

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИЙ ДИУРЕТИКА С ДИГИДРОПИРИДИНОВЫМИ И НЕДИГИДРОПИРИДИНОВЫМИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Искендеров Б.Г.^{1*}, Гриднева Е.В.¹, Сисина О.Н.¹, Бурмистрова Л.Ф.², Саушкина С.В.¹

Пензенский институт усовершенствования врачей¹, Пенза; Пензенский медицинский институт¹, Пенза

Резюме

Обследовано 54 больных артериальной гипертензией II степени в возрасте 42–65 лет. В исходном состоянии и через 16 недель после лечения проводились суточное мониторирование АД и доплер-эхокардиография. Больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе больные получали комбинированную терапию индапамидом и верапамилом ретард и во 2-й группе — индапамидом и амлодипином. Циркадный ритм АД в 1-й группе нормализовался у 82,8% больных и во 2-й группе — у 76,0%. Показано, что в 1-й группе комбинированная терапия наиболее эффективна у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) I типа, суточным профилем нон-диппер и гиперкинетическим типом кровообращения. Во 2-й группе выраженные сдвиги показателей наблюдались при II–III типе ДДЛЖ и гипокINETическом типе кровообращения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, индапамид, верапамил ретард, амлодипин.

Современная тактика антигипертензивной терапии предполагает широкое применение комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов, что позволяет добиться быстрого и оптимального снижения АД [1, 2]. Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия обладает выраженным органопротективным эффектом, отличается хорошей переносимостью и выгодными фармакоэкономическими характеристиками, что способствует повышению приверженности больных к лечению [3]. Эти эффекты свойственны, в первую очередь, для рациональных комбинаций препаратов, имеющих высокую терапевтическую эффективность и минимальные побочные действия компонентов. В российских национальных рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008) и Европейского общества кардиологов (2007) комбинации антагонистов кальция и диуретиков предложены как рациональные двухкомпонентные комбинации антигипертензивных препаратов. Однако спектр терапевтического применения различных комбинаций этих препаратов нуждается в уточнении [1, 4].

В последние годы в связи с изменившимися представлениями о единообразии антагонистов кальция было принято разделение этих препаратов по фармакологическим механизмам действия и терапевтическим показаниям на производные дигидропиридина и недигидропиридина [5, 6]. Это объясняется тем, что, несмотря на формально общий механизм действия антагонистов кальция, т. е. блокирование потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов L-типа, точки приложения действия производных дигидропиридина (вазоселективность) и недигидропиридина (кардиоселективность) различаются [7, 8]. Следовательно, у разных производных антагони-

стов кальция механизмы гипотензивного эффекта, показания и противопоказания к применению, а также характер побочных действий принципиально различны [9]. Поэтому оценка взаимодействий производных дигидропиридина и недигидропиридина с индапамидом необходима для выбора оптимальных комбинаций с учетом разных аспектов АГ. Следует отметить, что исследования, посвященные к изучению эффективности комбинаций диуретиков и антагонистов кальция, единичны и, кроме того, сравнительных клинических исследований эффективности комбинаций индапамида с различными производными антагонистов кальция не проводилось [10].

Целью исследования явилась оценка эффективности комбинаций индапамида ретард с производными дигидропиридина (амлодипином) и недигидропиридина (верапамилом ретард) в зависимости от типов кровообращения, суточного профиля артериального давления (АД) и диастолической дисфункции левого желудочка у больных умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое клиническое исследование включали 54 больных (30 мужчин и 24 женщин) эссенциальной АГ II степени. Возраст больных составил от 48 до 65 лет и в среднем — $56,6 \pm 2,4$ года. Критериями исключения являлись хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), перенесенный мозговой инсульт, синоатриальные и атрио-вентрикулярные блокады, беременность, нестабильная стенокардия и ложнорефрактерная АГ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена в 46,3% случаев, сахарный диабет типа 2 — в 11,1%, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК — в 20,4% и избыточная масса тела (индекс Кетле $>25 \text{ кг/м}^2$) — в 31,5%.

Больные, получающие регулярно гипотензивные препараты, за 5-7 суток до начала изучаемой терапии прекращали их прием (период “вымывания”). Перед началом лечения больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы. Больным 1-й группы (29 больных) назначали комбинацию индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут с верапамилом ретард в дозе 120-240 мг/сут (в среднем $220,7 \pm 8,2$ мг/сут). Во 2-й группе (25 больных) больные получали комбинацию индапамида ретард и амлодипина в дозе 10-20 мг/сут (в среднем $15,6 \pm 1,2$ мг/сут). Лечение начинали с комбинации препаратов и при этом стартовые дозы верапамила ретард и амлодипина составили 120 мг/сут и 10 мг/сут соответственно. В случае необходимости дозы препаратов титровали через 3-5 суток. Больные в исследование включались после получения их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

До и через 16 недель после лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата АВРМ-02. Интервал между измерениями АД днем составил 30 мин и ночью — 60 мин. По данным СМАД, вычисляли следующие показатели за сутки, день и ночь: величины систолического и диастолического АД (САД, ДАД); степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индексы времени (ИВ) “нагрузки гипертензией” (ИВ САД, ИВ ДАД); показатели вариабельности САД и ДАД (VarСАД, VarДАД), величины утреннего подъема (ВУП) САД и ДАД, частота сердечных сокращений (ЧСС). В исходном состоянии, в 1-й группе тип диппер отмечался в 34,5% случаев и во 2-й группе — в 32,0% случаев. Патологические типы суточного профиля АД — нон-диппер и найт-пикер в 1-й группе выявлялись в 58,6 и 6,9% случаев и во 2-й группе — в 60,0 и 8,0% случаев соответственно.

Кардиогемодинамику изучали с помощью доплер-эхокардиографии на аппарате ALOKA 1700 SSD. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R.Devereux и соавт. [11]. Величину ММЛЖ индексировали на площадь поверхности тела, определяя индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если величина ИММЛЖ превышала 125 г/м^2 у мужчин и 110 г/м^2 у женщин. Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО, КСО) вычисляли по формуле L.Teicholz. Также определяли ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), фракцию выброса (ФВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), скорость циркулярного укорочения миокардиальных волокон (V_{cf}) и размер левого предсердия (ЛП). Трансмитральный диастолический поток (ТМДП) изучали в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого и медленного кровенаполнения ЛЖ (V_e , V_a), их соотноше-

ние (V_e/V_a), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока (DT) в фазу быстрого кровенаполнения ЛЖ.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statistica версии 6,0 для Windows. Для оценки достоверности различий средних показателей определяли t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка кардиогемодинамических эффектов терапии в группах выявила различие с учетом типа кровообращения. Так, в 1-й группе наиболее выраженные сдвиги показателей отмечены у больных с гиперкинетическим типом. При этом достоверно уменьшилась ЧСС на 14 ± 2 уд/мин ($p < 0,01$). За счет уменьшения ЧСС и УИ (в среднем на 17,1%; $p < 0,01$) достоверно снизился СИ ($3,37 \pm 0,12$ до $2,71 \pm 0,11$ л/мин/ м^2 ; $p < 0,001$), а также уменьшилась ФВ ($66,8 \pm 2,3$ до $60,1 \pm 2,1$ %; $p < 0,05$). Несмотря на уменьшение сердечного выброса, ОПСС снизилось с $1401,8 \pm 50,7$ до $1220,8 \pm 45,7$ $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ($p < 0,05$). В результате, достоверно уменьшились САД и ДАД на 21,3% ($p < 0,001$) и 16,9% ($p < 0,01$) соответственно. При эу- и гипокинетическом типах показатели УИ, СИ, ФВ и V_{cf} изменились незначительно ($p > 0,05$). Однако показатели САД, ДАД и ОПСС снизились достоверно.

Во 2-й группе, изменения показателей кардиогемодинамики во всех типах кровообращения имели аналогичную направленность, но были выраженными у больных с эу- и гипокинетическим типами. При исходно сниженной насосной функции сердца отмечено достоверное увеличение показателей УИ, СИ и ФВ: в среднем на 16,5; 15,5 и 12,4% соответственно ($p < 0,05$). Изменения ЧСС были незначительно (от -7 до $+4$ уд/мин). Снижение ОПСС по сравнению с гиперкинетическим типом достоверно и составило в среднем 21,1% ($p < 0,001$). Также достоверно уменьшились размеры ЛЖ — КСО и КДО: на 12,9 и 9,1% соответственно ($p < 0,05$). В результате объемной разгрузки ЛЖ достоверно уменьшился ИММЛЖ: с $178,2 \pm 5,7$ до $160,7 \pm 5,4$ г/м^2 ($p < 0,05$).

Известно, что нарушение диастолического кровенаполнения ЛЖ нередко предшествует развитию ГЛЖ и сердечной недостаточности [8]. Поэтому важно изучение влияния комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином на показатели ТМДП и тем более, кардиогемодинамические эффекты изучаемых антагонистов кальция различаются. Диастолическую дисфункцию ЛЖ (ДДЛЖ) диагностировали у 51 больного (94,4%), из них у 30 (58,8%) выявлен I тип, у 8 (15,7%) — II тип (псевдонормальный) и у 13 (25,5%) — III тип (рестриктивный). Изучение динамики показателей ТМДП на фоне

Таблица 1

**Динамика эхокардиографических показателей на фоне комбинированной терапии у больных 1-й группы
в зависимости от типа ДДЛЖ ($M \pm m$)**

Показатели	Верапамил ретард + индапамид ретард			
	I тип ДДЛЖ		III тип ДДЛЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	76,5 $\pm$ 2,9	66,2 $\pm$ 2,7*	79,1 $\pm$ 2,6	68,5 $\pm$ 2,2*
КДО, мл	136,8 $\pm$ 3,6	138,4 $\pm$ 3,4	158,5 $\pm$ 4,5	150,1 $\pm$ 4,2
КСО, мл	49,1 $\pm$ 2,2	54,0 $\pm$ 2,5	79,4 $\pm$ 2,4	74,2 $\pm$ 2,3
ФВ, %	64,3 $\pm$ 2,1	59,4 $\pm$ 2,3	53,0 $\pm$ 1,7	55,7 $\pm$ 1,6
Ve, см/с	82,2 $\pm$ 2,4	97,6 $\pm$ 2,6**	108,4 $\pm$ 3,9	99,5 $\pm$ 3,2
Va, см/с	103,4 $\pm$ 3,0	85,0 $\pm$ 2,4**	63,7 $\pm$ 2,0	67,5 $\pm$ 2,1
Ve/Va, %	79,7 $\pm$ 2,6	112,7 $\pm$ 3,8***	155,8 $\pm$ 4,8	145,7 $\pm$ 4,5
IVRT, мс	126,4 $\pm$ 4,1	96,8 $\pm$ 3,2***	83,5 $\pm$ 3,1	96,4 $\pm$ 3,3**
DT, мс	253,2 $\pm$ 8,4	216,3 $\pm$ 8,2**	198,6 $\pm$ 6,9	225,4 $\pm$ 7,5*
ЛП, мм	37,3 $\pm$ 1,2	36,4 $\pm$ 1,3	44,7 $\pm$ 1,4	42,4 $\pm$ 1,3

Примечание: достоверность различий показателей (p) до и после лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ и *** – $p < 0,001$.

лечения показало наличие различий в зависимости от типа ДДЛЖ. Так, в 1-й группе более выраженные изменения показателей ТМДП отмечены у больных с I типом ДДЛЖ (табл. 1). При этом показатели Va, IVRT и DT достоверно уменьшились в среднем на 17,8; 23,4% и 14,6% соответственно. Наоборот, показатели Ve и Ve/Va увеличились в среднем на 18,7% ($p < 0,01$) и 41,4% ($p < 0,001$) соответственно. При III типе ДДЛЖ и на фоне урежения ЧСС (в среднем на 13,4%; $p < 0,05$) достоверным оказалось увеличение временных показателей – IVRT и DT в среднем на 15,4% ($p < 0,01$) и 13,5% ($p < 0,05$) соответственно.

Во 2-й группе, наиболее выраженные сдвиги показателей ТМДП отмечены у больных с III типом ДДЛЖ. В частности, показатели Ve и Ve/Va уменьшились в среднем на 17,3% ($p < 0,01$) и 24,6% ($p < 0,001$) соответственно, приближаясь к нормативным величинам (табл. 2). Показатели Va, IVRT и DT, наоборот, увеличились в среднем на 18,2; 10,8 и 11,1% соответственно. Также достоверно снизились показатели КДО, КСО

и ЛП. Необходимо отметить, что у больных со II типом ДДЛЖ в 1-й группе на фоне лечения достоверно изменились временные показатели ТМДП – IVRT и DT, а во 2-й группе – преимущественно скоростные показатели – Ve и Va. Однако выраженность этих изменений уступали таковой у больных с I и III типами ДДЛЖ в соответствующих группах больных.

Изучение динамики показателей СМАД в сравниваемых группах выявило некоторые различия в зависимости от типа суточного профиля АД. Так, у больных-дипперов среднедневные показатели САД и ДАД в 1-й группе снизились больше, чем во 2-й группе (табл. 3). Кроме того, на фоне лечения показатели ИВСАД и ИВДАД за сутки в 1-й группе по сравнению со 2-й группой оказались ниже. Снижение средних величин ЧСС в 1-й группе оказалось достоверным как днем, так и ночью: в среднем на 14,6% ($p < 0,01$) и 10,1% ($p < 0,05$) соответственно. У больных с типом нон-диппер изменения показателей СНС САД, СНС ДАД, средних ночных величин САД, ДАД

Таблица 2

**Динамика эхокардиографических показателей на фоне комбинированной терапии у больных 2-й группы
в зависимости от типа ДДЛЖ ($M \pm m$)**

Показатели	Амлодипин + индапамид ретард			
	I тип ДДЛЖ		III тип ДДЛЖ	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС, уд/мин	73,2 $\pm$ 3,1	71,5 $\pm$ 2,6	78,5 $\pm$ 3,1	74,4 $\pm$ 2,9
КДО, мл	138,0 $\pm$ 3,5	141,4 $\pm$ 3,8	159,4 $\pm$ 4,2	142,0 $\pm$ 3,8*
КСО, мл	51,4 $\pm$ 2,3	54,7 $\pm$ 2,2	81,3 $\pm$ 2,5	59,1 $\pm$ 2,0**
ФВ, %	62,4 $\pm$ 1,9	60,6 $\pm$ 1,8	52,4 $\pm$ 1,9	58,7 $\pm$ 2,1*
Ve, см/с	83,4 $\pm$ 2,5	95,9 $\pm$ 2,4*	109,4 $\pm$ 3,5	90,5 $\pm$ 2,3**
Va, см/с	101,5 $\pm$ 3,0	88,0 $\pm$ 2,5*	65,9 $\pm$ 1,8	77,9 $\pm$ 2,2**
Ve/Va, %	80,5 $\pm$ 3,2	111,5 $\pm$ 3,6	162,6 $\pm$ 5,2	122,6 $\pm$ 4,1***
IVRT, мс	124,1 $\pm$ 3,6	98,5 $\pm$ 3,2*	85,1 $\pm$ 2,9	94,3 $\pm$ 3,1*
DT, мс	250,6 $\pm$ 7,7	228,0 $\pm$ 7,1*	195,8 $\pm$ 6,4	217,5 $\pm$ 7,5*
ЛП, мм	38,0 $\pm$ 1,4	37,5 $\pm$ 1,2	43,9 $\pm$ 1,5	38,2 $\pm$ 1,3*

Примечание: достоверность различий показателей (p) до и после лечения * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ и *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Динамика показателей СМАД у больных с суточным профилем АД типа диппер ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суточные показатели:				
САД, мм рт. ст.	165,0 $\pm$ 5,0	130,5 $\pm$ 4,3**	166,2 $\pm$ 4,8	134,6 $\pm$ 3,5**
ДАД, мм рт. ст.	96,9 $\pm$ 3,1	83,2 $\pm$ 2,8**	97,3 $\pm$ 3,2	84,4 $\pm$ 2,6**
ИВСАД, %	94,5 $\pm$ 3,2	22,6 $\pm$ 1,4***	95,4 $\pm$ 3,0	26,0 $\pm$ 0,9***
ИВДАД, %	95,2 $\pm$ 3,4	21,5 $\pm$ 1,5***	95,7 $\pm$ 3,3	25,1 $\pm$ 0,8***
СНС САД, %	14,3 $\pm$ 0,6	15,2 $\pm$ 0,5	14,1 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,5
СНС ДАД, %	13,9 $\pm$ 0,3	14,7 $\pm$ 0,4	14,3 $\pm$ 0,3	14,2 $\pm$ 0,4
ЧСС (день), уд/мин	74,2 $\pm$ 2,5	63,4 $\pm$ 2,2**	75,4 $\pm$ 2,9	72,6 $\pm$ 2,7
ЧСС (ночь), уд/мин	58,2 $\pm$ 1,7	52,3 $\pm$ 1,6*	59,3 $\pm$ 1,7	56,0 $\pm$ 2,0
ВУП САД, мм рт. ст.	43,0 $\pm$ 1,3	30,5 $\pm$ 0,9**	42,3 $\pm$ 1,4	31,4 $\pm$ 1,2**
ВУП ДАД, мм рт. ст.	15,7 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,4*	16,2 $\pm$ 0,5	12,5 $\pm$ 0,4*
Дневные показатели:				
САД, мм рт. ст.	173,9 $\pm$ 5,3	135,2 $\pm$ 4,1***	174,0 $\pm$ 5,5	140,2 $\pm$ 4,1***
ДАД, мм рт. ст.	106,4 $\pm$ 3,4	87,0 $\pm$ 2,7**	107,8 $\pm$ 3,4	90,7 $\pm$ 2,5**
ИВСАД, %	98,6 $\pm$ 3,0	33,4 $\pm$ 1,1***	98,5 $\pm$ 3,1	35,6 $\pm$ 1,2***
ИВДАД, %	97,8 $\pm$ 3,2	32,5 $\pm$ 0,9***	98,0 $\pm$ 3,2	34,2 $\pm$ 1,3***
Вар. САД, мм рт.ст.	15,0 $\pm$ 0,6	12,7 $\pm$ 0,4*	14,8 $\pm$ 0,5	13,3 $\pm$ 0,4*
Вар. ДАД, мм рт.ст.	8,7 $\pm$ 0,3	7,6 $\pm$ 0,3*	9,1 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 0,3*
Ночные показатели:				
САД, мм рт. ст.	147,1 $\pm$ 4,1	116,4 $\pm$ 3,4***	148,6 $\pm$ 4,4	120,6 $\pm$ 3,7**
ДАД, мм рт. ст.	90,6 $\pm$ 3,2	76,7 $\pm$ 2,5**	91,2 $\pm$ 2,9	78,4 $\pm$ 2,4*
ИВСАД, %	91,5 $\pm$ 2,8	26,0 $\pm$ 0,8***	92,0 $\pm$ 3,3	27,9 $\pm$ 1,0***
ИВДАД, %	92,1 $\pm$ 3,0	27,3 $\pm$ 1,1***	91,8 $\pm$ 3,0	28,1 $\pm$ 1,2***
Вар.САД, мм рт. ст.	12,3 $\pm$ 0,5	10,7 $\pm$ 0,3	12,5 $\pm$ 0,4	10,4 $\pm$ 0,3*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	7,9 $\pm$ 0,3	7,3 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 0,4	7,7 $\pm$ 0,3

Примечание: достоверность различий показателей (р) до и после лечения * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ и *** — $p < 0,001$.

и ЧСС в 1-й группе оказались выраженными, чем во 2-й группе (табл. 4). После лечения в 1-й группе тип диппер составил 82,8% и во 2-й группе — 76,0%. В обеих группах исчезли случаи типа найт-пикер, и резко уменьшилась частота типа нон-диппер. Также отмечено существенное снижение САД и/или ДАД в ночные часы (тип овер-диппер): в 1-й группе у 10,3% больных и во 2-й группе у 8,0% больных. Однако это не было связано с возникновением эпизодов нагрузки гипотензией и, объясняется более высокой физической активностью больных в дневные часы.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что различие терапевтических эффектов комбинаций диуретика с антагонистами кальция определяется отличительными фармакологическими действиями самих антагонистов кальция и это должно учитываться при дифференцированном выборе соответствующей комбинации этих препаратов.

В последнее время в многоцентровых клинических исследованиях нередко проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированных препаратов или комбинаций разных классов

гипотензивных препаратов в определенных фиксированных дозах компонентов [10, 12]. Однако в этом случае невозможно объективно оценить равноценность (сопоставимость) выбранных доз препаратов, которые сравниваются; а также с этической позиции недопустимо не достижение должного терапевтического (гипотензивного) эффекта, так как не проводится титрование доз компонентов. Поэтому оптимальным является комбинирование гипотензивных препаратов с отдельным титрованием их доз в каждом конкретном случае. И этим объясняется достижение сопоставимого и оптимального снижения АД в сравниваемых группах в нашем исследовании. Важным является то, что, несмотря на почти равную гипотензивную эффективность комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином выявлены различия других терапевтических эффектов этих комбинаций. Показано, что у больных с патологическими типами суточного профиля АД — нон-диппер и найт-пикер предпочтительно использование комбинации индапамида с верапамилом ретард, поскольку путем нейрогуморальной блокады обеспечивается преобладающее нормализация циркадного ритма АД. Также выявлено, что при I типе ДДЛЖ, обусловленной нару-

Таблица 4

Динамика показателей СМАД у больных с суточным профилем АД типа нон-диппер (М±m)

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суточные показатели:				
САД, мм рт. ст.	166,0±5,0	130,5±3,6**	167,2±4,8	134,6±3,5**
ДАД, мм рт. ст.	102,9±3,6	86,2±3,1**	103,4±3,2	89,4±2,3**
ИВСАД, %	97,5±3,2	30,6±1,2***	96,4±3,4	32,7±0,9***
ИВДАД, %	96,2±3,4	28,5±1,0***	96,5±3,3	30,1±0,8***
СНС САД, %	8,7±0,3	13,9±0,4***	9,1±0,3	12,5±0,4**
СНС ДАД, %	8,6±0,3	13,2±0,4***	8,5±0,3	11,8±0,4**
ВУПСАД, мм рт.ст.	39,0±1,2	28,5±1,1**	41,3±1,4	33,4±1,2*
ВУПДАД, мм рт.ст.	14,2±0,4	11,5±0,3**	14,5±0,4	12,3±0,4*
ЧСС (день), уд/мин	73,2±2,6	66,4±2,4**	74,4±2,9	72,6±3,2
ЧСС (ночь), уд/мин	67,6±2,2	58,3±1,6**	68,2±1,7	63,0±2,3
Дневные показатели:				
САД, мм рт. ст.	172,9±5,3	140,2±3,7***	173,0±5,5	142,2±3,8***
ДАД, мм рт. ст.	106,4±3,4	88,3±2,8**	105,8±3,3	90,1 ± 2,9**
ИВСАД, %	98,2±3,2	32,4±1,2***	98,5±3,4	34,6±1,4***
ИВДАД, %	97,3±3,1	30,5±0,9***	97,0±3,2	33,1±1,2***
Вар. САД, мм рт.ст.	15,6±0,5	13,3±0,4*	16,3±0,5	14,2±0,4*
Вар. ДАД, мм рт.ст.	10,7±0,3	8,5±0,3*	11,4±0,4	8,7±0,3*
Ночные показатели:				
САД, мм рт. ст.	158,4±4,2	119,4±3,4***	157,5±4,4	124,6±3,1**
ДАД, мм рт. ст.	97,6±3,2	78,7±2,6**	98,2±2,7	82,4±2,5**
ИВСАД, %	98,5±2,8	28,0±1,1***	99,0±3,0	33,9±1,0***
ИВДАД, %	99,1±3,0	29,5±1,0***	98,8±3,1	35,1±1,2***
Вар.САД, мм рт.ст.	15,0±0,5	12,2±0,4**	14,6±0,6	12,4±0,5*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	10,7±0,3	8,1±0,3**	11,2±0,4	9,7±0,3*

Примечание: достоверность различий показателей (р) до и после лечения обозначена звездочкой: * – p<0,05; ** – p<0,01 и *** – p<0,001.

шением активной релаксации ЛЖ, именно комбинация индапамида с верапамилом ретард максимально оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока. При II и III типах ДДЛЖ, характеризующейся снижением сократимости и насосной функции ЛЖ, комбинация индапамида с амлодипином гемодинамически целесообразна и существенно улучшает диастолическую функцию ЛЖ.

Для обоснования рациональности комбинаций индапамида с антагонистами кальция необходимо учитывать взаимодействия этих препаратов. Так, у индапамида и антагонистов кальция, особенно у производных дигидропиридина имеются синергические сосудистые механизмы [7, 13, 14]. Известно, что индапамид как и антагонисты кальция снижает внутриклеточное содержание кальция, а также повышает синтез простагландина ПГЕ₂ и простоциклина эндотелием сосудистой стенки, является агонистом в отношении калиевых каналов клеточных мембран [14]. Кроме того, индапамид и антагонисты кальция обладают натрийуретическим действием. Еще одним важным аспектом взаимодействия индапамида и антагонистов кальция является эффект нейрогуморальной блокады [11, 15]. Известно, что антагонисты

кальция особенно производные недигидропиридина подавляют симпатoadреналовую активность и уменьшают содержание катехоламинов в крови [9, 10], а индапамид за счет усиления натрийуреза вызывает снижение реактивности сосудистой стенки к катехоламинам [2, 14].

Таким образом, синергические терапевтические эффекты антагонистов кальция и индапамида, с одной стороны, и различие фармакологических механизмов действия антагонистов кальция, с другой, являются предпосылками для потенцирования клинического эффекта и минимизации побочных действий препаратов, а также служат основанием для широкого использования комбинаций антагонистов кальция и индапамида в лечении различных аспектов АГ. Показано, что комбинация индапамида с верапамилом ретард предпочтительна при гиперкинетическом типе кровообращения, типах нон-диппер и найт-пикер циркадиального ритма АД и у больных с нарушенной релаксацией миокарда ЛЖ (I тип), комбинация индапамида с амлодипином имеет преобладающий эффект при эу- и гипокINETическом типах кровообращения и II-III типах ДДЛЖ.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские национальные рекомендации ВНОК. — М., 2008.
2. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертензии// Артериальная гипертензия 2004; 4: 193–8.
3. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. Москва, 2008.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо. М., 2004.
5. Abernethy DR., Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs // N Engl J Med 1999; 341: 1447–57.
6. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // JAMA. 2003; 289: 2073–82.
7. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)// Lancet 2000; 356: 366–72.
8. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method// Circulation 1977; 55: 613–18.
9. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros AN. Calcium channel blockers // Am J Med. 2004; 116: 35–43.
10. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (EHS) and the European Society of Cardiology (ESC)// Eur Heart J 2007; 28: 1462–1536.
11. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study// Am J Hypertens 2001; 14: 1083–89.
12. Noll G, Luscher TF. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade// Cardiology. 1998; 89: 10–15.
13. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension// JACC 2002; 39: 315–22.
14. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trial// Am J Hypertens 2002; 15: 85S–93S.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic (ALLHAT)// JAMA 2002; 288: 2981–97.

Abstract

In total, 54 patients, aged 42–65 years, with Stage II arterial hypertension (AH) were examined. At baseline and 16 weeks after the treatment phase, 24-hour blood pressure monitoring (BPM) and Doppler echocardiography were performed. The patients were randomised into 2 groups: Group 1 received combined therapy with indapamide and verapamil retard, while Group 2 was administered indapamide and amlodipine. Circadian BP rhythm was normalised in 82,8% and 76,0% of the patients from Groups 1 and 2, respectively. In Group 1, combined therapy was more effective among patients with Type I left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), non-dipper circadian BP profile, and hyperkinetic circulation type. In Group 2, the therapy was more effective among participants with Type II–III LVDD and hypokinetic circulation type.

Key words: Arterial hypertension, combined therapy, indapamide, verapamil retard, amlodipine.

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: iskenderovbg@mail.ru
Факс: (8412) 96-45-44

Поступила 12/04 – 2010

[Искендеров Б.Г. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Гринднева Е.В. — аспирант кафедры, Сисина О.Н. — к.м.н., доцент кафедры, Бурмистрова Л.Ф. — к.м.н., ассистент кафедры “Внутренние болезни”, Саушкина С.В. — соискатель кафедры].

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

по электронной почте — l@medi.ru
по почте — 117279, Москва, а/я 170
по факсу / телефону — (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.