

Вершинина А. М., Реут Ю. С., Гапон Л. И., Третьякова Н. В.,
Копылова Л. Н., Бусарова Е. С., Вдовенко С. В.

Филиал Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр», г. Тюмень

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Цель. Изучить в сравнительном аспекте эффективность фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов по влиянию на состояние жесткости сосудов, ремоделирование миокарда ЛЖ, нефропротекторное воздействие и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией (АГ) на фоне метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов АГ 2 степени на фоне МС (1 гр. – 42 пациента получали комбинированную терапию валсартаном и амлодипином (фиксированная комбинация – препарат эксфорж); 2 гр. – 25 пациентов – на терапии периндоприлом и амлодипином (фиксированная комбинация – препарат престанс). Период наблюдения в обеих группах составил 16 недель. В динамике проводилось исследование скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса жесткости (CAVI), толщины интима – медиа (ТИМ) сонных артерий, вычисление массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ и ИММЛЖ), суточное мониторирование АД (СМАД), определение уровня микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче.

Результаты. Достоверных различий по уровню АД, показателям жесткости сосудов, параметрам ремоделирования миокарда ЛЖ между группами в исходном периоде не отмечено ($p > 0,05$). В обеих группах выявлен высокий процент достижения целевого уровня АД по среднесуточным показателям СМАД (1 гр. – 83,3%, 2 гр. – 82,7% (без достоверных различий, $p > 0,05$). Исследование влияния данных препаратов на состояние сосудистой жесткости показало снижение СРПВ в 1 гр. с $13,35 \pm 1,44$ до $11,74 \pm 0,88$ м/с ($p < 0,0001$), во 2 гр. с $13,21 \pm 1,35$ до $12,11 \pm 1,27$ ($p < 0,05$). Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ достоверно уменьшились в обеих группах наблюдения ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). Динамическое исследование МАУ показало снижение ее экскреции, более выраженное на фоне применения препарата эксфорж ($p < 0,001$) в сравнении с влиянием препарата престанс ($p < 0,05$).

Выводы. Исследование сравнительной эффективности фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов (препараты эксфорж и престанс) показало их однозначно высокий антигипертензивный эффект (с учетом достижения целевого уровня АД), выраженное влияние на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ (регресс ММЛЖ). Отмечены преимущества препарата эксфорж по влиянию на сосудистую жесткость и нефропротекторное воздействие – в лечении больных артериальной гипертонией на фоне метаболического синдрома.

Ключевые слова: артериальная гипертония, метаболический синдром, поражение органов – мишеней, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, валсартан, периндоприл.

Актуальность. Артериальная гипертония (АГ) в Российской Федерации, как и во всем мире, является основным фактором риска развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом между уровнем АД, особенно систолического (САД), и риском развития осложнений существует прямая пропорциональная зависимость. Поэтому первоочередной (хотя и не единственной) задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней [8, 9, 10].

Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия, причем уже на старте лечения (больные с высоким и очень высоким риском развития осложнений). При этом все предпочтения отданы фиксированным комбинациям, главным преимуществом которых перед свободными комбинациями является увеличение приверженности пациентов длительному лечению [2, 8, 10].

В пересмотре Рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов на основании принципов доказательной медицины определено назначение комбинированной антигипертензивной терапии всем больным высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска независимо от исходного уровня АД [8]. Учитывая высокую распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с АГ в России [9, 10], не удивительно, что потребность в комбинированной терапии достаточно высока. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии определены рядом факторов: воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ, усиление гипотензивных эффектов препаратов, усиление их органопротективных свойств, снижение риска побочных явлений, простота титрования и назначения, более высокая приверженность к лечению [1, 3, 9, 11]. Назначение фиксированных комбинаций

Vershinina A. M., Reut Yu. S., Gapon L. I., Tret'yakova N. V., Kopylova L. N., Busarova E. S., Vdovenko S. V.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH OF FIXED COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND METABOLIC SYNDROME

Aim. To compare the efficacy of fixed combinations with antihypertensive drugs in the influence on vascular stiffness, LV remodeling, nephroprotective effect and 24-hour ambulatory BP profile in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. A total of 67 patients with AH stage II and MS were enrolled in the research. First group consisted of 42 patients who received combination treatment with valsartan and amlodipine (fixed combination exforge) while the second group consisted of 25 patients received perindopril and amlodipine (fixed combination prestance) during 16-weeks follow up. Pulse wave velocity (PWV), CAVI, carotid artery IMT, LVM, LVMMI, 24-hour BP monitoring, microalbuminuria level in 24h urine collection were measured.

Results and discussion. No significant differences in BP level, vascular stiffness and LV remodeling parameters were found between the groups at baseline ($p > 0.05$). High rate achievement of target BP (based on mean 24-hour BP monitoring) was detected in both groups (83.3% vs 82.7%; $p > 0.05$). Analysis of the effect of given drugs on arterial stiffness showed a reduction of PWV in the Group 1 from 13.35 ± 1.44 m/s to 11.74 ± 0.88 m/s ($p < 0.0001$) and in Group 2 from 13.21 ± 1.35 m/s to 12.11 ± 1.27 m/s ($p < 0.05$). LVM and LVMMI reduced significantly in both groups ($p < 0.001$ vs $p < 0.001$, respectively). Microalbuminuria longitudinal study showed a significant decrease in excretion, even more pronounced when receiving exforge ($p < 0.001$) compared with the effect of prestance ($p < 0.05$).

Conclusion. Comparative research of the efficacy of fixed combinations with hypertensive drugs (exforge and prestance) showed their high antihypertensive effect (in achieving target BP), pronounced effect on LV remodeling (with LVMMI regression). The data obtained showed benefits of exforge towards influence on arterial stiffness and nephroprotective effect in treatment of patients with AH and MS.

Keywords: arterial hypertension, metabolic syndrome, target organs damage, fixed combinations with antihypertensive drugs, amlodipine, valsartan, perindopril.

отражает современную тактику лечения пациентов с АГ из группы высокого и очень высокого риска – назначение комбинированной терапии сразу в начале лечения, минуя этап монотерапии [5, 8, 10].

Цель исследования. Изучить в сравнительном аспекте эффективность фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов по влиянию на суточный профиль АД, состояние жесткости сосудов, ремоделирование миокарда ЛЖ, нефропротекторное воздействие у больных артериальной гипертензией (АГ) на фоне метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов АГ 2 степени на фоне МС (абдоминальный тип ожирения с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², нарушениями липидного и углеводного обмена). Все пациенты АГ были разделены на 2 группы: 1 гр. – 42 пациента АГ получали комбинированную терапию валсартаном и амлодипином в виде фиксированной комбинации (препарат эксфорж, производство фирмы Novartis Pharma, Швейцария) в дозе 5/160-10/160 мг/сутки; 2 гр. – 25 пациентам АГ применена комбинированная терапия препаратом периндоприл и амлодипин в виде фиксированной комбинации (препарат престанс, фирма Servier, Франция) в дозе 5/10-10/10 мг/сутки. Период наблюдения в обеих группах составил 16 недель.

Изучение центральной гемодинамики проводилось на эхокардиографе ALOKA Echo-CAMERA SSD – 650. Масса миокарда ЛЖ вычислялась расчетным способом. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, РВУ) на каротидно-фемо-

ральном участке, лодыжечно-плечевого индекса проводили на аппарате, сфимограф Vasera VS – 1000 Series (Fukuda Denshi, Япония); определяли индекс жесткости (CAVI). Исследование толщины интима-медия (ТИМ) сонных артерий проводили на аппарате GE «Virid 4» с использованием мультичастотного линейного датчика. Всем больным проводилось определение офисного АД. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на аппарате АВРМ-04 «Meditech», Венгрия. Определение уровня микроальбуминурии (МАУ) в суточной моче проводилось иммунотурбидиметрическим методом на аппарате «Турбокс», Финляндия.

Полученные результаты подвергались статистической обработке. При анализе использовали пакеты прикладных программ SPSS (SPSS Inc., USA) и STATISTICA (StatSoft, USA). Значимость полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манн – Уитни в зависимости от распределения количественных данных. Качественные данные сравнивали критерием χ^2 . Применялся корреляционный анализ. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. В исходном периоде достоверных различий по офисному АД, параметрам СМАД и ЭХОКГ, показателям жесткости артерий и ТИМ, уровню МАУ между группами не отмечено ($p > 0,05$). Выявлено повышение показателей жесткости артерий, тенденция к увеличению ТИМ сонных артерий. Увеличение жесткости сосудистой

стенки (PWV, CAVI) положительно коррелировало с систолическим АД: $r = 0,477$ ($p = 0,0001$), $r = 0,410$ ($p = 0,001$), с уровнем ТИМ: $r = 0,437$ ($p = 0,07$), $r = 0,474$ ($p = 0,001$). Параметры жесткости артерий (PWV, CAVI) положительно взаимосвязаны с ИМТ: $r = 0,450$ ($p = 0,0001$), $r = 0,471$ ($p = 0,0001$) гипертрофией ЛЖ (по ИММЛЖ) ($p < 0,01$). Отмечена положительная корреляционная связь между PWV, CAVI и МАУ: $r = 0,457$ ($p = 0,043$), $r = 0,527$ ($p = 0,017$). Применение фиксированной комбинации валсартана и амлодипина приводило к достоверному снижению офисного САД со $168,74 \pm 10,64$ до $125,55 \pm 7,04$ мм рт. ст. и ДАД с $97,89 \pm 6,82$ до $78,97 \pm 5,49$ мм рт. ст. после 16 недель терапии ($p < 0,0001$). По данным СМАД в течении 16 недель достоверно снижалось среднесуточное САД со $153,55 \pm 11,23$ до $124,52 \pm 7,43$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и среднесуточное ДАД с $89,89 \pm 10,31$ до $78,76 \pm 6,13$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), достигая целевого уровня АД. На фоне 16 недель терапии препаратом эксфорж отмечено достоверное ($p = 0,042$) увеличение количества лиц с нормальным суточным профилем САД и ДАД. На фоне 16 недель комбинированной терапии у пациентов отмечено достоверное снижение CAVI с $7,53 \pm 0,86$ до $6,73 \pm 0,84$ ($p < 0,001$) и PWV с $13,35 \pm 1,44$ до $11,74 \pm 0,88$ м/с ($p < 0,0001$). Достоверные результаты относительно снижения показателей сосудистой жесткости у пациентов, получавших фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина, указывают на органопротективное влияние данной фиксированной комбинации препаратов, что соответствует данным других авторов (2,4,5,11). После 16 недель терапии отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ (с $203,41 \pm 38,29$ г до $188,92 \pm 28,87$ г ($p < 0,001$)) и ИММЛЖ (с $100,93 \pm 16,97$ до $90,91 \pm 11,40$ г/м² ($p < 0,001$)); возросло число лиц с нормальной геометрией ЛЖ. Отмечено достоверное уменьшение ТИМ справа и слева (с $0,788 \pm 0,14$ мм до $0,748 \pm 0,18$ мм и с $0,993 \pm 1,27$ мм до $0,971 \pm 1,27$ мм, соответственно)

($p < 0,05$, $p < 0,05$) через 16 недель терапии. Динамическое исследование МАУ показало достоверное снижение экскреции с $14,78 \pm 8,66$ до $10,31 \pm 4,72$ мг/сут ($p < 0,001$) на фоне указанной терапии. Во 2 группе на фоне применения фиксированной комбинации периндоприла + амлодипина получен высокий процент достижения целевого уровня АД (по среднесуточным показателям – данные СМАД – 82,7%), в то время как на комбинированной терапии валсартана с амлодипином (группа 1) аналогичный показатель составил 83,3%, что соответствует данным других авторов [4, 6, 12], т. е. достоверных отличий при данном сравнении не получено ($p > 0,05$).

Дальнейший анализ сравнительной эффективности фиксированной комбинации валсартана с амлодипином (препарат эксфорж) и периндоприла с амлодипином (препарат престанс), демонстрирующий равнозначные показатели антигипертензивной активности на фоне АГ 11 степени, показал ряд различий в их органопротективном влиянии (табл. 1). Показатели ММЛЖ и ИММЛЖ на фоне терапии препаратом эксфорж (1 гр.) и препаратом престанс (2 гр.) достоверно уменьшались ($p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). Отмечено менее выраженное уменьшение СРПВ во 2 гр наблюдения: динамика данного показателя составила: $13,28 \pm 1,28$ м/сек – $12,59 \pm 0,74$ м/сек ($p < 0,05$). Динамика показателей индекса жесткости (CAVI) на фоне проводимой терапии в гр. 1 и 2 носила аналогичный характер, более выраженная в 1 гр. ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). ТИМ изменялась достоверно в 1 гр. наблюдения ($p < 0,05$), во 2 гр. уменьшение ТИМ носило характер тенденции ($p > 0,05$). Изменение показателей МАУ во 2 гр. носили достоверный, но менее значимый характер: $14,66 \pm 7,57$ мг/сут – $12,34 \pm 5,17$ мг/сут ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированная терапия в виде фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (валсартан + амлодипин и периндоприл +

Таблица 1

Сравнительное влияние фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на показатели АД, сосудистой жесткости, параметры ремоделирования миокарда, нефропротекции у больных артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома

Показатели	1 группа			2 группа		
	до лечения	после лечения (валсартан + амлодипин)	P	до лечения	после лечения (периндоприл + амлодипин)	P
АД офисное (мм рт. ст.)	САД: $168,74 \pm 10,64$ ДАД: $97,89 \pm 6,82$	САД: $125,57 \pm 7,04$ ДАД: $78,97 \pm 5,49$	<0,0001 <0,0001	САД: $166,76 \pm 10,61$ ДАД: $97,79 \pm 6,76$	САД: $126,44 \pm 7,07$ ДАД: $78,21 \pm 5,59$	<0,0001 <0,0001
АД среднесуточное (мм рт. ст.)	САД: $153,55 \pm 11,23$ ДАД: $89,89 \pm 10,31$	САД: $124,52 \pm 7,43$ ДАД: $78,76 \pm 6,13$	<0,0001 <0,0001	САД: $152,51 \pm 11,38$ ДАД: $88,99 \pm 10,12$	САД: $125,77 \pm 7,53$ ДАД: $79,29 \pm 6,14$	<0,0001 <0,0001
% достижения целевого уровня АД		83,3%			82,7%	>0,05
CAVI	$7,53 \pm 0,86$	$6,73 \pm 0,84$	<0,001	$7,49 \pm 0,79$	$6,31 \pm 0,63$	<0,05
PWV (м/сек)	$13,35 \pm 1,44$	$11,74 \pm 0,88$	<0,0001	$13,28 \pm 1,28$	$12,59 \pm 0,74$	<0,05
ММЛЖ (г)	$203,41 \pm 38,3$	$188,92 \pm 8,87$	<0,001	$202,49 \pm 38,33$	$188,46 \pm 9,19$	<0,001
ИММЛЖ (г/м ²)	$100,93 \pm 16,97$	$90,91 \pm 11,40$	<0,001	$100,92 \pm 15,78$	$99,31 \pm 11,28$	<0,001
ТИМ (мм)	$0,788 \pm 0,14$	$0,748 \pm 0,18$	<0,05	$0,787 \pm 0,17$	$0,771 \pm 0,23$	>0,05
МАУ (мг/сут)	$14,78 \pm 8,66$	$10,31 \pm 4,72$	<0,001	$14,66 \pm 7,57$	$12,34 \pm 5,17$	<0,05

амлодипин) оказывает помимо устойчивого гипотензивного эффекта (по данным офисных и среднесуточных показателей АД) и высокого процента достижения целевого уровня АД выраженный органопротективный эффект по влиянию на сосудистую жесткость, процессы ремоделирования миокарда ЛЖ, нефропротекторное воздействие. Сравнительный анализ влияния данных фиксированных комбинаций показал в условиях равнозначного антигипертензивного эффекта и равнозначного влияния на процессы ремоделирования миокарда наличие преимуществ комбинации валсартан + амлодипин по влиянию на состояние сосудистой жесткости и нефропротекторное воздействие у больных артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Бойцов С. А., Карпов Ю. А., Кухарчук В. В. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно – сосудистым риском и возможные пути их решения // Атеросклероз и дислипидемии. 2010. № 1. С. 8-14.
- Вершинина А. М., Реут Ю. С., Гапон Л. И., Третьякова Н. В., Копылова Л. Н., Бусарова Е. С., Нечаева А. О. Роль комбинированной антигипертензивной терапии в профилактике поражения органов – мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 1. С. 5-8.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 3-25.
- Ильина М. В. Применение препарата Эксфорж в лечении артериальной гипертензии // Терапевтический вестник. 2011. № 3. С. 126-127.
- Карпов Ю. А., Подзолков В. И., Фомин В. В., Вигдорчик А. В. Российские наблюдательные исследования валсартана и комбинированной антигипертензивной.терапии на его основе // Системные гипертензии. 2011. № 2. С. 5-10.
- Корнеева В. А., Отмахов В. В., Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно – сосудистых заболеваний // CardioСоматика. 2012. № 1. С. 34-37.
- Куимова Ж. В., Беляева Е. В., Джуряев Д. Р., Кокарева А. В. Метаболические нарушения у больных пожилого возраста с ожирением и избыточной массой тела // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2, № 2. С. 19-20.
- Остроумова О. Д., Выгодин В. А., Дудаев В. А., Злодеев К. В., Везикова Н. Н. Эффективность и безопасность терапии артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/лизиноприл 20 мг в клинической практике: организация и предварительные результаты программы ГЕОГРАФИЯ // Кардиология. 2014. № 12. С. 1-7.
- Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. 2015. № 1. С. 5-32.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5-26.
- Чазова И. Е., Карпов Ю. А., Чукаева И. И., Кисляк О. А., Жернакова Ю. В., Мартынюк Т. В., Литвин А. Ю. Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон – расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2015. № 3. С. 3-6.
- Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. и др. Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? // Лечащий врач. 2016. № 7. С. 17.
- Шишова А. С., Мещерина Н. С., Князева Л. А., Мальцева Г. И., Лукашов А. А. Влияние терапии на показатели функционального состояния эндотелия и ригидности сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом // Академический журнал Западной Сибири. 2012. № 3. С. 31-32.
- Trenkwalder P., Schaetzel R., Borbas E et al. Combination of amlodipine 10 mg and Valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor CCB combination // Blood Press. 2008. № 2. P. 13-21.

Контактная информация

Вершинина Александра Маркеловна, тел.: +7 (3452) 68-14-14, e-mail: vershinina@cardio.tmn.ru.

Сведения об авторах

Вершинина Александра Маркеловна, д. м. н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Реут Юлия Сергеевна, к. м. н., врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Гапон Людмила Ивановна, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Третьякова Наталья Викторовна, к. м. н., врач-функционалист отделения функциональной диагностики «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Копылова Людмила Николаевна, врач-функционалист отделения функциональной диагностики «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Бусарова Елена Сергеевна, врач-функционалист отделения функциональной диагностики «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.

Вдовенко Светлана Васильевна, к. м. н., врач отделения ультразвуковых методов исследования «Тюменского кардиологического научного центра» – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук», г. Тюмень.