

Сравнительная оценка эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных с эссенциальной артериальной гипертензией

Е.С.Крутиков, С.И.Чистякова, А.В.Филиппов, В.В.Горбатюк

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского»,
КРУ «КТМО Университетская клиника»
Симферополь, Крым

Для сравнительной клинической оценки эффективности и переносимости комбинированной терапии артериальной гипертензии обследовано 30 больных с эссенциальной артериальной гипертензией I-II стадии средней степени тяжести. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от получаемой терапии. 1 группу (15 человек) составили пациенты, получающие комбинированное лечение, включающее антагонист ангиотензинпревращающего фермента и антагонист кальциевых каналов; 2 группу (15 человек) составили пациенты, получающие комбинацию антагониста ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатора. Обнаружено, что к 12-й неделе исследования обе группы не имели достоверных различий в достижении целевых уровней АД при хорошей переносимости антигипертензивных препаратов. Отмечено также, что обе комбинации обладают существенным нефропротекторным эффектом, снижая уровень микроальбуминурии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в современном мире, что обуславливает высокую актуальность экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению этой нозологии. Не-

смотря на достигнутые успехи в лечении ГБ, оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [9, 18]. В настоящее время доказано, что монотерапия эффективна не более чем у 30-50% больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ), а у пациентов с тяжелой АГ, поражением органов-мишеней, наличием сахарного диабета, признаков сердечно-сосудистых осложнений — рассчитывать на эффективность лишь одного гипотензивного препарата практически невозможно [13]. В крупных клинических исследованиях добиться целевого снижения артериального давления (АД) у больных с АГ удавалось лишь при использовании у части пациентов комбинации двух препаратов и более. В исследовании SHEP число таких больных составило 45%, ALLHAT — 62%, INVEST — 80%, LIFE — 92% [12, 17, 19, 20].

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего при наличии рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия. Это обусловлено тем, что различные классы гипотензивных лекарственных средств действуют на различные звенья патогенеза АГ, тем самым дополняя эффект друг друга. Достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является также уменьшение числа побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Одной из наиболее рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов на сегодняшний день признана комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагониста кальциевых каналов (АКК) [8, 7, 10, 15].

Как иАПФ, так и АКК снижают АД за счет вазодилатации, оба класса обладают также натрийуретическим действием. При этом пути, с помощью которых осуществляется гипотензивное действие иАПФ и АКК, кардиально различаются. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных с АГ. Кроме того, комбинированное назначение этих классов позволяет значительно уменьшить число побочных эффектов терапии. Показано, что такой неприятный побочный эффект дигидропиридинов, как отеки лодыжек при присоединении к лечению иАПФ, исчезает или его выраженность значительно уменьшается, а назначение АКК позволяет уменьшить частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам иАПФ. Помимо высокой эффективности и отличной переносимости, применение иАПФ и АКК обладает еще одним важным преимуществом — выраженным органопротекторным действием [1, 3, 4, 16].

Комбинация иАПФ и β-адреноблокатор (БАБ) на сегодняшний день является допустимой, однако считается менее рациональной. Так как иАПФ и БАБ действуют однонаправлено — снижают активность ренин-ангиотензиновой системы, потенцирования антигипертензивного действия при их совместном назначении не

происходит. Тем не менее есть некоторые особенности действия препаратов, которые могут обусловить синергизм их гипотензивного эффекта. Известно, что иАПФ полностью не подавляют образования ангиотензина II, так как имеются альтернативные пути образования последнего, а лечение этой группой препаратов приводит к развитию гиперренинемии. Назначение БАБ позволяет уменьшить секрецию ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, что снижает продукцию ангиотензина I, являющегося субстратом для образования ангиотензина II. В свою очередь вазоконстрикция, возникающая при назначении БАБ, может быть скомпенсирована иАПФ, который оказывает вазодилатирующий эффект. При этом основной механизм антигипертензивного действия БАБ реализуется через воздействие на β-адренорецепторы симпатoadrenalовой системы, на которую иАПФ оказывают очень слабое влияние [2, 5, 11, 14].

Целью исследования было провести сравнительную клиническую оценку эффективности и переносимости комбинаций лекарственных препаратов — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальциевых каналов с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокатора у больных с эссенциальной артериальной гипертензией.

ТАБЛИЦА 1

**Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов
(количественные: $M \pm m$; категориальные: частота (%))**

Показатели	1 группа	2 группа	P между группами
Количество пациентов	15 человек	15 человек	
Мужчины, n (%)	8 (53%)	9 (60%)	
Женщины, n (%)	7 (47%)	6 (40%)	
Возраст, лет	51,4±3,2	51,4±3,4	>0,05
Показатели суточного мониторинга АД:			
1. Среднее систолическое (САД) днем	158,9±11,8	157,2±9,2	>0,05
2. Среднее диастолическое (ДАД) днем	104±6,6	103±5,9	>0,05
3. Степень ночного снижения АД			
- dippers	12 (80%)	13 (86,7%)	
- over dippers	1 (7%)	-	
- non dippers	2 (13%)	2 (13,3%)	
- night peakers	-	-	
Средняя ЧСС днем (по данным Холтер ЭКГ)	65,2±3,2	83,1±3,5	<0,001
Дислипидемия	10 (73%)	9 (66,7%)	
ЛПНП	3,51±0,43	3,6±0,39	>0,05
СКФ (по Кокрофт-Гаулту)	91,65±14,3	93,5±10,5	>0,05
Микроальбуминурия в суточной моче	42,25±7,3 4 (26,6%)	46,5±7,5 3 (21,4%)	>0,05

Примечание: *P — достоверность различий между группами больных.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ІССЛЕДОВАНИЯ

Нами було обстежено 30 хворих з ГБ I-II стадії середньої ступеня тяжкості. Длительність АГ у хворих складала не більше 3-х років. Всі обстежені не приймали постійної антигіпертензивної терапії в течение предшествовавших 6 місяців або більше.

Критеріями виключення являлись: клапанні пороки серця, складні порушення ритма, хронічна серцева недостаточність III-IV функціонального класу по NYHA, цукровий діабет, гострі або хронічні захворювання нирок, наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда або гострого порушення кровообігу.

Програма обстеження включала стандартні і додаткові методи діагностики хворих з АГ, передбачені наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. [6]. Во всіх випадках виключалась симптоматична АГ.

В залежності від отриманого лікування всі обстежені пацієнти були розділені на дві порівнювані між собою групи (табл. 1).

Як видно з табл. 1, пацієнти обох груп відповідали критеріям включення в дослідження, а групи статистично і клінічно не відрізнялись за більшістю показників (виключення склав показник ЧСС, який у 2 групі пацієнтів був достовірно вище).

1 групу склали пацієнти, що отримують комбіноване антигіпертензивне лікування, що включає іАПФ (Раміприл 10 мг/сут.) і АКК (Амлодіпін 5 мг/сут.). Пацієнти 2

групи отримували лікування, що включає іАПФ (Раміприл 10 мг/сут.) і БАБ (Карведилол 25 мг 2 рази в день). Препарат Карведилол на початку призначався в дозі 12,5 мг 2 рази в день, при хорошій переносимості доза збільшувалась до 25 мг 2 рази в день.

Обидві групи пацієнтів додатково отримували антиліпідемічну терапію – Аторвастатин 20 мг/сут., після стабілізації АД – антиагреганти.

Критерієм ефективності лікування вважалося досягнення цільових показників АД (<140/90 мм рт.ст.).

На протязі дослідження пацієнти обох груп вели щоденний контроль АД і ЧСС.

Контроль ефективності терапії проводився на 2-й, 4-й і 12-й тижнях дослідження. На 2-й тижні лікування (± 3 днів) проводилось офісне вимірювання АД в положенні сидячи, контроль ЧСС, при необхідності проводилась корекція лікування. На 4-й тижні лікування (± 3 днів) також проводився контроль АД і ЧСС, визначення біохімічних показників крові: ліпідограма, трансаминази, креатиніна, мочевины, калію, натрію. При необхідності проводилась корекція лікування. На 12-й тижні лікування (± 3 днів) проводилось суточне моніторинг АД, ЕКГ і визначення біохімічних показників крові. Також проводилось визначення суточної екскреції альбуміну з мочою і визначення розрахункової СКФ (по Кокрофт-Гаулту).

Статистичні розрахунки проводились з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0.

ТАБЛИЦА 2

Результаты исследования через 12 недель терапии

Показатели	1 группа	1 группа	2 группа	2 группа
	Исходный показатель	Через 12 нед. лечения	Исходный показатель	Через 12 нед. лечения
Показатели суточного мониторинга АД				
1. Среднее САД днем	158,9 \pm 11,8	130,5 \pm 8,3	157,2 \pm 9,2	132,2 \pm 6,6
2. Среднее ДАД днем	104 \pm 6,6	82 \pm 4,6	103 \pm 5,9	81,6 \pm 4,8
3. Степень снижения ночного АД				
- dippers	12 (80%)	14 (93%)	13 (86,7%)	13 (86,7%)
- over dippers	1 (7%)	-	-	-
- non dippers	2 (13%)	1 (7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
- night peakers	-	-	-	-
Средняя ЧСС	65,2 \pm 3,2	65,4 \pm 3,4	83,1 \pm 3,5	66,4 \pm 2,6
Дислипидемия	10 (73%)	5 (33%)	9 (66,6%)	4 (26,6%)
ЛПНП	3,51 \pm 3,2	2,2 \pm 0,3	3,6 \pm 0,39	2,3 \pm 0,3
СКФ (по Кокрофт-Гаулту)	91,65 \pm 14,3	95,8 \pm 11,5	93,4 \pm 10,5	93,6 \pm 13,7
Микроальбуминурия в суточной моче	4 (26,6%)	-	3 (21,4%)	-

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 2-й неделе исследования целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 60% пациентов в 1 группе и 46,6% пациентов во 2 группе ($p>0,05$). К 4-й неделе исследования, по данным измерения офисного АД и данным дневников самоконтроля АД, в 1 группе целевого АД достигли 80% пациентов, а во 2 группе – 66,6% ($p>0,05$). К 12-й неделе исследования целевого АД достигли 86,7% пациентов в 1 группе и 80% пациентов во 2 группе ($p>0,05$) по результатам суточного мониторирования АД. Среднее САД в 1 группе составило $130,5\pm 8,3$ и $132,2\pm 6,6$ во 2 группе, среднее ДАД $82\pm 4,6$ в 1 группе и среднее ДАД $81,6\pm 4,8$ во 2 группе ($p>0,05$). При этом у пациентов обеих групп, не достигших целевых цифр, САД снизилось более чем на 20 мм рт.ст., а ДАД снизилось более чем на 15 мм рт.ст. от исходных цифр. К 12-й неделе выявлены статистически значимые снижения САД и ДАД по сравнению с исходными цифрами в обеих группах исследуемых больных ($p<0,05$).

Во 2 группе пациентов к 12-й неделе исследования достоверно снизилась ЧСС (по данным суточного мониторирования ЭКГ) по сравнению с исходной ($p<0,001$), при этом в 1 группе ЧСС достоверно не изменилась ($p>0,05$).

В ходе обследования выявлены субклинические признаки поражения почек: микроальбуминурия выявлена у 7 (23%) пациентов, начальное снижение СКФ (ниже 89 мл/мин.) выявлено у 6 (20%) пациентов. В обеих группах на фоне терапии достоверно снизился уровень микроальбуминурии ($p<0,001$), к 12-й неделе исследования микроальбуминурия не выявлена ни у одного из пациентов обеих групп. При этом СКФ на фоне лечения достоверно не изменилась ($p>0,05$) в обеих группах.

В течение исследования не было отмечено побочных эффектов ни у одного пациента из двух групп при приеме комбинаций вышеуказанных препаратов.

Таким образом, показано, что обе представленные комбинации позволяют эффективно снижать АД и имеют хорошую переносимость.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная антигипертензивная терапия с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальциевых каналов по сравнению с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатора не имеет досто-

верных различий в достижении целевых уровней АД к 12-й неделе приема.

2. Обе комбинации антигипертензивных препаратов обладают нефропротекторным эффектом и позволяют достоверно снизить уровень микроальбуминурии к 12-й неделе лечения.

3. На фоне лечения с использованием обеих комбинаций отмечается хорошая переносимость, но при этом комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокатора может быть рекомендована в качестве приоритетной у пациентов с исходно высоким уровнем ЧСС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галявич А. С. Лечение артериальной гипертензии комбинированными средствами / А.С.Галявич // *Consilium Medicum (Болезни сердца и сосудов)*. – 2009. – №2. – С. 35-38.
2. Карпов Ю. А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии / Ю.А.Карпов // *Российский медицинский журнал*. – 2011. – №2. – С. 1568-1571.
3. Лечение артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях / [Л.А.Мищенко, Е.А.Ярынкина, Л.В.Безродная и др.]; под ред. В.Н.Коваленко, Е.Н.Свищенко. – К.: МОРИОН, 2009. – 376 с.
4. Маколкин В.И. Путь к улучшению лечения артериальной гипертензии – комбинированная терапия / В.И.Маколкин // *Российский медицинский журнал*. – 2011. – №3. – С. 74-77.
5. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Ю.Н.Сиренко. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011 – 288 с.
6. Стандарты оказания помощи кардиологическим больным. Приказ МОЗ Украины №436 от 03.07.2006 – К.: Четверта хвиля, 2006. – 55 с.
7. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / И.Е.Чазова // *Consilium Medicum (Кардиология)*. – 2011. – №13. – С. 68-74.
8. Шбиридзе Д.В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию / Д.В.Шбиридзе // *Системные гипертензии*. – 2011. – №3. – С. 40-43.
9. Alan Gradman. Combination therapy in hypertension / A.Gradman // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2010. – Vol. 4, №2. – P. 90-98.
10. Alan Gradman. Strategies for combination therapy in hypertension / A.Gradman // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2012. – Vol. 21, №5. – P. 486-491.
11. August Phyllis. Initial Treatment of Hypertension / A.Phyllis // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 34, №8. – P. 610-617.
12. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995-1003.

13. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension / J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
14. Ivana Lazich. Initial combination antihypertensives: let's Accelerate / I.Lazich, G.Bakris // The Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 278-279.
15. Katherine L. Vogel Anderson. Combination Therapy in Hypertension Management / K.VogelAnderson // U.S. Pharmacist. — 2012. — Vol. 37, №6. — P. 46-50.
16. Morgado M.P. Pharmacist interventions to enhance blood pressure control and adherence to antihypertensive therapy: Review and meta-analysis / M.P.Morgado, S.R.Morgado, L.C.Mendes. et al. // American Journal of Public Health. — 2011. — Vol. 68. — P. 3241-3253.
17. Pepine C.J., Handberg E.M. et al. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // Journal of the American Medical Association. — 2003. — Vol. 290. — P. 2805-2816.
18. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / [G.Mancia, S.Laurent, E.Agabati-Rosel et al.]. // J. Hypertension. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-2158.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // Journal of American Medical Association. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981-2997.
20. Sood N. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence / N.Sood, K.M.Reinhart, W.L.Baker // American Journal of Health-System Pharmacy. — 2010. — Vol. 67, №11. — P. 885-889.

Є.С.Крутіков, С.І.Чистякова, О.В.Філіптов, В.В.Горбатюк. Порівняльна оцінка ефективності різних комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію. Сімферополь, Україна.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лікування.

Для порівняльної клінічної оцінки ефективності та переносимості комбінованої терапії артеріальної гіпертензії обстежено 30 хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I-II стадії середнього ступеня тяжкості. Пацієнти були рандомізовані у дві групи залежно від отримуваної терапії. 1 групу (15 чоловік) склали пацієнти, які отримували комбіноване лікування, що включає антагоніст ангіотензинперетворюючого ферменту й антагоніст кальцієвих каналів. 2 групу (15 чоловік) склали пацієнти, які отримують комбінацію антагоніста ангіотензинперетворюючого ферменту і β-блокатора. Виявлено, що до 12 тижня дослідження обидві групи не мали достовірних відмінностей у досягненні цільових рівнів АТ при добрій переносимості антигіпертензивних препаратів. Відзначено також, що обидві комбінації володіють істотним нефропротекторним ефектом, знижуючи рівень мікроальбумінурії.

E.S.Kruticov, S.I.Chistyakova, A.V.Filippov, V.V.Gorbatuk. Comparative assessment of the various combinations of antihypertensive drug' effectiveness in patients with essential hypertension. Simferopol, Ukraine.

Key words: hypertension, treatment.

30 patients with essential hypertension 1 or 2 stage and medium severity were examined to compare the clinical efficacy and tolerability of combination therapy of hypertension. Patients were randomized into two groups according to the received treatment. The first group (15 persons) consisted of patients, who receive the combination therapy, including angiotensin converting enzyme inhibitor and an antagonist of calcium channel, the second group (15 persons) consisted of patients, who receive the combination of antagonist angiotensin converting enzyme inhibitor and β-blocker. It was found that both groups had no significant difference in the achievement of target levels of blood pressure to the 12 week of study, if they good tolerated to the antihypertensive drugs. It was also noted that both combinations have a significant nephroprotective effect with reducing the level of microalbuminuria.

Надійшла до редакції 02.11.2012 р.