

Клинико-гемодинамическая эффективность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у пациентов, страдающих тяжелой артериальной гипертензией

Научно-исследовательский институт кардиологии им. акад. Джахангира Абдуллаева, Баку

Резюме. Оценивалась эффективность лечения фиксированным комбинированным препаратом «Эксфорж-Н» у 40 пациентов, страдающих артериальной гипертензией 3-й степени. Всем больным проводилось общее клиническое и лабораторно-инструментальное исследование (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления) до и после 6 месяцев лечения. Установлено, что лечение препаратом «Эксфорж-Н» статистически достоверно снижает уровень артериального давления, нормализует вариабельность и суточный профиль артериального давления. Так, через две недели после начала лечения уровни систолического и диастолического давления при клиническом измерении уменьшились на $32,1 \pm 2,7$ и $30,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно. Через 3 месяца лечения у 60% пациентов наблюдалось достижение целевого уровня артериального давления, а спустя 6 месяцев – у 96%. Высокая гипотензивная эффективность лечения была также продемонстрирована при проведении суточного мониторирования артериального давления по всем его показателям. Достоверное снижение систолического и диастолического давления наблюдалось в дневные и ночные часы. Амплитуды вариабельности систолического и диастолического давления также были улучшены. При этом вариабельность систолического давления днем была снижена на 46%, диастолического – на 49%, а ночью – на 59,3 и 52,8% соответственно, что указывает на нормализацию артериального давления в течение дня. Все это также сопровождалось уменьшением клинических проявлений заболевания. Так, после 6 месяцев проведенного лечения 84% пациентов имели положительную клиническую динамику: снижение сердечных и церебральных симптомов, а также эмоциональной лабильности, что положительно коррелировало с уменьшением уровня клинического артериального давления. Кардиозащитное действие препарата выражается в виде регрессии гипертрофии левого желудочка. В целом применение трехкомпонентного фиксированного препарата «Эксфорж-Н» (валсартан – 80 мг, амлодипин – 5 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг) проявляется усилением антигипертензивного эффекта за счет влияния входящих в его состав компонентов друг на друга, снижением риска возникновения побочных эффектов и развития метаболических изменений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, фиксированный комбинированный препарат «Эксфорж-Н», гипотензивная эффективность, церебральные симптомы, эмоциональная лабильность, регрессия гипертрофии левого желудочка.

Введение. Основной целью современной антигипертензивной терапии является снижение количества пациентов, не достигших целевого уровня артериального давления (АД), что значительно улучшит прогноз этой категории больных, поможет предотвратить или замедлить развитие сердечно-сосудистых осложнений [5, 9]. Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Несмотря на то, что 59,4% пациентов, страдающих АГ, принимают антигипертензивные препараты (АГП), проводимое лечение эффективно только у 21,5% [2, 10]. В настоящее время современным подходом в лечении АГ является предпочтение выбора препаратов, поддерживающих уровень АД в течение 24 ч [1, 6]. Безусловно, правильно подобранная рациональная комбинация АГП является ключом в решении этой проблемы.

Исследования Н.Г. Потешкиной и др. [4], L. Xie et al. [11] показали, что у пациентов, страдающих АГ,

для адекватного регулирования АД необходимо применение двух или более препаратов, не ухудшающих качество жизни. В связи с этим на сегодняшний день актуальна комбинация таких АГП, как блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонистов кальция (АК). Ввиду того, что БАР уменьшают активность почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а АК, блокируя медленные кальциевые каналы, способствуют вазодилатации, антигипертензивный эффект при их совместном использовании увеличивается [1, 8]. В большинстве доступных рекомендаций тиазидный диуретик также является одним из важных компонентов в лечении АГ [3, 9]. Было установлено, что 15–20% пациентов, страдающих АГ, нуждаются в трех или более АГП [1, 2, 4].

Цель исследования. Оценить эффективность лечения пациентов, страдающих АГ 3-й степени, фиксированным комбинированным препаратом «Эксфорж-Н».

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов, страдающих АГ 3-й степени, среди которых были 22 женщины и 18 мужчин. Средний возраст пациентов составил $56,4 \pm 6,08$ года, продолжительность заболевания в среднем составила $10,7 \pm 3,2$ года. В исследование не включались пациенты, страдающие вторичной АГ, сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда, острыми инфекциями, хроническими заболеваниями легких и почек.

До начала исследования пациентам на 2 дня была отменена ранее получаемая антигипертензивная терапия. В начале исследования всем больным был назначен трехкомпонентный фиксированный препарат «Эксфорж-Н» (валсартан – 80 мг, амлодипин – 5 мг и гидрохлортиазид – 12,5 мг) 1 раз в день, в утренние часы. Если не наблюдалось клинической эффективности через 4 недели лечения, дозу БАР увеличивали вдвое (валсартан – 160 мг, амлодипин – 5 мг, гидрохлортиазид – 12,5 мг). Продолжительность лечения составила 6 месяцев.

У всех пациентов, включенных в исследование, был собран подробный анамнез, проведены общие клинические и лабораторные анализы (общий анализ крови, концентрация сахара, калия и натрия, а также уровень липидного спектра крови). Всем пациентам проводилось электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях и выполнялась рентгеноскопия грудной клетки. АД измерялось 2 раза на обеих руках в положении стоя и сидя с трехминутным интервалом. Также всем больным проводилось эхокардиографическое исследование. Определялись конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО) ЛЖ, а также толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и фракция выброса (ФВ) ЛЖ. Рассчитывалась масса миокарда (ММ) ЛЖ и индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ.

Обследование пациентов проводилось с использованием суточного мониторирования АД (СМАД). Дневные (7–23 ч) измерения проводились каждые 15 мин, а ночные (23–7 ч) – каждые 30 мин. Анализируются следующие показатели: среднесуточное значение систолического и диастолического АД (САД ср. сут, ДАД ср. сут), среднее значение САД и ДАД в дневное и ночное время (САДд, ДАДд, САДн, ДАДн). Также рассчитывался суточный индекс (СИ) по следующей формуле: $СИ\ САД = (САДд - САДн) \times 100\% / САДд$; $СИ\ ДАД = (ДАДд - ДАДн) \times 100\% / ДАДд$.

Кроме того, изучалась вариабельность (Var.) САД и ДАД днем и ночью (Var. САДд., Var. ДАДд., Var. САДн, Var. ДАДн), а также величина утреннего подъема САД и ДАД (УП САД, УП ДАД). Согласно величинам СИ АД были определены следующие типы: dipper – нормальное снижение АД в ночное время ($СИ = 10 - 20\%$), non-dipper – недостаточное снижение АД в ночное время ($СИ < 10\%$), night-piker – в ночные часы АД выше, чем днем ($СИ < 0$), over-dipper – чрезмерное снижение АД в ночное время ($СИ > 20\%$). Все

инструментальные и лабораторные исследования проводились до и после 6 месяцев лечения.

При статистической обработке полученных результатов для сравнения количественных показателей использовался непараметрический критерий U Манна – Уитни, оценивающий разницу между показателями. Статистическая разница между группами считалась достоверной при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась на современном программном обеспечении персонального компьютера с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel и статистического программного обеспечения CMS SPSS Statistics.

Результаты и их обсуждение. У пациентов до лечения уровень САД составлял в среднем $191,8 \pm 3,6$ мм рт. ст., ДАД – $117,6 \pm 1,7$ мм рт. ст, частота сердечных сокращений (ЧСС) – $80,6 \pm 4,8$ уд/мин. Увеличение уровня АД у всех пациентов сопровождалось характерной клинической картиной: церебральными признаками, сердечной и эмоциональной лабильностью. В ходе проведения СМАД обнаружилось также отсутствие вариабельности – уровни САД и ДАД были высокими как в дневное, так и в ночное время (табл.).

После 6 месяцев проведенного лечения 84% пациентов имели положительную клиническую динамику: снижение сердечных и церебральных симптомов, а также эмоциональной лабильности, что положительно коррелировало с уменьшением уровня клинического АД ($p = 0,62$; $p < 0,01$). Через две недели после лечения уровни САД и ДАД уменьшились на $32,1 \pm 2,7$ и $30,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. соответственно. Через 3 месяца лечения у 60% пациентов наблюдалось достижение целевого уровня АД, а спустя 6 месяцев – у 96%. При этом доза препарата была увеличена у 64% пациентов. Высокая гипотензивная эффективность лечения была также продемонстрирована при проведении СМАД. Так, положительная динамика наблюдалась по всем показателям СМАД. Достоверное снижение САД и ДАД наблюдалось в дневные и ночные часы. Амплитуды вариабельности САД и ДАД также были улучшены. При этом Var. САД днем была снижена на 46%, ДАД – на 49%; ночью – на 59,3 и 52,8% соответственно, что указывает на нормализацию АД в течение дня.

В начале исследования уровень Var. АД был высоким как днем, так и ночью и статистически значимо снизился после лечения. У 32 (80%) пациентов отмечался утренний подъем АД. Известно, что высокие значения этого показателя являются дополнительным фактором риска развития цереброваскулярных и коронарных осложнений [6, 7]. В результате лечения отмечалась динамика снижения утреннего АД. Суточные типы АД у 82% пациентов до лечения были следующие: non-dipper наблюдался у 27 (68%) пациентов, night-peaker – у 6 (15%) пациентов. У 7 (18%) пациентов дневной профиль АД был нормальным (dipper). Через 6 месяцев после лечения у 31 (78%) пациентов отмечалось улучшение суточного профиля АД, переходящего в dipper.

Динамика показателей СМАД при лечении препаратом «Эксфорж-Н» у больных АГ 3-й степени, $M \pm m$

Показатель	Исходно	Через 6 месяцев лечения	p<
Среднесуточные			
САДс, мм рт. ст.	158,4±1,9	126,4±1,7	0,001
ДАДс, мм рт. ст.	96,6±1,4	80,3±1,3	0,001
ЧССс, уд/мин	80,6±4,8	70,4±3,7	0,05
Вар. САДс, мм рт. ст.	17,0±2,6	9,0±1,2	0,001
Вар. ДАДс, мм рт. ст.	13,8±2,9	7,2±1,4	0,001
СИ САД, %	8,5±9,6	4,9±8,6	0,01
СИ ДАД, %	10,9±8,8	9,0±4,7	0,01
УП САД, мм рт. ст.	24,8±6,7	11,5±1,4	0,01
УП ДАД, мм рт. ст.	19,8±4,3	10,9±1,7	0,01
Среднедневные			
САДд, мм рт. ст.	159,8±1,5	134,7±1,8	0,001
ДАДд, мм рт. ст.	98,8±1,9	82,6±1,3	0,001
Вар. САДд, мм рт. ст.	17,8±1,1	10,6±1,0	0,01
Вар. ДАДд, мм рт. ст.	14,8±0,9	8,0±0,8	0,01
Среднеочные			
САДн, мм рт. ст.	140,4±1,7	118,2±1,2	0,001
ДАДн, мм рт. ст.	85,8±1,3	70,0±1,8	0,01
Вар. САДн, мм рт. ст.	15,8±1,4	8,0±1,0	0,01
Вар. ДАДн, мм рт. ст.	14,0±0,9	7,4±0,8	0,01

Положительная антигипертензивная эффективность препарата «Эксфорж-Н» сопровождалась также улучшением ремоделирования сердца. Так, через 6 месяцев после лечения КСР и КДР ЛЖ уменьшились на 9,1 и 5,3% соответственно, ТМЖП – на 9,9%, ТЗС ЛЖ – на 7%. Между тем ММ ЛЖ и ИМ МЛЖ статистически уменьшились на 15,1 и 12,6% соответственно (рис.).

Как известно, гипертрофия ЛЖ играет роль адаптивного механизма, с одной стороны, а с другой – является фактором риска, способным вызвать ишемию миокарда, сердечную недостаточность и внезапную смерть. С этой точки зрения АГП требуют выбора препаратов, снижающих гипертрофию ЛЖ. Снижение

ММ ЛЖ более чем на 10% является значительным регрессом гипертрофии ЛЖ, что нашло отражение и в наших результатах.

Показано, что лечение пациентов, страдающих АГ 3-й степени, фиксированным препаратом «Эксфорж-Н» привело к нормализации суточного профиля АД, что сопровождалось уменьшением клинических проявлений заболевания. Кардиоозащитное действие препарата нашло свое отражение при анализе структурных изменений ЛЖ, в частности регрессии ГЛЖ. Это можно объяснить тем, что валсартан влияет не только на системный кровоток, но и на тканевую РААС. Тканевая РААС образуется путем синтеза All

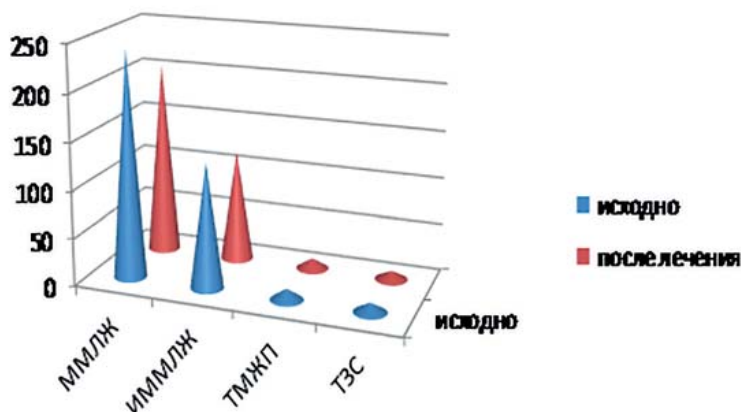


Рис. Показатели ММ ЛЖ и ИМ МЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ у больных АГ 3-й степени при 6-месячном лечении препаратом «Эксфорж-Н»

методом химазы, который составляет 80% сердечной мышцы [1, 3]. Валсартан полностью блокирует негативные последствия АII на органы и ткани. В нашем исследовании органопротекторный эффект препарата при длительном лечении (6 месяцев) заключается в его положительном влиянии на ремоделирование ЛЖ.

Заключение. Подтверждено, что трехкомпонентный лекарственный препарат «Эксфорж-Н» (валсартан/амлодипин/гидрохлортиазид) обладает высоким антигипертензивным эффектом, хорошо переносится пациентами, является метаболически нейтральным, а также оказывает положительное влияние на ремоделирование сердца у пациентов, страдающих АГ. Применение данной комбинации препаратов, входящих в состав «Эксфорж-Н», проявляется усилением антигипертензивного эффекта за счет влияния входящих в его состав компонентов друг на друга, снижает риск возникновения побочных эффектов и уменьшает риск развития метаболических изменений. Эта фиксированная комбинация статистически достоверно снижает уровень АД по клиническим показателям и результатам СМАД, нормализует вариабельность и суточный профиль АД. С учётом того факта, что все вышеуказанные параметры являются факторами риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, а также смертности при тяжелом течении АГ, нами рекомендуется применение высокоэффективной комбинации «Эксфорж-Н» в качестве препарата первой линии при лечении АГ 3-й степени.

Литература

1. Кобалава, Ж.Д. Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертензии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая // Росс. мед. журн. – 2011. – № 4. – С. 271.
2. Маркова, Л.И. Оптимизация комбинированной терапии при трудноконтролируемой артериальной гипертензии / Л.И. Маркова [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 7. – С. 15–18.
3. Остроумова, О.Д. Сравнительная эффективность влияния фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с тиазидным диуретиком на параметры суточного мониторирования артериального давления / О.Д. Остроумова, И.А. Гарелик // Кардиология. – 2016. – № 12. – С. 20–25.
4. Потешкина, Н.Г. Гемодинамическая стабильность пациента с артериальной гипертензией: новые возможности трехкомпонентной терапии / Н.Г. Потешкина [и др.] // Росс. кардиол. журн. – 2017. – № 10 (150). – С. 118–123.
5. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
6. Brien, E. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring / E. Brien [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – № 31. – P. 1731–1768.
7. Bliziotis, I. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis / I. Bliziotis, A. Destounis, G. Stergiou // J. Hypertens. – 2012. – № 30. – P. 1289–1299.
8. Gupta, A. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combination of antihypertensive agents: A Meta-Analysis / A. Gupta, S. Arshad, N. Poulter // Hypertension. – 2010. – № 55. – P. 399–407.
9. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology / G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357.
10. Pessina, A. Uncontrolled hypertension highlights and perspectives from the European Society of Hypertension Satellite Symposium / A. Pessina, G. Rossi // Exp. review of Cardiovasc. Therapy. – 2011. – Vol. 9, № 12. – P. 1515–1618.
11. Xie, L. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy [et al.] / L. Xie // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – № 30. – P. 2415–2422.

N.R. gizi Azayeva

Clinical-hemodynamic efficiency of fixed combined hypotensin therapy for patients with heavy arterial hypertension

Abstract. The efficacy of treatment was evaluated by the fixed combination drug «Exforge-H» in 40 patients suffering from grade 3 arterial hypertension. All patients underwent general clinical and laboratory and instrumental examination (electrocardiography, echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring) before and after 6 months of treatment. It was established that treatment with «Exforge-H» statistically reliably reduces the level of blood pressure, normalizes the variability and daily blood pressure profile. So, two weeks after the start of treatment, the systolic and diastolic pressure levels during clinical measurement decreased by $32,1 \pm 2,7$ and $30,4 \pm 1,9$ mm Hg. Art. respectively. After 3 months of treatment, 60% of patients showed achievement of the target level of blood pressure, and after 6 months – 96%. High hypotensive efficacy of treatment was also demonstrated during the daily monitoring of blood pressure in all its indicators. A significant decrease in systolic and diastolic pressure was observed during the day and night hours. The amplitudes of systolic and diastolic pressure variability have also been improved. At the same time, the variability of systolic pressure during the day was reduced by 46%, diastolic – by 49%, and at night by 59,3 and 52,8%, respectively, indicating a normalization of blood pressure during the day. All this was also accompanied by a decrease in the clinical manifestations of the disease. So, after 6 months of treatment, 84% of patients had positive clinical dynamics: a decrease in cardiac and cerebral symptoms, as well as emotional lability, which positively correlated with a decrease in the level of clinical blood pressure. The cardioprotective effect of the drug is expressed in the form of regression of left ventricular hypertrophy. In general, the use of the three-component fixed drug «Exforge-H» (valsartan – 80 mg, amlodipine – 5 mg and hydrochlorothiazide – 12,5 mg) is manifested by an increased antihypertensive effect due to the influence of its constituents side effects and the development of metabolic changes.

Key words: arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, fixed combination drug «Exforge-H», hypotensive efficacy, cerebral symptoms, emotional lability, left ventricular hypertrophy regression.

Контактный телефон: +99-450-633-54-44; e-mail: nurdoc@yahoo.com