

КОМБИНАЦІЯ ЛЕРКАНИДИПИНА І БЛОКАТОРОВ РЕНИН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В ЛЕЧЕННІ БОЛЬНИХ С АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ

В.И. Целуйко, О.В. Пелецкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, антагонисты кальция.

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертензии и Европейского кардиологического общества 2007 года [10], в лечении артериальной гипертензии (АГ) следует использовать пять основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). К сожалению, монотерапии в большинстве случаев недостаточно для достижения целевых значений артериального давления (< 140/90 мм рт. ст.) [8, 13]. В связи с этим в Рекомендациях ESH / ESC 2003 г. указано, что комбинированное лечение двумя препаратами можно рассматривать как альтернативу монотерапии в качестве терапии первого выбора [9]. Особенно это касается больных с сопутствующей патологией (сахарный диабет, болезни почек) и лиц, которые относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, когда целью является снижение артериального давления до более низкого уровня [11]. Рекомендованы следующие комбинации из двух антигипертензивных препаратов: тиазидный диуретик и ингибитор АПФ; тиазидный диуретик и антагонист рецепторов ангиотензина; антагонист кальция и ингибитор АПФ; антагонист кальция и антагонист рецепторов ангиотензина; антагонист кальция и тиазидный диуретик; бета-блокатор и антагонист кальция (дигидропиридиновый) [10].

Совместное применение антагонистов кальция и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — рациональная комбинация антигипертензивных препаратов, которая отличается высокой эффективностью и безопасностью, выраженными органопротекторными свойствами, а также метаболической нейтральностью, что позволяет использовать ее при нарушенном липидном спектре крови, эндокринопатиях и ожирении, нарушении пуринового обмена [4, 10].

Блокаторы кальциевых каналов — гетерогенный класс препаратов, которые различаются по химической структуре, фармакологическим и фармакокинетическим свойствам и характеризуются широкой вариабельностью воздействий на миокард, церебральные, периферические и коронарные сосуды. В зависимости от химической структуры выделяют три группы БКК: дигидропиридины, бензотиазепины и фенилалкиламины, которые представлены в трех поколениях. Наибольшего внимания заслуживают производные дигидропиридина III поколения [2, 4]. Один из современных представителей этой группы — лерканидипин. Его преимущества: высокая липофильность, уникальная мембраноконтролируемая фармакокинетика и один из лучших профилей переносимости в классе [1, 3, 5, 7, 14, 15, 17]. Благодаря высокой липофильности однократный прием препарата обеспечивает его терапевтическую активность более 24 ч. Кроме того, лерканидипин имеет нейтральное метаболическое влияние, доказанные кардио-, нефро- и нейропротекторные свойства [1, 3, 5—7, 12, 16].

Цель работы — изучение эффективности комбинированной терапии антагонистом кальция и блокаторами ренин-ангиотензиновой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 100 больных с АГ (27 женщин и 73 мужчины) в возрасте 32—67 лет (средний — $51,6 \pm 0,7$) года). Средняя длительность заболевания составляла $(6,68 \pm 0,6)$ года.

Все пациенты проходили общеклиническое обследование до и после 6 мес терапии, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку объективного статуса с подсчетом индекса массы тела, лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию (ЭхоКГ). Гипертрофию миокарда левого желудочка оценивали по данным стандартной ЭКГ в 12 отведениях с подсчетом индекса

Соколова—Лайона ($SV_1 + RV_{5-6}$) и модифицированного Корнельского индекса (произведение вольтажа комплекса QRS на его длительность). При помощи ЭхоКГ определяли: конечносистолический и конечнодиастолический размеры (КСР и КДР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗС), размеры левого предсердия (ЛП), фракцию выброса (ФВ) левого желудочка. С использованием данных ЭхоКГ (ТМЖП, ТЗС, КДР) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле, предложенной R. Devereux и N. Reichel (1997), и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), равный отношению ММЛЖ к площади тела.

Больные изначально получали монотерапию (ингибитор АПФ лизиноприл или антагонист рецепторов ангиотензина лозартан). Эффективность монотерапии оценивали в течение двух месяцев, при этом в случае недостижения целевого артериального давления (АД) после первого месяца лечения начальная доза препарата (10 мг для лизиноприла и 50 мг для лозартана) удваивали. Спустя 2 мес при отсутствии эффекта от монотерапии дополнительно назначали антагонист кальция дигидропиридинового ряда III поколения лерканидипин в дозе 10 мг/сут. Все пациенты были под наблюдением в течение 6 мес.

Данные, полученные в результате исследования, обработаны с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows на персональном компьютере Pentium с вычислением средней величины M , средней ошибки средней величины m . Для выявления взаимосвязи между показателями использован корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона. Достоверность результатов оценена параметрическим (по t -критерию Стьюдента) и непараметрическим (с использованием дисперсионного анализа и критерия Вилкоксона) методами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке эффективности шестимесячной терапии у 100 больных с артериальной гипертензией получены следующие данные (табл. 1).

В результате монотерапии по прошествии первого месяца удалось достичь целевых значений АД у 17% больных, после удвоения дозы этот показатель составил 74%. Добавление лерканидипина позволило увеличить количество больных с желаемым антигипертензивным эффектом до 94%.

Анализируя факторы, влияющие на выбор терапии, мы выявили, что отягощенная наследствен-

ность по сердечно-сосудистым заболеваниям среди пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии, встречалась в 92% случаев, тогда как у больных при монотерапии этот показатель составил 23%. Кроме этого, для больных, получавших двойную антигипертензивную терапию, был характерен более длительный анамнез по гипертонической болезни (средний показатель составил $9 \pm 1,3$ против $6 \pm 0,6$ года при монотерапии). Достоверно различался и средний возраст манифестации АГ: $41,8 \pm 1,9$ и $46 \pm 0,8$ года соответственно. Среди пациентов с сопутствующими заболеваниями монотерапия была неэффективной у лиц с сахарным диабетом — в 80% случаев, с ишемической болезнью сердца — в 71%.

Динамика АД, ЭКГ и ЭхоКГ показателей у больных, получавших моно- и комбинированную терапию, представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в комбинированной терапии нуждались больные с исходно более высокими значениями АД, у них же наблюдалась и более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Анализируя полученные данные, мы выявили достоверно больший антигипертензивный эффект при применении комбинированной терапии: снижение САД на 23%, ДАД — на 19%, тогда как при монотерапии эти показатели составляли 18 и 16% соответственно. Наряду с более выраженным антигипертензивным эффектом комбинированная терапия сопровождалась достоверно большим регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка: уменьшение ИММЛЖ на 13 против 9% при монотерапии.

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности двух видов комбинированной терапии (иАПФ + БКК и БРА + БКК) показала, что первая комбинация (иАПФ + БКК) оказывала более выраженное действие на САД: снижение на 24 против 21% при применении второй комбинации. Тогда как сочетанное применение БРА + БКК приводило к большему снижению ДАД: 20 против 18% при применении первой комбинации. Оценивая динамику гипертрофии миокарда левого желудочка, мы получили больший регресс гипертрофии у пациентов, принимавших БРА + БКК — 14%, в то время как при совместном применении иАПФ и БКК этот показатель составил 11%.

ВЫВОДЫ

Дополнительное назначение антагониста кальция III поколения лерканидипина к монотерапии ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволило увеличить количество больных, достигших целевых значений АД, на 20%.

Таблица 1. Показатели САД и ДАД у больных с АГ в динамике лечения, мм рт. ст.

Показатель	Исходно	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 6 мес
САД	$167,7 \pm 1,2$	$154,6 \pm 1,04^*$	$140,96 \pm 0,7^*$	$135,4 \pm 0,4^*$
ДАД	$99,07 \pm 0,7$	$94,2 \pm 0,6^*$	$87,7 \pm 0,5^*$	$82,2 \pm 0,4^*$

Примечание. * Достоверность различий с исходным уровнем АД, $p < 0,0001$.

Таблиця 2. Динаміка АД, ЕКГ і ЕхоКГ показателів гіпертрофії міокарда лівого желудочка в результаті 6-місячної терапії

Показатель	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
САД, мм рт. ст.	163,8 ± 1,1	134,4 ± 0,3*	178,8 ± 2,6	138 ± 0,9*#
ДАД, мм рт. ст.	97,4 ± 0,7	81,4 ± 0,4*	103,9 ± 1,5	84,4 ± 0,9*#
Індекс Соколова, мм	25,08 ± 0,5	22,03 ± 0,5*	28,7 ± 1,4	24,1 ± 1,2*#
Корнельський індекс, мм·мс	1343,9 ± 34,6	1213,8 ± 32,3*	1586,9 ± 81,4	1367,9 ± 72,4*#
ММЛЖ, г	320,02 ± 5,8	290,6 ± 4,6*	346,4 ± 10,2	301,6 ± 7,5*#
ІММЛЖ, г/м ²	158,4 ± 3,05	143,8 ± 2,5*	170,4 ± 5,03	148,4 ± 3,7*#

Примечание. * Достоверность различий между показателями до и после 6-месячной терапии, $p < 0,05$;

достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

Комбінована терапія як перший етап лікування має переваги у пацієнтів з отягощеною спадковістю по серцево-судинним захворюванням, тривалим анамнезом по гіпертонічній хворобі, а також у пацієнтів з супутніми захворюваннями (сахарний діабет, ІБС).

Сравнительная оценка эффективности монотерапии и комбинированной терапии показывает, что наряду с более выраженным антигипертензивным эффектом комбинированная терапия позволила достичь достоверно более выраженного регресса гипертрофии миокарда левого желудочка

(уменьшение ИММЛЖ на 13 против 9% при применении одного препарата).

Сравнительный анализ двух видов комбинированной терапии (ингибитор АПФ + антагонист кальция и сартан + антагонист кальция) продемонстрировал, что совместное применение ингибитора АПФ и антагониста кальция оказывало более выраженное действие на систолическое АД, тогда как комбинация блокатора рецепторов ангиотензина и антагониста кальция, наряду с большим снижением диастолического АД приводила к более выраженному регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дегова И.С., Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А. и др. Лерканидипин — новый антагонист кальция третьего поколения: клиническая фармакология и опыт применения при лечении артериальной гипертензии // Рос. мед. журн.— 2006 г.— Т. 14, № 20.— С. 1411—1417.
2. Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией: особенности течения и выбор терапии // Кардиология.— 2005.— № 12.— С. 93—98.
3. Кузнецова С.М. Клинические аспекты применения антагониста кальция третьего поколения — лерканидипина // Мистецтво лікування.— № 037.— С. 1—4.
4. Лутай М.И. Новое в лечении артериальной гипертензии и сердечной недостаточности // Здоровье Украины.— 2005.— № 114.— С. 31—32.
5. Сиренко Ю.Н., Селюк М.Н. Стратегия профилактики инсульта у пациентов с артериальной гипертензией: ведущая роль блокаторов кальциевых каналов // Внутрішня медицина.— 2008.— № 1 (7).— С. 1—4.
6. Angeli F., Verdecchia P. et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects // Am. J. Hypertens.— 2004.— N 17 (9).— P. 817—822.
7. Bang L. et al. Lercanidipine — a review of its efficacy management of hypertension // Drugs.— 2003.— Vol. 22.— P. 2449—2472.
8. Dickerson J.E., Hingorani A.D. et al. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes // Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 2008—2013.
9. Guidelines Committee. 2003 European society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines

for the management of arterial hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1011—1053.

10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens.— 2007.— N 25.— P. 1105—1187.

11. Hansson L., Zanchetti A. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 1755—1762.

12. McClellan K.J. et al. Lercanidipine. A review of its use in hypertension // Drugs.— 2000.— Vol. 60.— P. 1123—1140.

13. Morgan T.O., Anderson A.I. et al. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers and diuretics for the control of systolic hypertension // Am. J. Hypertens.— 2001.— Vol. 14.— P. 241—247.

14. Repine C et al. A Calcium antagonists vs a non — calcium antagonists hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease // JAMA.— 2003.— Vol. 290.— P. 2805—2816.

15. Romito R. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine and nifedipine GTIS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension. The Lercanidipine in Adults (LEAD) Study // J. Clin. Hypertens.— 2003.— Vol. 5 (4).— P. 249—253.

16. Sabbatini M. et al. Hypertensive brain damage comparative evaluation of protective effect of treatment with dihydropyridine derivatives in spontaneously hypertensive rats // Mechanisms of Ageing and Development.— 2001.— Vol. 122.— P. 2085—2105.

17. Zanchetti A. Emerging data on calcium — channel blockers: the COHORT study // Clin. Cardiol.— 2003.— Vol. 26.— P. 1117—1120.

КОМБІНАЦІЯ ЛЕРКАНІДИПІНУ ТА БЛОКАТОРІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.Й. Целуйко, О.В. Пелецька

Наведено дані про антигіпертензивну ефективність комбінованої терапії інгібіторами ренін-ангіотензинової системи й антагоністом кальцію лерканідипіном, а також її порівняльну оцінку з монотерапією інгібіторами ренін-ангіотензинової системи. Окрім виразнішого антигіпертензивного ефекту, комбінована терапія дала змогу досягти вірогідно більшого регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. Порівняльний аналіз двох видів комбінованої терапії (інгібітор АПФ + антагоніст кальцію та блокатор ангіотензинових рецепторів + антагоніст кальцію) засвідчив, що поєднання інгібітора АПФ та антагоніста кальцію виразніше впливало на систолічний артеріальний тиск, тоді як комбінація блокатора ангіотензинових рецепторів та антагоніста кальцію поряд із більшим впливом на діастолічний артеріальний тиск характеризувалася виразнішим регресом гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

COMBINATION OF LERCANIDIPIN AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM BLOCKERS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.I. Tseluyko, O.V. Peletskaya

The article presents the data about the antihypertensive effectiveness of therapy with renin – angiotensin system blockers and calcium antagonist Lercanidipin as well as the comparative assessment with rennin-angiotensin system blockers monotherapy. It has been established that besides the more pronounced antihypertensive effect, the combined therapy enabled to gain the significantly greater regression of the left ventricular myocardial hypertrophy. The comparative analysis of two types of the combined therapy (ACE inhibitor + calcium antagonist and angiotensin II receptor blocker + calcium antagonist) showed that joint application of ACE inhibitor and calcium antagonist had exerted more expressed influence on the systolic pressure, while angiotensin II receptor blocker and calcium antagonist combination was characterized by more expressed influence on the diastolic pressure and the left ventricular hypertrophy regression.