

ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ В РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЯХ БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЁЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ГЕМОДИНАМИКА И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА

Нестеров Ю. И., Гольдберг Г. А., Рязанцева Л. Г., Лисина С. В., Козубовская Р. Р.

Кафедра поликлинической терапии (зав.-доц. Ю.И. Нестеров) Кемеровской медицинской академии, Кемеровский кардиологический центр

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные сообщения, посвящённые монотерапии мягкой и умеренной артериальной гипертензии (АГ). При этом, монотерапия позволяет достичь адекватного гипотензивного эффекта обычно не более чем у 50-60% пациентов [2-5,12]. Остальным больным требуется сочетанная терапия препаратами с разным механизмом действия. Лечение тяжёлых форм АГ, составляющих не менее 10% всех гипертоний, изначально предусматривает назначение 2-3 препаратов. Помимо добавочного гипотензивного эффекта, комбинированная терапия позволяет уменьшить частоту развития побочных эффектов, снизить стоимость лечения и увеличить приверженность пациентов к терапии [1,2,4,5].

Однако вопросы комбинированного лечения АГ, особенно её тяжёлых форм, до настоящего времени ещё достаточно не изучены, публикаций по этой теме мало, а результаты исследований носят порой противоречивый характер.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности, переносимости и влияния на кардиодинамические и морфо-функциональные показатели долгосрочной комбинированной терапии следующими парами препаратов: энапом и коринфаром, энапом и лекоптин, энапом и гидрохлортиазидом у больных с умеренной и тяжёлой АГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 92 пациента со стабильной умеренной (II стадия) и тяжёлой (III стадия) АГ по критериям ВОЗ (1996г). Среди них мужчин было 34 (37%), женщин – 58 (63%), возраст от 34 до 66 лет (в среднем $52,9 \pm 1,5$ года), давность болезни – от 2 до 30 лет (в среднем $11,4 \pm 1,3$ года). Умеренная АГ - диастолическое АД (ДАД) - 105 - 114 мм рт.ст. – была у 49 (53%), тяжёлая АГ - ДАД 115-130 мм рт.ст. - у 43 (47%) пациентов. В исследование не включали лиц, перенёвших мозговой инсульт, с тяжёлыми сопутствующими болезнями, требующими медикаментозной терапии, и лиц, имеющих противопоказания к применению исследуемых комбинаций лекарственных препаратов. У всех пациентов было получено согласие на проведение исследования. Определялись и необходимые условия наблюдения: сроки фиксированных визитов к врачу, соблюдение кратности приёма и дозы препаратов. Все исследования проводились в амбулаторных условиях, в

параллельных группах без рандомизации в течение 12 месяцев при обычных для пациентов физических и психо-эмоциональных нагрузках. Изучались следующие комбинации препаратов: энап (эналаприла малеат) + коринфаретард (I группа); энап + лекоптин-120 (II группа); энап + гидрохлортиазид (III группа). Начальные дозы препаратов и через 1 мес. от начала лечения представлены в табл. 1.

Оценку гипотензивного действия сочетанной терапии проводили через 1 мес. лечения, а в последующем - через каждые 1-2 мес. до конца исследования. Через 1 мес. терапии при отсутствии адекватного снижения АД (у больных с II стадией АГ - АД 140/90 мм рт.ст., с III стадией - снижение ДАД не менее, чем на 25-30% от исходных показателей) дозу препаратов увеличивали вдвое пациентам с умеренной АГ, а пациентам с III стадией АГ дополнительно назначался третий препарат- первым двум группам гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут., третьей – коринфаретард в дозе 20-40 мг/сут. (табл 1). В последующем, при стабилизации показателей АД, доза препаратов корректировалась с учетом показателей АД.

В первый месяц контролируемого лечения больные осматривались врачом еженедельно, затем, по мере нормализации цифр АД, визиты к врачу сокращались до 1-2 раз в месяц до конца контролируемого лечения. В процессе наблюдения оценивалось общее состояние пациентов, переносимость препаратов и влияние их на параметры гемодинамики: систолическое, диастолическое АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Помимо того, ежедневно утром (6.00-9.00 час) и вечером (18.00-21.00) в период подбора дозы препаратов (1 мес.), а в последующем не реже 1 раза в неделю контроль за цифрами АД и ЧСС проводился самим больным. Все пациенты имели свои тонометры и были обучены методике определения АД. Но независимо от этого, в любое время пациенты имели возможность получить необходимую консультацию от лечащего врача, в том числе и по телефону.

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) в V и M-режимах по общепринятой методике на аппарате «Ultramark - 9» фирма «ALT» (США) в начале, через 6 мес. и в конце исследования оценивали влияние комбинированной терапии на степень гипертрофии сердца и показатели внутрисердечной гемодинамики: размеры левого предсердия (ЛП, в см), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, в см) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, в см). Общее периферическое

Таблица 1.

**Средние суточные дозы препаратов при
комбинированной 12-месячной курсовой терапии
пациентов с умеренной и тяжёлой АГ**

Комбинации Препаратов	Начальные дозы		Через 1 мес. лечения при недостаточном эффекте	
	II стадия АГ	III стадия АГ	II стадия АГ	III стадия АГ
1. Энап +	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг
коринфар- ретард +	20 мг	20-40 мг	20-40 мг	40 мг
Гидрохлортиазид	-	-	-	12,5
2. Энап +	10 мг	20 мг	20 мг	20 мг
лекоптин +	120 мг	120-240 мг	120-240 мг	240 мг
Гидрохлортиазид	-	-	-	12,5 мг
3. Энап +	20 мг	20 мг	20 мг	20 мг
гидрохлортиазид +	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг	12,5 мг
коринфар- ретард	-	-	20 мг	40 мг

сосудистое сопротивление (ОПСС, в $\text{дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5$) рассчитывали по общепринятой формуле, ЧСС подсчитывали в покое, в положении больного сидя. Оценивалось влияние изучаемых комбинаций на показатели биоэлектрической активности сердца и состояние сосудов глазного дна. Электрокардиограмма (ЭКГ) и офтальмологическое исследование проводилось в начале и в конце срока лечения. В эти же сроки определялась концентрация в плазме крови общего холестерина, глюкозы, креатинина, мочевого кислоты, калия и натрия, общий анализ крови и мочи. По результатам показателей в конце лечения давалась оценка метаболических изменений комбинированной терапии. Однократно, в начале лечения, проводилось ультразвуковое исследование почек и надпочечников.

Оценивали побочные эффекты препаратов, степень их выраженности и время возникновения. После 12 мес. курсового лечения давалась окончательная оценка антигипертензивного действия каждой комбинации в отдельности и их переносимость.

При индивидуальном анализе результатов исследования эффективность лечения оценивали по следующим критериям: у больных с умеренной АГ полный гипотензивный эффект – снижение АД ниже 140/90 мм рт.ст., с тяжелой АГ – снижение АД до оптимальных цифр, но не менее чем на 20-25 % от исходных показателей при отсутствии клинических признаков ухудшения мозгового, коронарного и почечного кровообращения. Частичный эффект – снижение АД не менее, чем на 10 % от исходного уровня.

При статистической обработке результатов использовали критерий t – Стьюдента для парных измерений.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы больных, начавших лечение изучаемыми комбинациями препаратов, статистически достоверно не различались по возрасту, продолжительности заболевания, исходным цифрам САД и ДАД. Одна-

ко в группе больных, лечившихся энапом с гидрохлортиазидом больше было женщин (25) по сравнению с группой больных, начавших лечение энапом с коринфаром (по 16). Больных с тяжелой гипертензией исходно меньше было в 1-й и 2-й группах (по 13 пациентов) по сравнению с 3-й – 17 пациентов. Наибольшая ЧСС отмечалась во 2-й группе (84,1 в минуту), наименьшая – в 1-й (76,2 в минуту; $P < 0,05$).

В процессе длительного курсового лечения все пациенты отмечали улучшение своего состояния, выражавшееся в уменьшении или исчезновении головной боли, шума в ушах, головокружения; нормализовался сон, повысилась толерантность к физической нагрузке.

В течение 12 мес. контролируемого наблюдения лечение комбинациями из двух препаратов удалось завершить у 65 (71 %) из 92 пациентов, а из числа закончивших лечение – у 83%. Завершили лечение комбинацией из трех препаратов 13 (14 %) человек и 14 (15 %) человек выбыли из исследования из-за развития побочных эффектов.

Сочетанную терапию энапом с коринфаром-ретард удалось завершить у 20 (62 %) из 31 пациента, комбинацией энапа с лекоптином – у 22 (79 %) из 28 и энапа с гидрохлортиазидом – у 23 (70 %) из 33 пациентов. Полученные результаты лечения представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, у больных с умеренной АГ наиболее эффективной оказалась комбинация энапа с лекоптином. Полный гипотензивный эффект в этой группе больных отмечался у 87% больных. Что касается тяжелой АГ, то частота достижения полного гипотензивного эффекта при лечении этой комбинацией также оказалась выше (69%) по сравнению с лечением комбинацией энапа с коринфаром – 54% ($p < 0,05$) и статистически недостоверно выше по сравнению с лечением энапом с гидрохлортиазидом – 65%.

У 13 (14%) пациентов всех трёх групп имел место частичный гипотензивный эффект и для достижения адекватного снижения АД дополнительно назначался третий препарат: первым двум группам – гидрохлортиазид в дозе 12,5 – 25 мг/сут., третьей – коринфар-ретард в дозе 20-40 мг/сут.

Динамика показателей АД, ОПСС и ЧСС при 12-мес. курсовой терапии разными комбинациями препаратов представлена в табл 3.

Из таблицы следует, что по окончании 1 месяца лечения по сравнению с исходными значениями отмечено статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение АД. Так, САД за этот период терапии энапом с коринфаром снизилось на 26%, энапом с лекоптином – на 28% и энапом с гидрохлортиазидом – на 25%. ДАД за этот период снизилось на 19, 20 и 19%, соответственно ($p < 0,001$). К концу 12 мес. курсового лечения наблюдалось дальнейшее снижение АД: САД в 1-й группе снизилось ещё на 6%, во 2-й – на 4%, в 3-й – на 5%; ДАД – на 8, 8 и 7%, соответственно. Суммарно за весь 12 мес. курс

Таблица 2

Результаты 12-месячной курсовой комбинированной терапии пациентов с умеренной и тяжёлой АГ

Комбинация препаратов	Начали лечение		Закончили лечение		Выбыли	Полный гипотензивный эффект		Частичный эффект	
	II стадия АГ	III стадия АГ	II стадия АГ	III стадия АГ		II стадия АГ	III стадия АГ	II-III стадия АГ	
1. Энап + коринфар (n=31)									
абс.	18	13	15	10	6	13	7	20	5
%	58	42	83	77	19	72÷87	54÷70	62÷80	16
2. Энап + лекоптин (n=28)									
абс.	15	13	13	12	3	13	9	22	3
%	53	47	87	92	11	87÷100	69÷75	79÷88	11
3. Энап + гидрохлортиазид (n=33)									
абс.	16	17	13	15	5	12	11	23	5
%	48	52	93	88	16	75÷92	65÷73	70÷82	16
Итого: (n=92)									
абс.	49	43	41	37	14	38	27	65	13
%	53	47	84	86	15	76÷93	63÷73	71÷83	14

Примечание:

В числителе - процент от количества больных, начавших лечение; в знаменателе - от количества больных, завершивших лечение.

контролируемого лечения САД снизилось, в среднем, по группе при комбинации энапа с коринфаром на 30,7%, энапа с лекоптином – на 30,9% и энапа с гидрохлортиазидом – на 29,6%, а ДАД – на 25, 27,3% и 24,1%, соответственно.

Сочетанная терапия энапом с коринфаром в течение 12 мес. не оказала существенного влияния на ЧСС (см.табл.3). В то же время, терапия энапом с лекоптином и энапом с гидрохлортиазидом, по сравнению с исходными показателями, вызывала статистически достоверное ($p<0,01$) урежение ЧСС на 15 и на 9,9 уд/мин, соответственно. Все три комбинации к концу 12 мес. лечения вызывали статистически достоверное ($p<0,001$) снижение ОПСС (табл 3). Однако, в большей степени снижение ОПСС произошло при лечении энапом с коринфаром (на 27,3%), меньше – при лечении энапом с гидрохлортиазидом (на 24,5%) и энапом с лекоптином (на 19,8).

Влияние комбинированной терапии на морфофункциональные показатели сердца при 12-месячном курсовом лечении представлено в табл.4. Как следует из представленных в таблице данных, по окончании 12 мес. терапии разными комбинациями препаратов отмечено достоверное ($p<0,01$) уменьшение размеров левого отдела сердца. Так, размеры ЛП в I-й группе больных уменьшились на 7%, во 2-й – на 6% и в 3-й – на 7%. Размеры МЖП при лечении различными комбинациями препаратов уменьшились, приблизительно, в одинаковой степени: энапом с коринфаром – на 10%, энапом с лекоптином – на 12% и энапом с гидрохлортиазидом – на 13%; а размеры ЗСЛЖ – на 8, 11 и 10%, соответственно.

Долгосрочная 12-мес. комбинированная терапия

препаратами не приводила к изменению биоэлектрической активности сердца: удлинению интервала PQ или уширению комплекса QRS ЭКГ. Не отмечено существенных изменений биохимических показателей крови.

Побочные действия при лечении тремя комбина-

Таблица 3

Сравнительная динамика АД, ОПСС и ЧСС при 12-мес. курсовой комбинированной терапии больных с умеренной и тяжёлой АГ ($M \pm m$)

Показатель	Время исследования	Энап + коринфар-ретард	Энап + лекоптин	Энап + гидрохлортиазид
САД, мм рт.ст.	A	193,4±3,5	196,8±5,2	193,7±3,3
	B	142,7±2,3**	141,6±4,2**	144,1±2,8*
	C	134,1±1,9#	136,0±2,2#	136,3±2,6#
ДАД, мм рт.ст.	A	112,6±0,9	115,7±2,9	112,4±1,4
	B	91,5±1,2**	92,1±2,2**	91,6±1,3**
	C	84,5±1,2#	84,1±1,1#	85,3±1,2#
ОПСС, дин·с/см ⁵	A	1803,9±39,2	1711,8±65,5	1892,7±69,3
	C	1310,4±26,8**	1373,3±53,3**	1429,9±42,1**
ЧСС в мин.	A	76,2±1,3	84,1±2,3	79,8±1,6
	C	75,8±1,3	69,1±1,7*	69,9±1,2*

Примечание:

A -начало лечения, B - через 1 месяц, C - через 12 месяцев. Достоверность различий: * - $p<0,01$, ** - $p<0,001$ по сравнению с исходными значениями, # - $p<0,05$ по сравнению с показателями через 1 месяц лечения.

Таблица 4

Динамика морфо-функциональных показателей сердца при 12-месячной курсовой комбинированной терапии пациентов с умеренной и тяжелой АГ ($M \pm m$)

Показатель	Энап + коринфар- ретард	Энап + лекоптин	Энап + гидрохлортиа- зид
Размер левого предсердия, см			
А	4,46±0,11	4,48±0,12	4,47±0,11
С	4,13±0,06*	4,20±0,07*	4,16±0,06*
Толщина межжелудочной перегородки, см			
А	1,24±0,03	1,30±0,05	1,34±0,03
С	1,12±0,02*	1,14±0,02*	1,17±0,06*
Толщина задней стенки левого желудочка, см			
А	1,25±0,04	1,30±0,05	1,26±0,03
С	1,15±0,02*	1,16±0,02*	1,14±0,02*

Примечание:

А - начало лечения, С - через 12 месяцев. Достоверность различий: * - $P < 0,01$ по сравнению с исходными значениями.

циями препаратов диагностировались у 34 (37%) из 92 больных. Чаще они развивались при лечении энапом с коринфаром (у 45%), реже – при лечении энапом с гидрохлортиазидом (у 36%), и энапом с лекаптином – у 8 (29%) пациентов. Выбыли из исследования, в связи с побочными реакциями, в I-й группе 6 (19%) пациентов, во 2-й – 3 (11%), в 3-й – 5 (15%) пациентов. Одним из частых проявлений нежелательных эффектов был сухой кашель – у 12 (35%) из 34 пациентов с побочными эффектами, затем головная боль – у 10 (29%), кожная сыпь – у 4 (12%), ангионевротические отеки – у 2 (6%) и боль в животе – у 3 (9%) больных.

Одним из условий комбинированной терапии считается подбор таких препаратов, от которых в относительно малых дозах можно получить добавочный терапевтический эффект или нейтрализовать противорегуляторные механизмы, вызываемые другим препаратом [2]. Многие исследователи (2,5,15) в качестве второго препарата наиболее целесообразным считают добавление диуретиков в малых дозах. Установлена высокая антигипертензивная эффективность сочетания ингибиторов АПФ с антагонистами кальция [5-7, 10, 13]. Такие сочетания обладают выраженным вазодилатирующим действием, снижают повышенное ОПСС, воздействуя, тем самым, на основной механизм, ведущий к ста-

билизации гипертонии.

Полученные нами результаты лечения свидетельствуют, что длительная 12-месячная терапия энапом с коринфаром-ретард, энапом с лекоптином и энапом с гидрохлортиазидом достаточно эффективна у больных с умеренной и тяжелой АГ. Эти данные согласуются с результатами исследований R.Eggertsen et al. (1992), D.R.J. Singer et al. (1987). Нами отмечено заметное позитивное действие комбинированной терапии на степень гипертрофии миокарда левого желудочка, что соответствует результатам, полученным J. M. Cruickhank et al. (1992), C.O. Gotche et al. (1992).

Использование комбинированной терапии в лечении АГ предусматривает уменьшение побочных эффектов и степени их выраженности по сравнению с монотерапией. Однако, в проведенном исследовании частота побочных эффектов оказалась существенно выше, по сравнению с монотерапией. Особенно это заметно сказалось при терапии комбинацией энапа с коринфаром (45%) и энапа с гидрохлортиазидом (36%). Очевидно, это было связано с подбором в исследованиях более тяжелого контингента больных, у которых для достижения полного гипотензивного эффекта требовалось использование средне-высоких доз каждого препарата, входящего в комбинацию.

ВЫВОДЫ

1. 12-месячная курсовая комбинированная терапия энапом с коринфаром, энапом с лекоптином и энапом с гидрохлортиазидом оказалась эффективной у 71% больных стабильной умеренной и тяжелой АГ.

2. Полный гипотензивный эффект чаще достигается при лечении энапом с лекоптином (79%); при лечении энапом с коринфаром и энапом с гидрохлортиазидом он зарегистрирован у 62 и 70%, соответственно.

3. При добавлении к комбинации энапа с коринфаром и энапа с лекоптином гидрохлортиазид в дозе 12,5-25 мг/сут., а к комбинации энапа с гидрохлортиазидом коринфара-ретард в дозе 20-40 мг/сут. антигипертензивная эффективность их повышается.

4. Побочные эффекты при лечении энапом с коринфаром диагностировались чаще (45%), по сравнению с лечением энапом с гидрохлортиазидом (36%) и энапом с лекоптином (29%).

5. Комбинированная терапия указанными препаратами достоверно ($p < 0,01$) уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка, поэтому их можно считать препаратами выбора для лечения АГ с сопутствующей гипертрофией левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер Г. А. Сочетанное применение диуретиков и лекарственных препаратов других групп. // Тер. арх. – 1993. – №9. – С.31 – 36.
2. Зимин Ю. В. Современное представление о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении

артериальной гипертонии. // Кардиология.- 1996.- №9.-С. 83-89.

3. Метелица В. И., Островская Т. П., Дуда С. Г. и др. Длительная монотерапия препаратами из четырех основных групп антигипертензивных средств у больных с мягкой и

- умеренной артериальной гипертензией. Многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни». // Тер. арх.- 1995.-№6.-С.15-20
4. Новости медицины. От редакции. //Клин. фармакол. и тер. - 1997. - №1 - С. 56 - 59.
 5. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. // Кардиология - 1997. - №2 - С. 83-89.
 6. Bakris G . L., Barnhill B. W., Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: important selection. // Kidney Int. - 1992 - Vol. 41. – Int. p. 912 - 919.
 7. Capuccio F. P., Mazkandu N.D, Singer D. R. J, Mac Grigor G.A. Amlodipine and lisinopril in combination for treatment of essential hypertension: efficacy and predictors of response. / J. . Hypertens. - 1993. - Vol. 11.- P. 839-847
 8. Cruickshank J. M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy.// J. Hum. Hypertens. - 1992. -Vol. 6 - P.85-90
 9. Eggertsen R., Svensson A., Dahlof B.,Hansson L. Additive effect of isradipine in combination with captopril in hypertensive patients.//Am. J. Med.-1989.- Vol.86. Suppl. 4A. – P.124-126.
 10. Fioretto P., Frigato F., Velussi M. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on atrial natriuretic peptide release and action and on albumine excretion rate hypertensive insuline-dependent diabetic patients.// Am. J. Hypertens.- 1992.- Vol .5.- P.837-846
 11. Gotsche C. O., Sogaard P., Ravkilde J., Thygesen R. Effects of captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. // Am. J. Cardiol. - 1992.- Vol.70.- P. 156-160
 12. Kaplan N. M. Treatment of hypertension: rationale and goals. Baltimore. -1994.- P. 145-170
 13. Krishna G.G Riley L. J. Jr., Deuter G et al. Natriuretic effect of calciumchannel blockers in hypertensives.// Am. J. Kidney Dis. - 1991. - Vol. 18. - P. 566-972.
 14. Singer D. R. J., Marcandu N. D., Shore A. C., Mac. Gregor G. A. Captopril and nifedipine combination for moderate to severe essential hypertension. // Hypertension. - 1987.- Vol. 9. - P. 629 -633
 15. Yakovlevitch M., Black H. R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. // Arch. Intern. Med.- 1991.- Vol.151.- P.1786-1792.

Поступила 15.05.1999 г.