

Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов,
Т. М. Шибаева, О. Н. Сисина, А. А. Карелина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВАЛЗОМ И ЭСКОРДИ КОРОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Аннотация. Исследованы гипотензивная эффективность, переносимость, влияние на структурно-функциональное состояние сердца и нефропротекция комбинированной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II и дигидропиридиновыми антагонистами кальция у 53 больных умеренной артериальной гипертензией (АГ). Больным в исходном состоянии и на фоне комбинированной терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), доплер-ЭхоКГ, определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Показана высокая эффективность и переносимость данной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией при длительной терапии.

Ключевые слова: дигидропиридиновые антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II, артериальная гипертензия, эскорди кор, валз, нефропротекция, микроальбуминурия.

L. F. Burmistrova, F. K. Rakhmatullov,
T. M. Shibaeva, O. N. Sisina, A. A. Karelina

EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY BY VALZ AND ESCORDI COR IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Abstract. The article analyzes the hypotensive efficiency, tolerability and renoprotective effect of angiotensin receptor blocker/dihydropyridine calcium channel blocker combination therapy in 53 patients with moderate arterial hypertension (AH). The work also describes the way the combined therapy influences cardiac structure and function. In initial state and during the combined therapy the patients underwent diurnal arterial pressure monitoring and Doppler echocardiography; also, their glomerular filtration rate (GFR) was determined. The findings suggest that the combined therapy is highly effective and tolerable in hypertensive patients receiving long-term treatment.

Key words: dihydropyridine calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, arterial hypertension, Escordi Cor, Valz, renoprotection, microalbuminuria.

Введение

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых распространенных нозологий, которая является частой причиной различных сердечно-сосудистых осложнений, утраты трудоспособности и смертности среди населения. Для лечения АГ используются комбинации различных классов антигипертензивных препаратов. Это позволяет добиться стойкого антигипертензивного эффекта с меньшими побочными проявлениями и более выраженными органопротективными действиями. В российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ комбинация антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и блокаторов рецепторов ангио-

тензина II предложена как комбинация препаратов, которая нуждается в изучении [1–4].

Целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивного, нефропротективного эффектов, изменений структурно-функционального состояния сердца, переносимости комбинированной терапии валзом и эсморди кором у больных АГ.

1. Материал и методы

У 53 больных (28 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 44 до 65 лет (средний возраст 57 ± 4 года), страдающих гипертонической болезнью II стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2009), изучали антигипертензивный эффект и переносимость комбинации валза (Actavis, Исландия) и эсморди кора (Actavis, Исландия). В исследование включались больные с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Лечение всех больных начинали с монотерапии с учетом исходной ЧСС и через три-четыре дня титровали дозу второго препарата. Больных разделили на две группы. В 1-й группе у 26 больных с исходной ЧСС менее 65 в 1 мин лечение начинали с эсморди кора в дозе 10 мг/сут в два приема и на этом фоне титровали дозу валза. Во 2-й группе у 27 больных с исходной ЧСС более 75 в 1 мин, наоборот, в качестве фонового лечения назначали валз (160 мг/сут в два приема) и в дальнейшем подбирали дозу эсморди кора. В большинстве случаев изучаемые препараты назначали совместно (синхронно), а последовательность их приема определяли исходя из темпов развития максимального гипотензивного действия и хронотропного эффекта эсморди кора, чтобы исключить резкие колебания ЧСС. В результате у 14 (26,4 %) больных была использована следующая лечебная схема: валз (160 мг/сут в два приема) + эсморди кор (5 мг/сут); у 26 (49,1 %) – эсморди кор (10 мг/сут в два приема) + валз (80 мг/сут); и у 13 (24,5 %) – валз (160 мг/сут) + эсморди кор (10 мг/сут).

У больных исходно и через четыре–шесть недель комбинированной терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью монитора МнСДП-2 (Россия). По данным СМАД определяли тип суточного профиля АД, динамику показателей АД и ЧСС на фоне терапии. До лечения у 31 (58,5 %) больного выявлен тип *dipper* и у 22 (41,5 %) – *non-dipper*.

Нефропротективное действие данной комбинированной терапии оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемой по формуле Кокрофта – Голта [5, 6]. У 32 больных исходно СКФ составила более 60 мл/мин, а у 18 больных – 60 мл/мин. Также оценивалась динамика микроальбуминурии (МАУ), которая наблюдалась исходно у 62 % больных и составила $45,3 \pm 6,0$ мг/сут.

Также проводили ЭхоКГ на аппарате Acuson X300 (Simens, Германия) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных ЭхоКГ-позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ и сердечный индекс (СИ). По формуле R. Devereux [7, 8] определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс по отношению к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м^2 и у женщин – 110 г/м^2 .

[7, 8]. По данным критериям у 30 (56,6 %) больных диагностировали эксцентрический тип ГЛЖ и у 20 (43,4 %) – концентрический. Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазы раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

Из исследования исключали больных с вторичными АГ; перенесенными в анамнезе инфарктом миокарда и (или) мозговым инсультом; документированными нарушениями сердечного ритма; хронической сердечной недостаточностью выше IIА стадии и II функционального класса (по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2003); беременностью. В исследование включали больных, у которых не отмечался должный гипотензивный эффект при монотерапии валзотом и эсморди кором и (или) развивались рефлекторная тахикардия, что затрудняло достижение целевого уровня АД. Сахарный диабет 2 типа выявлен в 18,9 % случаев, избыточная масса тела – в 22,6 %.

Общая длительность терапии составила 24 недели, обследование осуществляли на 2-й, 4-й, 12-й и 24-й неделе терапии. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта использовали динамику диастолического АД (ДАД): достижение уровня 90 мм рт. ст. и ниже – полный гипотензивный эффект; снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более, но не до 90 мм рт. ст. – частичный эффект [9, 10].

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Statistics версии 6.0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия *U* Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

2. Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии валзотом и эсморди кором полный гипотензивный эффект отмечался у 44 (83 %) больных, частичный эффект – у 9 (17 %). Отмечено также изменение характера циркадного ритма АД: у шести больных тип *diurnal* трансформировался в *non-diurnal* за счет более выраженного гипотензивного эффекта в дневное время, а у 14 больных наблюдалась обратная динамика. У 33 больных сохранялся исходный тип суточного профиля АД, из них у 25 имел место тип *diurnal*, у восьми – *non-diurnal*.

Для оценки выраженности гипотензивного эффекта терапии учитывали динамику среднесуточных величин систолического АД (САД) и ДАД (САД_{ср} и ДАД_{ср}). При данной комбинированной терапии снижение САД_{ср} составило от 21 до 42 мм рт. ст. ($35,4 \pm 3,1$; $p < 0,001$), а ДАД_{ср} – от 9 до 25 мм рт. ст. ($17,2 \pm 2,4$; $p < 0,01$). Как видно из табл. 1, при комбинированной терапии эсморди кором и валзотом снижение САД было более выраженным, чем ДАД, что подтверждает высокую эффективность данных препаратов, особенно у больных изолированной систолической АГ [9, 10]. Об адекватности антигипертензивного эффекта терапии свидетельствует более выраженное уменьшение показателей нагрузки давлением, в частности, за сутки индекс времени (ИВ) САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм. рт. ст.	170,5 $\pm$ 3,2	135,1 $\pm$ 3,0***	-20,8
ДАД, мм. рт. ст.	105,5 $\pm$ 2,7	88,3 $\pm$ 2,5**	-16,3
ИБ САД, %	80,4 $\pm$ 2,3	35,4 $\pm$ 1,2***	-55,9
ИБ ДАД, %	85,1 $\pm$ 2,9	40,8 $\pm$ 1,7***	-52,1
Среднедневные:			
САД, мм. рт. ст.	166,2 $\pm$ 4,8	138,6 $\pm$ 3,1***	-16,6
ДАД, мм. рт. ст.	107,9 $\pm$ 3,5	92,0 $\pm$ 2,5**	-14,7
ИБ САД, %	83,4 $\pm$ 2,6	39,3 $\pm$ 1,4***	-52,9
ИБ ДАД, %	87,9 $\pm$ 3,0	43,6 $\pm$ 1,5***	-50,4
Средненочные:			
САД, мм. рт. ст.	141,5 $\pm$ 3,8	120,2 $\pm$ 2,9**	-15,1
ДАД, мм. рт. ст.	93,2 $\pm$ 3,1	77,8 $\pm$ 2,1**	-16,5
ИБ САД, %	73,4 $\pm$ 2,1	33,9 $\pm$ 1,2***	-53,8
ИБ ДАД, %	77,4 $\pm$ 2,5	35,7 $\pm$ 1,4***	-53,9
Средняя ЧСС в 1 мин:			
сутки	69,7 $\pm$ 2,1	73,2 $\pm$ 2,3	+5,0
день	74,5 $\pm$ 3,2	76,5 $\pm$ 2,9	+2,7
ночь	64,0 $\pm$ 2,5	62,4 $\pm$ 3,1	-2,5
СНС САД, %	11,0 $\pm$ 0,6	14,2 $\pm$ 0,7**	+29,1
СНС ДАД, %	12,6 $\pm$ 0,4	14,8 $\pm$ 0,5*	+17,5
Величина утреннего повышения:			
САД, мм. рт. ст.	48,3 $\pm$ 1,9	35,2 $\pm$ 1,4**	-27,1
ДАД, мм. рт. ст.	20,5 $\pm$ 0,7	15,4 $\pm$ 0,5**	-24,9

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ИБ – индекс времени; СНС – степень ночного снижения. Здесь и в табл. 2: «+» – увеличение показателя на фоне лечения; «-» – его уменьшение.

Динамика степени ночного снижения (СНС) АД под влиянием комбинированной терапии в зависимости от исходного типа суточного профиля АД была различной. Так, у больных с типом *dipper* СНС САД практически не изменялась, а у шести больных даже увеличилась, что объясняется более выраженной гипотензивной реакцией в дневные часы. У 14 больных с типом *non-dipper* в результате терапии СНС САД увеличилась на 8–16 % (14,6 %; $p < 0,01$), СНС ДАД – на 10–19 % (15,3 %; $p < 0,01$). У больных с типом *non-dipper* выраженность и продолжительность гипотензивного эффекта препаратов были более низкими. При этом ни у одного больного не наблюдались эпизоды нагрузки гипотонией. У восьми больных с типом *non-dipper* СНС АД существенно не изменилась.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивного действия препаратов является отношение конечного к пиковому снижению АД – индекс Т/Р, который в при данной терапии составил: у больных с типом *dipper* 7,8 $\pm$ 5 %, с типом – *non-dipper* 69 $\pm$ 4 %.

Нами оценивалось изменение ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором при их шестимесячном приеме. Выявлено

уменьшение ИММЛЖ от 19,0 до 35,0 г/м² ($p < 0,01$). Данный эффект объясняется как уменьшением толщины стенок ЛЖ, так и его КДР (табл. 2). Выявлена была и прямая достоверная корреляционная взаимосвязь абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$), не зависящая от применяемой лечебной схемы. На фоне комбинированной терапии улучшились показатели диастолической функции ЛЖ: ВПР уменьшилось на 13,6 % ($p < 0,01$), соотношение Е/А увеличилось на 10,3 % ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей на фоне комбинированной терапии валзом и эсморди кором у больных гипертонической болезнью ($M \pm m$)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %	p
КСР, мм	32,4 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 1,9	-5,2	>0,05
КДР, мм	54,8 $\pm$ 3,1	51,6 $\pm$ 2,8	-5,8	<0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,3	-9,4	<0,05
ТМЖП, мм	12,0 $\pm$ 0,4	10,8 $\pm$ 0,4	-10,0	<0,05
ФВ, %	59,7 $\pm$ 2,9	62,0 $\pm$ 3,5	+3,8	>0,05
СИ, л/мин/м ²	2,77 $\pm$ 0,13	2,86 $\pm$ 0,15	+3,2	>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	170,1 $\pm$ 7,0	145,2 $\pm$ 6,3	-14,6	<0,01
Е/А	0,87 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,07	+10,3	<0,05
ВПР, с	0,125 $\pm$ 0,011	0,108 $\pm$ 0,009	-13,6	<0,01

Одним из основных эффектов комбинированной терапии валзом и эсморди кором является нефропротективный. Отмечено увеличение СКФ от 9 до 20 мл/мин, в среднем 14 $\pm$ 3 мл/мин ($p < 0,01$). Терапия препаратами привела к снижению уровня МАУ более чем в два раза (ДМАУ = -28,6 $\pm$ 3,9 мг/сут; $p < 0,001$). Снижение уровня МАУ за 24 недели терапии произошло у всех больных (100 %), с нормализацией у 88 % больных с исходно повышенной МАУ.

На фоне комбинированной терапии колебания ЧСС по сравнению с исходной величиной составили от -9,0 до +12,0 в 1 мин, в среднем 3,5 $\pm$ 2,3 в 1 мин ($p > 0,05$), что объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии. Число других побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией под влиянием эсморди кора, таких как отеки стоп, головная боль, покраснение лица, уменьшилось в два-три раза только за счет снижения дозы препарата при комбинированной терапии. Важно отметить, что в течение шести месяцев терапии гипотензивный эффект стабильно сохранялся и даже в некоторых случаях усиливался, что требовало уменьшения дозы препаратов.

Заключение

Таким образом, фармакодинамические эффекты валза и эсморди кора создают предпосылки для комбинированного использования этих препаратов в лечении больных умеренной АГ. Комбинации дигидропиридиновых антагонистов кальция (АК) (эсморди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) потенцируют гипотензивное действие и ослабляют побочные эффекты друг друга. Учитывая наличие таких эффектов, как кардио- и нефро-

протективные, а также метаболическую нейтральность, комбинация дигидропиридиновых АК (эскорди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) можно рекомендовать к применению для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские национальные рекомендации ВНОК. – М., 2008.
2. **Марцевич, С. Ю.** Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии / С. Ю. Марцевич // Артериальная гипертензия. – 2004. – № 4. – С. 193–198.
3. **Чазова, И. Е.** Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо / И. Е. Чазова, С. А. Бойцов, О. Д. Остроумова. – М., 2004.
4. **Карпов, Ю. А.** Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – Р. 330–333.
5. **Мухин, Н. А.** Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – С. 50–55.
6. **Tuorailchto, J.** Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trails Investigators / J. Tuorailchto, D. Rastenyte, W. Birkcnhager [et al.] // N. Engl J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677–684.
7. **Danlof, D.** Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for End-point reduction in hypertension study (LIFE) / D. Danlof, R. Devereux, S. Kjeldsen // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
8. **Devereux, R.** Echocardiography assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
9. **Celis, H.** Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Euc experience in general practice / H. Celis, Y. Yodfat, L. Thijs [et al.] // Fam. Pract. – 1996. – Vol. 13. – P. 138–143.
10. **Staessen, J.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.

References

1. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii. Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii VNOK. – M., 2008.
2. **Martsevich, S. YU.** Antagonisty kal'tsiya: vybor terapii pri arterial'noy gi-pertonii / S. YU. Martsevich // Arterial'naya gipertenziya. – 2004. – № 4. – S. 193–198.
3. **Chazova, I. Ye.** Kombinirovannaya terapiya bol'nykh arterial'noy gipertonii. Metodicheskoye pis'mo / I. Ye. Chazova, S. A. Boytsov, O. D. Ostroumova. – M., 2004.
4. **Karpov, YU. A.** Farmakoterapiya v kardiolo-gii: pozitsii antagonistov kal'tsiya / YU. A. Karpov, Ye. V. Sorokin // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6, № 5. – Р. 330–333.
5. **Mukhin, N. A.** Kardiorenal'nyye sootnosheniya i risk serdechno-sosudistykh zabolevaniy / N. A. Mukhin, V. S. Moiseyev // Vestnik RAMN. – 2003. – № 11. – S. 50–55.
6. **Tuorailchto, J.** Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trails Investigators / J. Tuorailchto, D. Rastenyte, W. Birkcnhager [et al.] // N. Engl J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 677–684.

7. **Danlof, D.** Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for End-point reduction in hypertension study (LIFE) / D. Danlof, R. Devereux, S. Kjeldsen // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
 8. **Devereux, R.** Echocardiography assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
 9. **Celis, H.** Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur experience in general practice / H. Celis, Y. Yodfat, L. Thijs [et al.] // *Fam. Pract.* – 1996. – Vol. 13. – P. 138–143.
 10. **Staessen, J.** Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
-

Бурмистрова Лариса Федоровна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: lamax-69@mail.ru

Burmistrova Larisa Fedorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Рахматуллов Фагим Касымович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой внутренних
болезней, Медицинский институт,
Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: pgu-vb2004@mail.ru

Rakhmatullov Fagim Kasymovich

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of internal diseases,
Medical Institute, Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Шибеева Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: mr.sanita@yandex.ru

Shibaeva Tat'yana Mikhaylovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza
State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

Сусина Ольга Николаевна

кандидат медицинских наук, заведующая
кафедрой нефрологии, Пензенский
институт усовершенствования врачей
(г. Пенза, ул. Стасова, 8а)

E-mail: olga nicolaevna58@bk.ru

Sisina Ol'ga Nikolaevna

Candidate of medical sciences, head
of sub-department of nephrology, Penza
Institute of Advanced Medical Studies
(Penza, 8a Stasova str.)

Карелина Анна Алексеевна

клинический ординатор, кафедра
внутренних болезней, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: a.carelina2011@yandex.ru

Karelina Anna Alekseevna

Clinical ordinator, sub-department
of internal diseases, Medical Institute,
Penza State University
(Penza, 40 Krasnaya str.)

УДК 616.12-008.331.1-08-036.868-039.57

Бурмистрова, Л. Ф.

Эффективность комбинированной терапии валзом и эсморди кором у больных артериальной гипертензией / Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов, Т. М. Шиббаева, О. Н. Сисина, А. А. Карелина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 58–65.