0,091 $p>0,05$	0,215 $p=0,05$	0,029 $p>0,05$
ЛПВП	0,124 $p>0,05$	0,044 $p>0,05$	0,055 $p>0,05$

Изучалась корреляционная зависимость между модулем объемной упругости и показателями гемодинамики, уровнями тиреоидных гормонов и показателями липидограммы в группе больных АГ в сочетании с гипотиреозом. У данной категории пациентов модуль объемной упругости положительно коррелировал с САД ($p<0,001$), со СрАД ($p<0,001$), с АД пульсовым ($p<0,001$), с ОПСС ($p<0,001$), ТТГ ($p=0,02$) и ЛПНП ($p=0,05$) и отрицательно – с УО ($p<0,001$) и

МОК ($p < 0,001$). Между ДАД, ЧСС, ТЗ, Т4 св., ХС, ТГ, ЛПВП и модулем объемной упругости корреляционной зависимости выявлено не было (табл. 6,7).

Корреляционной зависимости между уровнем тиреоидных гормонов и САД, ДАД, СрАД, ОПСС не выявлено.

В группе пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом изучался показатель модуль объемной упругости в зависимости от возраста пациентов и уровня тиреотропного гормона. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что чем выше уровень ТТГ и чем старше пациент с АГ в сочетании с гипотиреозом, тем выше модуль объемной упругости (табл. 8).

Т а б л и ц а 8

Модуль объемной упругости в зависимости от ТТГ и возраста больных с АГ в сочетании с ГТ

	ТТГ до 10 (n=50)	ТТГ от 11 и выше (n=31)	40-59 лет (n=39)	60-79 лет (n=42)
Модуль объемной упр.	1,2±0,2 (p=0,032)	1,3±0,2 (p=0,032)	1,2±0,2 (p=0,005)	1,3±0,1 (p=0,005)

Применение антигипертензивных средств в группе больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом

С целью коррекции АД проводилась гипотензивная терапия.

В подгруппе пациентов, состоящей из 20 человек, принимающих спираприл (иАПФ) в дозе 6 мг/сут среднее САД снизилось на 13,65 мм рт. ст. ($p=0,01$) (табл. 9), среднее ДАД – на 6,55 мм рт. ст. ($p=0,008$) (табл. 9), средний уровень ТТГ сохранился примерно на том же уровне. Динамика САД, ДАД, изменение ЧСС и уровня ТТГ у больных АГ в сочетании с гипотиреозом на фоне лечения спираприлом представлены в табл. 10.

Т а б л и ц а 9

Снижение АД и изменение уровня ТТГ при применении антигипертензивных препаратов

Подгруппы	% сниж АД p=0,003	% сниж ДАД p=0,011	% изм ТТГ p=0,367	Δ САД p=0,01	Δ ДАД p=0,008	Δ ТТГ p=0,196
Подгруппа спираприла (n=20)	8,41	6,6	1,3	13,65	6,55	0,15
Подгруппа рилменидина (n=19)	7,76	7,2	1,79	13,16	7,37	0,22
Подгруппа амлодипина (n=20)	9,71	8,78	0,66	15,95	8,9	0,09
Подгруппа индапамида (n=21)	9,6	7,82	0,65	15,57	7,76	0,04

Целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) в данной подгруппе достигло 20% больных. На монотерапии спираприлом находились 75% пациентов. При отсутствии удовлетворительного ответа на монотерапию на 4 неделе исследования пациентам назначалось комбинированное лечение. У 25% пациентов к терапии был добавлен диуретик.

Т а б л и ц а 10

**Динамика САД, ДАД и ТТГ у больных артериальной гипертензией
и гипотиреозом на фоне лечения спираприлом, рилменидином,
амлодипином, индапамидом**

Препарат	Спиреприл		Рилменидин		Амлодипин		Индапамид	
	До лечения (M±σ)	На фоне терапии (M±σ)	До лечения (M±σ)	На фоне терапии (M±σ)	До лечения (M±σ)	На фоне терапии (M±σ)	До лечения (M±σ)	На фоне терапии (M±σ)
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	91,7±5,7
ЧСС, уд в мин, (p>0,05)	66,5±5,8	65,4±4,3	69,5±5,6	64,3±3	67±3,6	66,8±3,9	66,4±4,8	67,5±3,6
ТТГ, мкМЕ/мл, (p>0,05)	11,6±7,6	11,45±7,4	11,2±9,7	11±9,4	11,4±4,4	11,3±4,3	11,2±5,5	11,2±5,55

В подгруппе пациентов, состоящей из 19 человек, получающих рилменидин (агонист имидазолиновых рецепторов) в дозе 1-2 мг/сут (титрование дозы происходило на 4 неделе) среднее САД снизилось на 13,16 мм рт. ст. (p=0,01) (табл. 9), среднее ДАД снизилось на 7,37 мм рт. ст. (p=0,008) (табл. 9), средний уровень ТТГ практически не изменился. Динамика САД, ДАД, изменение ЧСС и уровня ТТГ у больных АГ в сочетании с гипотиреозом на фоне лечения рилменидином представлены в табл. 10.

Монотерапию рилменидином получали 68,4% пациентов. При отсутствии эффекта на монотерапию пациентам на 6 неделе исследования назначалась комбинированная терапия диуретиком.

В подгруппе пациентов, состоящей из 20 человек, принимающих амлодипин (антагонист кальциевых каналов) в дозе 5-10 мг/сут (титрование дозы происходило на 4 неделе лечения) среднее САД снизилось на 15,95 мм рт. ст. (p=0,01) (табл. 9), среднее ДАД – на 8,9 мм рт. ст. (p=0,008) (табл. 9), уровень ТТГ суще-

ственно не изменился. Динамика САД, ДАД, изменение ЧСС и уровня ТТГ у больных АГ в сочетании с гипотиреозом на фоне лечения амлодипином представлены в табл. 10.

Целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) в данной подгруппе достигло 5% больных.

На монотерапии амлодипином находились 70% пациентов. При отсутствии удовлетворительного эффекта от монотерапии на 6 неделе исследования пациентам назначалось комбинированное лечение. У 30% пациентов к терапии был добавлен диуретик.

В подгруппе пациентов, состоящей из 21 человека, принимающих индапамид (тиазидный диуретик) в дозе 2,5 мг/сут среднее САД снизилось на 15,57 мм рт. ст. ($p=0,01$) (табл. 9), среднее ДАД – на 7,76 мм рт. ст. ($p=0,008$) (табл. 9), средний уровень ТТГ существенно не изменился. Динамика САД, ДАД, изменение ЧСС и уровня ТТГ у больных АГ в сочетании с гипотиреозом на фоне лечения индапамидом представлены в табл. 10.

Целевого уровня артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) в данной подгруппе достигло 14,3% больных.

Монотерапию индапамидом получали 33,3% пациентов. У 66,7% пациентов к терапии был добавлен ИАПФ.

Сравнив гемодинамические параметры в подгруппах до лечения мы выявили, что они были достоверно не различимы (табл. 11).

Т а б л и ц а 11

Подгруппы	Гемодинамические параметры по подгруппам				
	Показатели гемодинамики				
	УО $p=0,534$	МОК $p=0,235$	ОПСС $p=0,561$	Мод. упру- гости $p=0,867$	АД п до леч $p=0,488$
Подгруппа рилменидина ($n=19$)	78,74±10,92	5,46±0,82	1999,74±361,96	1,19±0,27	66,89±10,15
Подгруппа спираприла ($n=20$)	76,95±17,36	5,06±1,24	2120,65±438,41	1,16±0,24	63,8±8,51
Подгруппа амлодипина ($n=20$)	76,25±9,27	5,11±0,68	2083,80±292,19	1,15±0,17	63,35±5,5
Подгруппа индапамида ($n=21$)	73,38±6,50	4,89±0,67	2159,43±350,33	1,20±0,18	63,95±6,6

Сравнительная эффективность антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом

Методом однофакторного дисперсионного анализа мы сравнили антигипертензивный эффект всех вышеперечисленных препаратов и их влияние на функцию щитовидной железы у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом.

Во всех подгруппах пациентов произошло достоверное ($p < 0,0001$) снижение систолического АД (рис. 1). Достоверной разницы в показателях САД до лечения во всех подгруппах с помощью однофакторного дисперсионного анализа обнаружено не было.

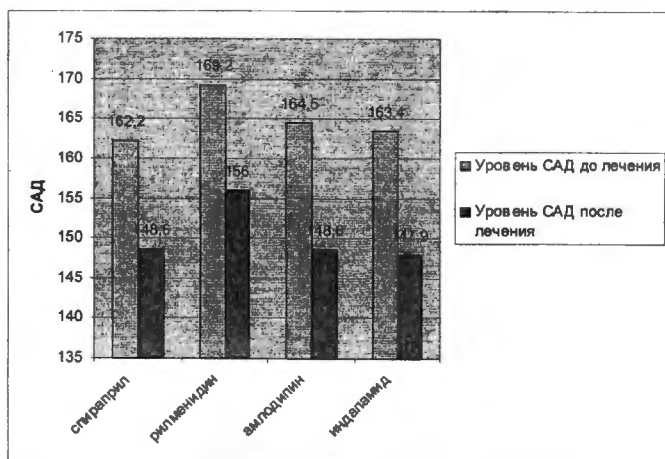


Рис. 1. Динамика САД у пациентов подгрупп спираприла, рилменидина, амлодипина, индапамида до и после лечения

Наибольшее снижение систолического артериального давления произошло в подгруппе амлодипина (на 9,71%) и подгруппе индапамида (на 9,6%) ($p = 0,003$). На третьем месте – подгруппа спираприла (снижение САД на 8,41%). На четвертом месте – подгруппа рилменидина (снижение САД на 7,76%) (табл. 9).

Во всех подгруппах пациентов произошло достоверное ($p < 0,0001$) снижение диастолического АД (рис. 2). Достоверной разницы в показателях ДАД до и после лечения во всех подгруппах с помощью однофакторного дисперсионного анализа обнаружено не было.

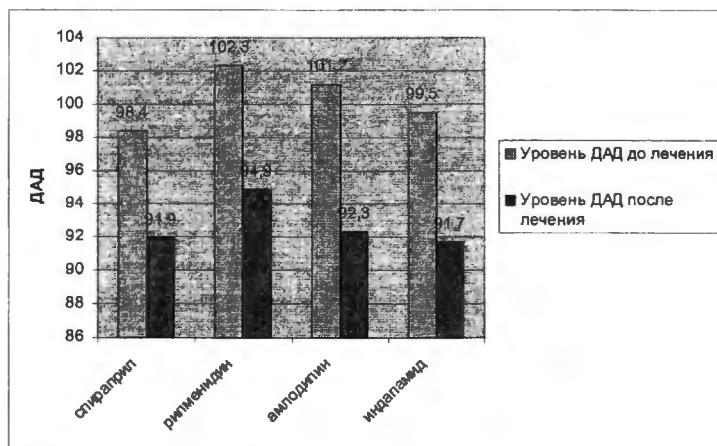


Рис. 2. Динамика ДАД у пациентов подгрупп спираприла, рилменидина, амлодипина, индапамида до и после лечения

Наибольшее снижение диастолического артериального давления произошло в подгруппе амлодипина (на 8,78%) и подгруппе индапамида (на 7,82%) ($p=0,011$). На третьем месте – подгруппа рилменидина (снижение ДАД на 7,2%). На четвертом месте – подгруппа спираприла (снижение ДАД на 6,6%) (табл. 9).

Необходимо отметить, что наилучший антигипертензивный эффект (как в отношении САД, так и ДАД) у данной категории пациентов отмечался у амлодипина и на втором месте – у индапамида. Спирраприл оказал больший антигипертензивный эффект в отношении САД, нежели в отношении ДАД. Рилменидин в большей степени снизил ДАД, чем САД.

Уровень ТТГ во всех подгруппах остался практически на первоначальных значениях (рис. 3). Достоверной разницы ($p>0,05$) в показателях ТТГ до и после лечения во всех подгруппах с помощью однофакторного дисперсионного анализа обнаружено не было (табл. 9).

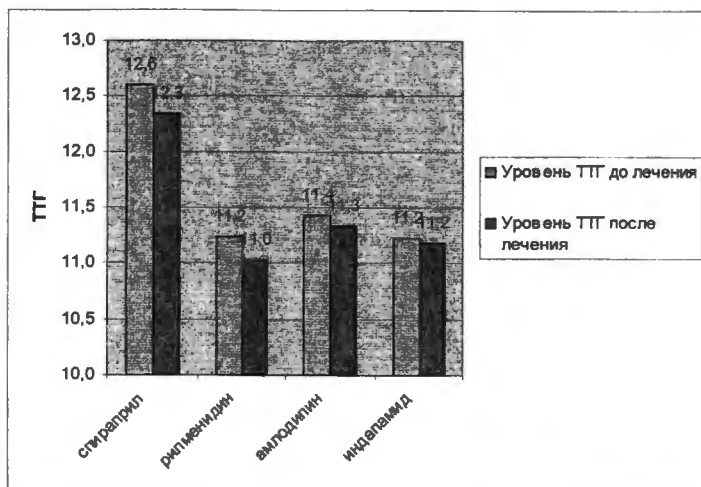


Рис. 3. Изменение уровня ТТГ у пациентов подгрупп спираприла, рилменидина, амлодипина, индапамида до и после лечения

Таким образом, ни один из изученных нами антигипертензивных препаратов не оказал влияния на функцию щитовидной железы.

Мы сравнили антигипертензивный эффект препаратов в зависимости от возраста. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что независимо от возраста у пациентов с АГ в сочетании с гипотиреозом эффективны антагонисты кальциевых каналов и диуретики (табл. 12).

Таблица 12

Процент снижения уровня АД в зависимости от возраста

Препараты	Возраст			
	40-59 лет (n=39)		60-79 лет (n=41)	
	% САД	% ДАД	% САД	% ДАД
Спироприл	8,29 p<0,001	7,3 p=0,037	8,51 p=0,015	6,02 p<0,001
Рилменидин	7,56 p<0,001	7,48 p=0,037	7,74 p=0,015	6,12 p<0,001
Индапамид	9,75 p<0,001	8,92 p=0,037	9,5 p=0,015	7,15 p<0,001
Амлодипин	9,76 p<0,001	8,36 p=0,037	9,67 p=0,015	9,13 p<0,001

ВЫВОДЫ

1. Показатели САД, ДАД, СрАД, АД пульсового в группе больных АГ в сочетании с гипотиреозом статистически достоверно выше, чем в группе больных АГ без нарушения функции щитовидной железы. МОК в группе больных АГ в сочетании с гипотиреозом статистически достоверно ниже, чем в группе больных АГ без нарушения функции щитовидной железы

2. Модуль объемной упругости артериальной стенки плечевой артерии и ОПСС достоверно выше у больных АГ в сочетании с гипотиреозом, чем у больных АГ без нарушения функции щитовидной железы.

3. У больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом имеется прямая корреляция между модулем объемной упругости и САД, СрАД, ОПСС, уровнем ТТГ и ЛПНП и обратная корреляция между модулем объемной упругости и УО, МОК.

4. Среди изученных антигипертензивных препаратов по гипотензивному эффекту у больных артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом имеет преимущество антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда вне зависимости от возраста.

5. Изученные антигипертензивные препараты: агонист имидазолиновых рецепторов (рилменидин), иАПФ (спираприл), тиазидный диуретик (индапамид), антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (амлодипин) не оказывали отрицательного влияния на функцию щитовидной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оценка гемодинамических показателей необходима для дифференцированного назначения антигипертензивных средств у больных артериальными гипертониями различного генеза.

2. Больным артериальной гипертонией в сочетании с гипотиреозом показано назначение антагонистов кальциевых каналов дигидропиридинового ряда.

Список опубликованных печатных работ по теме диссертации:

1. Дыхнэ Е.Т. Сравнительная эффективность антигипертензивных средств у больных гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. Т.7, №1. – С. 11-14.
2. Дыхнэ Е.Т. Течение артериальной гипертонии у больных гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич // Тезисы II Всероссийской научно-практической конферен-

ции «Артериальная гипертония в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога, кардиолога», г. Москва, 1-2 марта 2006г. – М., 2006. – С. 14.

3. Дыхнэ Е.Т. Артериальная гипертония у больных гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ // XI Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». 26-27 апреля 2006 г. Тезисы докладов. – Казань: ЗАО «Новое знание», 2006. – С. 172-173.
4. Дыхнэ Е.Т. Структура степени выраженности артериальной гипертонии и дислипидемии у больных гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов «От диспансеризации к высоким технологиям», Москва, 10-12 октября 2006 г. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. - Т. 5, №6, Приложение 1. - С. 130.
5. Дыхнэ Е.Т. Гипотензивная терапия у больных артериальной гипертонии гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич // XII Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». 25-26 апреля 2007 г. Тезисы докладов. – Казань: «Отечество», 2007. – С. 214-215.
6. Дыхнэ Е.Т. Влияние антигипертензивных средств на течение артериальной гипертонии у больных гипотиреозом / Е.Т. Дыхнэ, А.С. Галявич // Тезисы III Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертонии», г. Казань, 1-2 марта 2007г. – К., 2007. – С. 7
7. Dykhne E.T. Peculiarities of the current of arterial hypertension among the patients with hypothyroidism. // E.T. Dykhne, A.S. Galyavich, E.N. Andreicheva // Abstracts of 16 European Meeting on Hypertension, Madrid, Spain, June 12-15, 2006. – Vol. 24, (Suppl 4).-S. 362.

10 -

Подписано в печать 29.09.2008. Тираж 110 экз. Заказ М-97

Отдел оперативной полиграфии ГУЗ «РМБИЦ»
420059 Казань, ул. Хади Такташа, 125