

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Л. Хафизова, кандидат медицинских наук,
Г. Хамидуллаева, доктор медицинских наук
 Республиканский специализированный центр кардиологии,
 Ташкент, Узбекистан
E-mail: gulnoz0566@mail.ru

Анализ 3-компонентной терапии амлодипином, индапамидом и блокаторами ренин-ангиотензиновой системы позволяет считать ее оптимальной в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у большинства больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: кардиология, эссенциальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия.

При лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) главной целью является снижение АД до целевого уровня. Существуют также убедительные доказательства пользы снижения АД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – таких как инфаркт миокарда и инсульт. В целом чем выше АД, тем больше сердечно-сосудистый риск (ССР), причем значение имеет повышение как диастолического (ДАД), так и систолического (САД) АД. В последние годы получены доказательства того, что с более высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности связано повышение САД. В исследовании MRFIT продемонстрировано, что показатель смертности в год при повышении САД >160 мм рт. ст. и нормальном ДАД составляет 81 на 10 тыс., а при повышении ДАД >100 мм рт. ст. и нормальном САД – только 21 [1]. Другими исследованиями [1–3] также доказано, что относительный риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) при изолированной диастолической АГ составляет 1,2, а при изолированной систолической АГ – 1,8.

Не только САД и ДАД связаны с высоким риском ССО. Ремоделирование сердца и сосудов при АГ – маркер очень высокого риска ССО вне зависимости от наличия ассоциированных клинических состояний. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является основным структурным изменением сердечной мышцы при АГ и независимым, самостоятельным фактором риска развития ССО, значительно ухудшая прогноз у больных АГ. При ГЛЖ риск развития инфаркта миокарда, внезапной смерти, нарушений сердечного ритма и аритмий, хронической сердечной недостаточности повышается в 6–8 раз [4, 5]. ГЛЖ представляет собой физиологическую реакцию на увеличение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), связанную с повышением общего периферического сопротивления. Однако по мере прогрессирования АГ адаптивный характер ремоделирования приобретает негативные черты дезадаптивного процесса. В соответствии с современными представлениями ведущая роль в патогенезе ГЛЖ при АГ принадлежит нейрогуморальным факторам, прежде всего гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [6].

Исследование NOT показало, что в большинстве случаев (до 70%) целевой уровень АД и, следовательно, защита органов-мишеней и снижение риска ССО могут быть достигнуты и поддерживаться только при использовании комбинированной терапии [7]. При этом в случаях резистентности к двойной комбинации препаратов рекомендуется 3-компонентная терапия – комбинация антагониста кальция (АК), диуретика и одного из блокаторов РАС [8].

Целью нашего исследования было изучение антигипертензивной эффективности, возможностей органопротекции и влияния на параметры внутрисердечной гемодинамики длительной комбинированной терапии индапамидом с амлодипином и блокатором РАС – периндоприлом или валсартаном у больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО.

В исследование были включены 57 больных АГ II–III степени (ESH/ESC, 2013) высокого и очень высокого риска, у которых предыдущая моно- и 2-компонентная антигипертензивная терапия оказалась неэффективной. Средний возраст больных был $57,65 \pm 7,61$ года, средняя длительность заболевания – $10,20 \pm 7,22$ года; женщины (n=32) составили 56%, мужчины (n=25) – 44%.

Дозы препаратов титровали постепенно, каждые 2 нед. – до достижения целевых значений САД (<140 мм рт. ст.) и ДАД (<90 мм рт. ст.), либо снижения АД среднего (АД_{ср.}) на $\geq 10\%$. При этом доза в течение 24-недельного наблюдения индапамида не менялась, оставаясь на уровне 2,5 мг/сут, доза амлодипина варьировала в пределах 5–10 мг/сут. Некоторые больные (n=40) получали периндоприл в дозе 2,5–10 мг/сут, пациентам с противопоказаниями к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или ранее леченным блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР) назначали валсартан в дозе 40–160 мг/сут (n=17). Таким образом, 3-компонентная терапия включала амлодипин, индапамид и один из блокаторов РАС. На каждом этапе исследования (до начала терапии, этап титрования – 2-я и 24-я недели) оценивали офисное АД по методу Короткова.

Всем больным проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах [8] на аппарате ультразвуковой (УЗ) системы EnVisorC (PHILIPS, Голландия). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) оценивали с использованием М-режима. ГЛЖ определяли на основании расчета ММЛЖ и ее индексированной к площади поверхности тела величине – индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За уровень ГЛЖ принимали критерий $\text{ИММЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин [9]. В группе больных с ГЛЖ по рекомендации А. Сапау и соавт. (1992) различали концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, применяя в качестве критерия относительную толщину стенок (ОТС) миокарда; этот показатель рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТМЖП}_д + \text{ТЗСЛЖ}_д) / \text{КДР},$$

где ТМЖП_д – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ_д – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, КДР – конечный диастолический размер. При $\text{ОТС} > 0,45$ определялась концентрическая ГЛЖ (V тип), при $\text{ОТС} < 0,45$ – эксцентрическая. В соответствии с рекомендациями D. Savage и соавт. [10] среди больных с эксцентрическим типом ГЛЖ были выделены подгруппы обследованных без дилатации (VI тип) и с дилатацией ЛЖ (VII тип). Разделение проводили на основании индекса КДР ЛЖ ($\text{иКДР} = \text{КДР} / \text{площадь поверхности тела}$). При $\text{иКДР} < 3,1 \text{ см/м}^2$ определяли VI тип, при $\text{иКДР} > 3,1 \text{ см/м}^2$ – VII тип.

Диастолическую функцию сердца оценивали по следующим доплер-ЭхоКГ-индексам: фаза изоволюмического расслабления (ФИР), пиковые скорости раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения и их соотношение (РЕ/РА). При значениях РЕ/РА < 1,0 и ФИР ≥ 110 мс выделяли гипертрофический тип диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ из пакета Microsoft Office Excel 2007 и Statistics 6.0 для Windows. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовали критерий χ^2 . Для всех видов анализа статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Так, из числа обследованных АГ II степени выявлена у 29 (50,9%), III степени – у 28 (49,1%). У 53 больных обнаружена ГЛЖ. Превалировала эксцентрическая ГЛЖ без дилатации (85%); частота концентрического типа составила 15%. ДДЛЖ выявлена у 51 пациента. У 44 обследованных диагностировано ожирение: индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле составил >30 кг/м². Таким образом, все больные АГ характеризовались наличием высокого и очень высокого риска ССО.

Обследование проводили до и после лечения. Длительность терапии составила 24 нед (табл. 1). В соответствии с протоколом исследования 24-недельную терапию завершили 57 больных. Показатели гемодинамики до начала исследования составили: САД – $154,65 \pm 13,91$ мм рт. ст., ДАД – $97,28 \pm 7,44$ мм рт. ст., АД_{ср.} – $116,4 \pm 8,95$ мм рт. ст. Комбинированное применение индапамида с амлодипином и блокатором PАС в целом характеризовалась удовлетворительной клинической эффективностью и переносимостью. Целевые значения САД, ДАД, АД_{ср.} на фоне терапии были достигнуты у 54 (94,7%) больных. К концу 24-недельной терапии степень снижения САД, ДАД и АД_{ср.} составила соответственно $20,22 \pm 7,01$; $20,06 \pm 7,28$ и $20,18 \pm 6,60\%$ (во всех случаях $p = 0,000$; табл. 2).

Комбинированная 3-компонентная терапия (табл. 3) в целом по группе больных характеризовалась достоверным снижением выраженности ГЛЖ. Следует отметить, что регрессия ГЛЖ была обусловлена как достоверным снижением ТМЖП, ЗСЛЖ, так и за счет снижения КДР. ММЛЖ понизилась с исходной величины $267,89 \pm 76,57$ до $229,38 \pm 69,00$ г ($p = 0,024$) к концу исследования, а ИММЛЖ – с $137,51 \pm 33,80$ до $117,30 \pm 30,24$ г/м² ($p = 0,005$); степень снижения составила $-14,22 \pm 10,60\%$. Выявленная положительная динамика ММЛЖ в основном ассоциировалась с достоверным уменьшением ТЗСЛЖ ($p = 0,014$) и ТМЖП ($p = 0,001$). Прослеживалось также некоторое снижение КДР (с $5,32 \pm 0,44$ до $5,20 \pm 0,46$ см; $p = 0,005$) и КСР (с $3,24 \pm 0,45$ до $3,13 \pm 0,49$ см; $p = 0,006$). Антимоделирующие эффекты 3-компонентной терапии ассоциировались с достоверным уменьшением числа больных с ГЛЖ к концу наблюдения с 53 (93%) до 38 (66,6%) (см. табл. 3). Хотя концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ с дилатацией встречались редко (соответственно 15 и 17%), на фоне терапии отмечено почти двукратное сокращение таких типов ГЛЖ (соответственно 8,8 и 9%).

Высокая частота ГЛЖ ассоциировалась с нарушением диастолической функции (ДФ) ЛЖ. Всего больных с нарушением ДФ ЛЖ было 89,5%, при этом в 49% случаев имелось нарушение диастолического наполнения по гипертрофическому типу с увеличением времени релаксации. Систолическая функция оставалась сохранной у всех пациентов. В процессе комбинированной терапии характер диасто-

лического наполнения ЛЖ достоверно улучшился, однако полного улучшения ДФ ЛЖ по значению Е/А достичь не удалось. Несмотря на это число больных с ДДЛЖ к концу терапии уменьшилось на 10 человек. Число больных с гипертрофическим типом наполнения уменьшилось всего на 8% (см. табл. 4).

Разработка тактики лечения АГ – одна из наиболее важных проблем современной кардиологии. Однако гетерогенность ответа на гипотензивную терапию и спектр нежелательных побочных эффектов снижают приверженность больных проводимому лечению. Несмотря на наличие широкого спектра антигипертензивных препаратов, указанная стратегическая цель лечения больных АГ пока остается недостижимой. Терапия больных АГ с высоким и очень высоким риском должна быть многокомпонентной и предусматривать возможность воздействия на различные механизмы развития АГ и прежде всего – блокаду гиперактивности прессорных нейрогуморальных систем. Как известно, гиперактивация PАС приводит к развитию сердечно-сосудистого ремоделирования, ускоряет атерогенез и поражение органов-мишеней при АГ. В связи с этим

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Характеристика	Показатель
Возраст, годы	57,65±7,61
Длительность АГ, годы	10,20±7,22
Пол; n (%): женщины мужчины	32 (56) 25 (44)
Ожирение	44 (77,3)
ИМТ, кг/м ²	32,23±4,73
Степень АГ, n (%): I II III	0 29 (50,9) 28 (49,1)
ГЛЖ, n (%)	53 (93)
Концентрическая ГЛЖ, n (%)	8 (15)
ДДЛЖ, n (%)	51 (89,5)

Таблица 2

Динамика офисных значений АД у обследованных с эксцентрическим типом ГЛЖ в процессе 3-компонентной комбинированной терапии

Показатель	До лечения	Через 24 нед лечения
САД, мм рт. ст.	154,65±13,91	122,63±6,89
ДАД, мм рт. ст.	97,28±7,44	77,46±6,06
АД _{ср.} , мм рт. ст.	116,40±8,95	92,51±5,89
ΔСАД, %		-20,22±7,01
ΔДАД, %		-20,06±7,28
ΔАД _{ср.} , %		-20,18±6,60
Достижение целевого АД, n (%)		54 (94,7%)

Примечание. Δ% – степень снижения АД.

2- и 3-компонентная терапия с включением блокатора РАС является рациональной. Преимуществом рациональной комбинированной терапии является наличие физиологической и фармакологической синергичности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но и вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат, и, следовательно, повышать приверженность больных терапии [2, 9].

Проведенное нами исследование показало достоверную антигипертензивную эффективность 3-компонентной терапии (амлодипин, индапамид и блокатор РАС), которую можно оценить как отличную по уровню снижения АД >20% (АД_{ср.} >5% – удовлетворительная эффективность, >10% хорошая и >15% – отличная). При этом у 94,7% больных с ранее неконтролируемой при терапии АГ удалось достичь целевого уровня АД и только 3 (5,3%) больных не достигли его, хотя и у них на фоне проводимой терапии отмечалось снижение АГ с III до I степени.

Чем может быть обусловлена столь высокая эффективность комбинации: диуретик + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) + блокатор РАС (ИАПФ и БАР)? Такой эффект достигается, с одной стороны, вследствие выраженного артериодилатирующего действия АК, с другой – вследствие

нивелирования эффектов РАС. Совместное применение АК и блокаторов РАС позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов. Так, ИАПФ и БАР подавляют активность РАС и симпатико-адреналовой системы (САС), активация которых снижает эффективность АК. В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, устраняется блокаторами РАС и диуретиком. Кроме того, комбинированное назначение препаратов этих классов позволяет значительно уменьшить число побочных эффектов. Показано, что такой нежелательный побочный эффект АК, как отек лодыжек, при параллельном применении ИАПФ/БАР исчезает или значительно уменьшается. Использование АК позволяет снизить частоту возникновения сухого кашля, который относится к наиболее частым побочным эффектам ИАПФ [10–12]. Следует отметить, что блокаторы РАС, тиазидоподобный индапамид и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушениями липидного, углеводного и пуринового обмена.

По данным Фремингемского исследования, абсолютный риск ССЗ зависит от многочисленных факторов риска, включающих сахарный диабет, нарушения липидного состава крови и ГЛЖ [13]. Блокаторы РАС, АК и диуретики продемонстрировали достоверную кардиопротективную и вазопротективную эффективность во многих крупных рандомизированных исследованиях [14, 15]. В частности, при одинаковом снижении АД блокаторы РАС, АК и диуретики более эффективны в отношении кардиопротекции, чем β-блокаторы. Исследование LIFE показало, что уменьшение ГЛЖ, достоверно выраженное в группе БАР лозартана по сравнению с β-блокатором ателололом, тесно связано со снижением АД и приводит к достоверному снижению числа сердечно-сосудистых событий [16]. Обратное развитие ГЛЖ сопровождается снижением риска развития инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности и внезапной смерти. Комбинированная терапия амлодипином, индапамидом и блокатором РАС (периндоприлом или вальсартаном) в течение 24 нед обусловила значительное уменьшение ТМЖП и ТЗСЛЖ и, как следствие, – достоверное уменьшение ММЛЖ, при этом у 19 из 53 больных с ГЛЖ отмечена полная регрессия ГЛЖ.

Результаты нашего исследования указывают на необходимость дифференцированного подхода к лечению больных АГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском с учетом поражения органов-мишеней и наличия факторов риска, а также на обоснованность 3-компонентной терапии таким больным для достижения основной цели антигипертензивной терапии (снижение АД <140/90 мм рт. ст.) и максимальной органопротекции. Указанная терапия позволяет достичь целевых САД и ДАД более чем у 90% больных с ранее неконтролируемой АГ (при высокой степени снижения АД), а также обеспечивает достоверный кардиопротективный эффект, способствуя регрессии ГЛЖ и улучшению его ДФ с характерным изменением типов геометрии ЛЖ (с тенденцией к уменьшению концентрической гипертрофии и частоты эксцентрического типа геометрии ЛЖ с дилатацией).

Литература

1. The MRFIT research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results // JAMA. – 1982; 248: 1465–77.

Таблица 3
Динамика маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования в процессе 24-недельной терапии

Параметр	До лечения	p	После лечения
МЖП, см	1,16±0,17	0,001	1,06±0,17
ТЗСЛЖ, см	0,98±1,18	0,014	0,91±0,13
ОТС, %	0,40±0,06	0,01	0,37±0,05
КДР, см	5,32±0,44	0,005	5,20±0,46
КСР, см	3,24±0,45	0,006	3,13±0,49
ММЛЖ, г	267,89±76,57	0,024	229,38±69,00
ИММЛЖ, г/м ²	137,51±33,80	0,005	117,30±30,24
ΔИММЛЖ, %			-14,22±10,60
ГЛЖ, n (%)	53 (93)	χ ² =10,676; p=0,001	38 (66,6)

Примечание. p – достоверность различий до и после лечения (здесь и в табл. 4); Δ% – степень снижения ИММЛЖ.

Таблица 4
Изменение параметров внутрисердечной гемодинамики у больных с эксцентрическим типом ГЛЖ в процессе 3-компонентной терапии

Показатель	До лечения	p	После лечения
E, м/с	0,59±0,15	Нд	0,63±0,20
A, м/с	0,76±0,09	Нд	0,74±0,10
E/A усл. ед.	0,78±0,21	0,04	0,86±0,20
E/A<1,0, %	51 (89,5)	Нд	41 (71,9)
ФИР, мс	109,0±16,75	Нд	106,06±14,91

Примечание. Нд – различия недостоверны.

2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (третий пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2008; 7 (Прил. 2): 31.

3. Sesso H., Rosner M., Hennekens C. et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men // Hypertension. – 2000; 36: 801–7.

4. Шляхто Е.В., Кондри А.О. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999; 6: 78–82.

5. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А. Влияние трехмесячной комбинированной терапии индапамида с лерканидипином на параметры внутрисердечной гемодинамики // Центральнo-Азиатский медицинский журнал. – 2014; том 20 (4): 271–5.

6. Aznaouridis K., Stamatelopoulos K.S, Karatzis E. et al. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. – 2007; 21: 654–63.

7. Hansson L., Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment study (The HOT Study) – patient characteristics: randomization, risk profiles, and early blood pressure results // Blood Press. – 1994; 3: 322–7.

8. Грачев А.В. Центральные и периферические механизмы адаптации сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией (патогенетические и терапевтические аспекты). Дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент, 2001; 364 с.

9. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and ESC // J. Hypertens. – 2013; 31 (7): 1281–357.

10. Savage D., Garrison R., Kannel W. et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study // Circulation. – 1987; 75: 26.

11. Borgi C., Morbini M., Cicero A. Combination therapy in the extended cardiovascular continuum: a focus on perindopril and amlodipine // J. Cardiovasc. Med. – 2015; 16.

12. Kalman Toth on behalf of PIANIST investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2014; 14: 137–45.

13. Jamerson K., Weber M., Bakris G. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 2417–28.

14. Fagard R., Cells H., Thijs L. et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies // Hypertension. – 2009; 54: 1084–91.

15. Devereux R., Wachtell K., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // JAMA. – 2004; 292: 2350–6.

16. Dahlof B., Devereux R., Julius S. et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE Study // Hypertension. – 1998; 32: 989–97.

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF TRIPLE THERAPY FOR HYPERTENSION

L. Khafizova, Candidate of Medical Sciences; **G. Khamidullaeva**, MD
Republican Specialized Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Analysis of three-component therapy with amlodipine, indapamide, and renin-angiotensin system blockers allows it to be considered as optimal in reducing the risk of cardiovascular events in most hypertensive patients.

Key words: cardiology, essential hypertension, combined antihypertensive therapy.