

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.В. Щёкотов, А.А. Антипова, Е.В. Пунтус, П.И. Урбан

ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России

Контакты: Владимир Валерьевич Щёкотов healthpro@mail.ru

Цель исследования — оценка влияния комбинированной терапии на функциональное состояние эндотелия, центральную гемодинамику и геометрию сердца у пациентов с гипертонической болезнью.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с гипертонической болезнью II стадии, I–2 степени, риск 2–3. Больные 1-й группы получали комбинированную терапию лизиноприлом — 20 мг и гидрохлортиазидом — 12,5 мг (ирузид — «Белупо», Хорватия), пациенты 2-й группы — терапию трандолаприлом и верапамилом (тарка — «Эббот», Германия) — 2 и 180 мг соответственно.

Результаты. Комбинированная терапия трандолаприлом и верапамилом оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем лечение лизиноприлом и гидрохлортиазидом. Назначение комбинированной терапии способствовало нормализации морфофункциональных показателей сердца: при лечении таркой значимо увеличилась фракция выброса — на 4,34% ($p = 0,02$), в группе ирузида толщина задней стенки левого желудочка уменьшилась на 5,8% ($p = 0,03$). В обеих группах отмечалось улучшение функционального состояния эндотелия, снижение уровня десквамированных эндотелиоцитов, фактора Виллебранда, увеличение показателя функции эндотелия. При этом при использовании тарки наблюдалось статистически значимо более выраженное положительное воздействие на эндотелий, чем при применении ирузида.

Заключение. При сравнении комбинаций жирорастворимого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с верапамилом (тарка) и водорастворимого иАПФ в сочетании с гидрохлортиазидом (ирузид) было выявлено незначительное превосходство первой комбинации над второй по уровню положительного влияния на эндотелий сосудов, более выраженному антигипертензивному эффекту и способности значимо увеличивать фракцию выброса.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия, комбинированная терапия, трандолаприл, лизиноприл

COMPARATIVE EFFICIENCY OF THE COMBINED THERAPY IN PATIENT'S WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.V. Shchekotov, A.A. Antipova, E.V. Puntus, P.I. Urban

Wagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia

Objective — to assess influence of the combined therapy on a functional condition endothelium, the central haemodynamics and geometry of heart in patients with hypertensive disease.

Subjects and methods. The volume of supervision has made 40 patients with arterial hypertension grade II hypertension, moderate — high risk. Patients of the first group received the combined therapy lisinopril — 20 mg and hydrochlorthiazid — 12.5 mg (iruzid — “Belupo”, Croatia), patients of the second group — therapytrandolapril and verapamil (tarka — “Ebbot”, Germany) — 2 and 180 mg accordingly.

Results. The combined therapytrandolapril and verapamil renders more expressed antihypertension effect, than lisinopril and hydrochlorthiazid. Appointment of the combined therapy promoted normalization morphofunctional heart indicators: in group of tarka ejection fraction (EF) has authentically increased by 4.34% ($p = 0,02$), the thickness to a back wall of the left ventricle has decreased for 5.8% ($p = 0,03$) in group of iruzid. Also in both groups optimization functional a condition endothelium vessels as on level desquamation endotheliocytes, a function indicator endothelium and on a level of a factor of Willebrand was marked. Authentically more expressed positive influence on endothelium tarka in comparison with iruzid has been noticed.

Conclusion. At comparison of combinations fat-soluble ACE inhibitor with verapamil (tarka) and water-soluble ACE inhibitor in a combination with hydrochlorthiazid (iruzid) the insignificant superiority of the first combination over the second for level of positive influence on endothelium of vessels has been revealed, more expressed antihypertensive effect and ability authentically to increase EF.

Key words: ACE inhibitors, hypertensive disease, combined medication,trandolapril-lisinopril

Введение

В настоящее время ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) стали наиболее часто назначаемыми препаратами в лечении артериальной гипертензии (АГ). Эта фармакологическая группа так многочисленна, а эффекты иАПФ — столь разноплановы, что стала целесообразной оценка эффектов блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы иАПФ с различными характеристиками. Следует предположить, что водо- и жирорастворимые иАПФ будут оказывать неодинаковое влияние на состояние сосудистого эндотелия — важнейшего органа-мишени и в то же время фактора риска развития АГ. Трандолаприл и лизиноприл как диаметрально противоположные представители иАПФ в отношении жирорастворимости заслуживают особого сравнения. Современные рекомендации по лечению АГ предписывают расширение показаний к комбинированной терапии АГ. Сочетание иАПФ с диуретиком и недигидропиридиновым антагонистом кальция относится к числу наиболее востребованных комбинаций в реальной кардиологической практике.

Цель исследования — оценка влияния комбинированной терапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом в сравнении с лечением трандолаприлом и верапамилом на функциональное состояние эндотелия, центральную гемодинамику (ЦГ) и геометрию сердца у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных ГБ II стадии, 1–2 степени, риск 2–3 и 20 практически здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Проведение исследовательской работы было одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Методом простой рандомизации больные ГБ были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n = 20$) получали комбинированную терапию лизиноприлом в дозе 20 мг и гидрохлортиазидом — 12,5 мг (ирузид — «Белупо», Хорватия), пациенты 2-й группы ($n = 20$) — лечение трандолаприлом и верапамилом (тарка — «Эббот», Германия) — 2 и 180 мг соответственно. Продолжительность терапии составила 3 мес.

По полу больные ГБ распределились следующим образом. В 1-й группе было 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин, во 2-й — 7 (35%) и 13 (65%) соответственно. Средний возраст пациентов в группе ирузида составил $50,8 \pm 7,4$ года при средней продолжительности гипертонического анамнеза 4,5 [2,0; 7,0] года. В группе тарки средний возраст больных был $47,8 \pm 8,23$ года при средней продолжительности гипертонического анамнеза 3,0 [1,75; 5,0] года. В группу практически здоровых пациентов вошли 10 (50%) мужчин и 10 (50%) женщин. Средний возраст обследуемых составил $48,9 \pm 6,87$ года.

Индекс массы тела (ИМТ) в группе ирузида был равен $29,26 \pm 4,45$ м/кг², в группе тарки — $30,72 \pm 5,07$ м/кг². У здоровых пациентов средний ИМТ находился в пределах $25,2 \pm 3,3$ м/кг². Группы были сопоставимы по полу, возрасту и другим характеристикам.

Всем пациентам, получавшим плановую антигипертензивную терапию, за 1 нед до включения в исследование отменяли все антигипертензивные препараты за исключением короткодействующих для купирования острых подъемов артериального давления (АД). Диагностику ГБ осуществляли согласно традиционной двухэтапной схеме обследования больного в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению АГ (2010), исключая вторичный характер АГ [1].

Исследование функционального состояния эндотелия проводилось методом определения количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) в крови (J. Hladovec, 1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата. Количество клеток эндотелия подсчитывали в 2 сетках камеры Горяева методом световой микроскопии с вычислением среднего арифметического значения. Фактор Виллебранда (ФВ) определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител (Б.Г. Торопов и соавт., 1990). За норму принимали значение в пределах от 50 до 160%.

Скорость распространения пульсовой волны в артериальных сосудах измеряли при помощи пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) аппаратно-программным комплексом Pulse Wave [2]. Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией. Реактивную гиперемию создавали путем окклюзии плечевой артерии. Манжету накладывали на уровне верхней трети плеча и создавали в ней давление выше систолического на 30 мм рт. ст. Давление сохраняли в течение 5 мин и затем быстро стравливали. Параметры ФПГ — индекс и время отражения — оценивали на 3-й минуте постокклюзионного кровотока.

Показателем функции эндотелия (ПФЭ) являлась величина снижения индекса отражения на 3-й минуте ($ИО_{3\text{ мин}}$), по сравнению с исходным значением ($ИО_{\text{исх}}$), выраженная в процентах:

$$\text{ПФЭ} = ((ИО_{\text{исх}} - ИО_{3\text{ мин}}) / ИО_{\text{исх}}) \times 100 \%$$

Импедансометрию проводили с помощью аппаратно-программного диагностического комплекса Полирекардиограф-01 (ТУ 9441-001-07515411-00) производства ОАО ПН ППК, Пермь. Использовали модифицированную тетраполярную методику наложения электродов (М.А. Зубарев, А.А. Думлер). Источником информации для вычисления основных показателей ЦГ служил сигнал дифференциальной реограммы, регистрируемой по методике W.I. Kubicek (1966) [3].

Ударный объем (УО, мл) крови определяли по форме гетерогенной модели грудной клетки (И.А. Гундаров и соавт., 1983), помимо этого вычисляли минутный объем (л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), общее периферическое сопротивление (ОПС, кПа·с/л) сосудов.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполняли на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 3 (Израиль). Осуществляли одно- и двухмерную ЭхоКГ с использованием импульсного постоянно-волнового доплера. Измерения проводили не менее 3 раз с вычислением средних величин. Определяли размеры полостей сердца и крупных сосудов, толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу, конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), УО, фракцию выброса (ФВ) из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ по L. Teicholtz.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США).

Для оценки характера распределения количественных признаков применялся критерий Шапиро—Уилка. При описании количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ), при ненормальном распределении — медиана (Me) и интерквартильный размах — значения 25-го и 75-го перцентилей. Результаты были представлены в виде Me [25; 75]. Анализ проводили с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента при условии нормального распределения признака и проверки гипотезы о равенстве дисперсий) и непараметрических (U-критерий Манна—Уитни, критерии Вальда—Вольфовица и Вилкоксона) методов. За величину уровня статистической значимости было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проводимой терапии отмечалось значимое снижение уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в обеих группах. Динамика показателей АД и ЦГ на фоне терапии представлена в табл. 1.

Снижение САД у пациентов, получавших лечение таркой, составило 14% против 5,5% у больных, получавших ирузид ($p = 0,017$), снижение ДАД — 11,11% против 2,41% соответственно ($p = 0,005$). По динамике ОПС, СИ и УО статистически значимых различий между двумя группами не выявлено.

В процессе лечения таркой ФВ увеличилась на 4,34% против 0,7% в группе ирузида ($p = 0,02$). Однако толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ более выражено уменьшилась в группе ирузида (5,8%) по сравнению с данным показателем в группе тарки ($p = 0,03$).

Данные динамики показателей структурно-функционального состояния сердца представлены в табл. 2.

Таблица 1. Динамика показателей АД и ЦГ у больных ГБ на фоне терапии (Me [25; 75%])

Показатель, %	Ирузид	Тарка	p
ΔСАД	-5,5 [3,33; 12,91]	-14,01 [7,41; 17,7]	0,017
ΔДАД	0,0 [0,0; 10,55]	-11,11 [10,0; 17,5]	0,005
ΔУО	20,88 [1,44; 30,45]	15,78 [5,8; 59,48]	0,55
ΔСИ	23,1 [7,65; 32,32]	20,58 [11,32; 31,29]	0,95
ΔОПС	-21,71 [8,0; 31,96]	-22,64 [4,55; 36,69]	0,76

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца на фоне комбинированной терапии (Me [25; 75%])

Показатель, %	Ирузид	Тарка	p
ΔЛП	-2,59 [0,0; 6,71]	-2,5 [0,16; 2,96]	0,48
ΔКСР	-4,46 [1,55; 9,21]	-4,57 [1,94; 10,24]	0,98
ΔКДР	-2,66 [1,31; 5,26]	-3,11 [0,28; 6,02]	0,72
ΔКСО	-5,97 [4,34; 21,23]	-11,32 [4,81; 21,42]	0,63
ΔКДО	-12,57 [3,92; 20,48]	-6,2 [2,47; 11,64]	0,36
ΔТЗС ЛЖ	-5,81 [0,41; 10,0]	0,0 [0,0; 7,69]	0,03
ΔТМЖП	-5,54 [1,99; 10,32]	-1,54 [0,0; 10,6]	0,27
ΔИММ ЛЖ	-7,7 [3,7; 12,43]	-6,54 [3,75; 11,74]	0,59
ΔОТС ЛЖ	-6,27 [1,73; 14,14]	-6,11 [1,22; 9,42]	0,54
ΔФВ	0,71 [0,0; 3,75]	4,34 [1,56; 6,79]	0,02

Примечание. ЛП — левое предсердие, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ИММ — индекс массы миокарда, ОТС — относительная толщина стенок.

Применение на протяжении 3 мес адекватной комбинированной антигипертензивной терапии привело к оптимизации функционального состояния эндотелия сосудов. В обеих группах наблюдалось снижение количества ДЭ. Так, в группе ирузида показатель снизился с 7,0 [6,0; 8,0] × 10⁴/л до 5,5 [4,0; 6,5] × 10⁴/л ($p = 0,003$), а в группе тарки — с 5,0 [4,5; 7,0] × 10⁴/л до 3,5 [3,0; 4,0] ± 1,0 × 10⁴/л ($p = 0,012$). Показатель ПФЭ увеличился в группе ирузида с 6,0 [5,0; 10,0] до 9,0 [7,0; 15,0] % ($p = 0,04$), а в группе тарки — с 11,0 [8,0; 16,0] до 18,0 [13,0; 22,0] % ($p = 0,016$). Уровень ФВ в процессе лечения ирузидом снизился с 168,07 ± 49,4 до 146,3 ± 34,31 % ($p = 0,057$), а в группе тарки — с 149,54 ± 39,23 до 113,0 ± 31,78 % ($p = 0,047$).

При сравнении эффективности 2 групп было выявлено более выраженное положительное воздействие на эндотелий тарки по сравнению с влиянием ирузида, что проявилось в снижении FW на 20,49% против 15,3% соответственно ($p = 0,038$).

Обсуждение

В рекомендациях 2009 г. Европейского общества кардиологов и Европейского общества по борьбе с АГ отмечено, что комбинация 2 лекарственных препаратов в одной таблетке (фиксированная комбинация) в настоящее время стала стереотипом медикаментозного лечения [4].

Сегодня уже не обсуждается целесообразность назначения фиксированной комбинации, но возникает вопрос: какой из них отдать предпочтение [5]. ИАПФ включают лекарственные средства, различающиеся по наличию или отсутствию первичной активности, путям выведения, присутствию в формуле серы или фосфора и т. д. В данной работе нами проведено сравнение современных комбинированных антигипертензивных препаратов на основе двух различных по свойствам иАПФ — лизиноприла и трандолаприла.

По химической структуре оба иАПФ относятся к препаратам, содержащим карбоксильную группу, активность их в крови и тканях сохраняется на протяжении > 24 ч. При сравнении фармакокинетики этих иАПФ следует отметить, что лизиноприл — первично активный препарат, в то время как трандолаприл — неактивное вещество, образующее активный метаболит (трандолаприлат) после трансформации в печени и/или слизистой желудочно-кишечного тракта. Трандолаприл относится к иАПФ с двумя основными путями элиминации (преимущественно печеночным). Эти иАПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты со 100% почечной элиминацией (лизиноприл) [6]. Трандолаприл отличается высокой липофильностью, что позволяет ему легко проникать в ткани и ингибировать АПФ по сравнению с лизиноприлом. Таким образом, трандолаприл в отличие от слаболипофильных иАПФ (лизиноприл) может подавлять чрезмерную активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Обобщенные результаты исследований, как правило, подтверждают способность иАПФ с высокой тканевой пенетрантностью повышать биодоступность оксида азота [7].

Необходимо отметить, что при назначении обоих комбинированных препаратов отмечалась оптимиза-

ция функционального состояния эндотелия сосудов по уровням ДЭ, ПФЭ и FW . Нами установлено более выраженное положительное воздействие на эндотелий тарки (трандолаприл) в сравнении с ирузидом (лизиноприл), что проявилось в статистически значимом снижении FW на 20,49%.

В качестве второго компонента комбинированного препарата тарка особого внимания заслуживает верапамил в связи с его метаболической нейтральностью, антиишемическим и ренопротективным эффектами. Благодаря выраженному сосудорасширяющему действию верапамил обладает высокой антигипертензивной эффективностью, что и было продемонстрировано в нашей работе, где антигипертензивный эффект тарки превзошел степень снижения АД при лечении ирузидом.

В качестве второго компонента фиксированной комбинации (ирузид) следует рассмотреть гидрохлоротиазид. Гипотензивное действие гидрохлоротиазида и его эффективность в плане профилактики сердечно-сосудистых событий также были подтверждены результатами многих контролируемых клинических испытаний: MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [8], HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [9]. Установлено, что рассматриваемая комбинация оказывает протективное действие в отношении органов-мишеней АГ. Уже через 12 нед приема фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида уменьшается гипертрофия ЛЖ [10]. Это подтверждено в нашей работе статистически значимым снижением ТЗС ЛЖ на 5,8% по сравнению с данным показателем в группе тарки.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что современные комбинированные антигипертензивные препараты обладают достаточно высокой эффективностью в достижении суррогатной цели — снизить АД до целевого уровня. Назначение комбинированной терапии способствовало нормализации морфофункциональных показателей сердца, а также в обеих группах наблюдалась оптимизация функционального состояния эндотелия сосудов. Таким образом, комбинация жирорастворимого иАПФ с верапамилом (тарка) по уровню положительного влияния на эндотелий сосудов незначительно превосходит водорастворимый иАПФ в сочетании с гидрохлоротиазидом (ирузид).

ЛИТЕРАТУРА

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
2. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Под ред. П.А. Лебедева. Самара, 2010.
3. Зубарев М.А. Изометрическая стресс-поликардиография в диагностике артериальной гипертензии, коронарной и сердечной недостаточности. Методические рекомендации для врачей и интернов. Пермь, 1995.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–58.
5. Колос И.П., Бойцов С.А. От комбинированной терапии к фиксированной комбинации. *Русский медицинский журнал* 2009;16(21):1445–57.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. *Consilium Med* 2000;2(3):99–127.
7. Корзун А.И., Кириллова М.В. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ. СПб.: ВМедА, 2003.
8. MRFIT research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248:1465–77.
9. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561–72.
10. Gerc V., Begovic B., Vehabovic M., et al. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8(3):214–9.