

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ВАЛЗОМ И ЭСКОРДИ КОРОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

© Бурмистрова Л.Ф.*, Рахматуллов Ф.К., Шибаетва Т.М.,
Бибарсова А.М., Сисина О.Н., Пчелинцева С.А.

Медицинский институт Пензенского государственного университета,
Пензенский институт усовершенствования врачей, г. Пенза

Исследованы гипотензивная эффективность, переносимость, влияние на структурно-функциональное состояние сердца и нефропротекция комбинированной терапии валзом (блокатор рецепторов ангиотензина II) и эскорди кором (дигидропиридиновый антагонист кальция) у 53 больных (28 мужчин и 25 женщин) умеренной артериальной гипертензией (АГ). Больным в исходном состоянии и на фоне комбинированной терапии проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД), доплер-ЭхоКГ, определялась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором полный гипотензивный эффект отмечен в 83 % случаев и частичный эффект – в 17 %, выявлено снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 14,6 % ($p < 0,01$), увеличение E/A увеличилось на 10,3 % ($p < 0,05$), уменьшение времени изоволюмического расслабления на 13,6 % ($p < 0,01$), увеличение скорости клубочковой фильтрации в почках на 10,4 % ($p < 0,05$), снижение частоты побочных действий препаратов в 2-3 раза за счет уменьшения доз препаратов. Показана высокая эффективность и переносимость данной комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией при длительной терапии.

В настоящее время АГ является одной из самых распространенных нозологий, которая является частой причиной различных сердечно-сосудистых осложнений, утраты трудоспособности и смертности среди населения. Для лечения АГ используются комбинации различных классов антигипертензивных препаратов. Это позволяет добиться стойкого антигипертензивного эффекта с меньшими побочными проявлениями и более выраженными органопротективными действиями. В российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ комбинация антагонистов кальция дигидропиридинового ряда и блокаторов рецепторов ангиотензина II предложена как рациональная двухкомпонентная комбинация антигипертензивных препаратов. Однако спектр действия этих препаратов нуждается в уточнении.

Целью нашего исследования явилось изучение антигипертензивного, нефропротективного эффектов, изменений структурно-функционального

* Доцент кафедры «Внутренние болезни» МИ ПГУ, кандидат медицинских наук.

состояния сердца, переносимости комбинированной терапии валзом и эс-корди кором у больных АГ.

Материал и методы

У 53 больных (28 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 44 до 65 лет (средний возраст 57 ± 4 года), страдающих гипертонической болезнью II стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2009), изучали антигипертензивный эффект и переносимость комбинации валза («Actavis», Исландия) и эскорди кора («Actavis», Исландия). В исследование включались больные с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Лечение всех больных начинали с монотерапии с учетом исходной ЧСС и через 3-4 дня титровали дозу второго препарата. Больных разделили на 2 группы. В 1-й группе у 26 больных с исходной ЧСС менее 65 в 1 мин. лечение начинали с эскорди кора в дозе 10 мг/сут. в 2 приема и на этом фоне титровали дозу валза. Во 2-й группе у 27 больных с исходной ЧСС более 75 в 1 мин., наоборот, в качестве фонового лечения назначали валз (160 мг/сут. в 2 приема) и в дальнейшем подбирали дозу эскорди кора. В большинстве случаев изучаемые препараты назначали совместно (синхронно), а последовательность их приема определяли исходя из темпов развития максимального гипотензивного действия и хронотропного эффекта эскорди кора, чтобы исключить резкие колебания ЧСС. В результате у 14 (26,4 %) больных была использована следующая лечебная схема – валз (160 мг/сут. в 2 приема) + эскорди кор (5 мг/сут.); у 26 (49,1 %) – эскорди кор (10 мг/сут. в 2 приема) + валз (80 мг/сут.) и у 13 (24,5 %) – валз (160 мг/сут.) + эскорди кор (10 мг/сут.).

У больных исходно и через 4-6 нед. комбинированной терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью монитора МнСДП-2 (Россия). По данным СМАД определяли тип суточного профиля АД, динамику показателей АД и ЧСС на фоне терапии. До лечения у 31 (58,5 %) больного выявлен тип *dipper* и у 22 (41,5 %) – *non-dipper*.

Также проводили ЭхоКГ на аппарате Acuson X300 («Simens», Германия) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных ЭхоКГ-позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР, КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок ЛЖ и сердечный индекс (СИ). По формуле R. Devereux [11] определяли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс по отношению к площади поверхности тела (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м^2 и у женщин 110 г/м^2 [11]. По данным критериям у 30 (56,6 %) больных диагностировали эксцентрический тип ГЛЖ и у 20 (43,4 %) – концентрический. Диастолическую функцию ЛЖ изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости

потока в фазы раннего (Е) и позднего (А) наполнения, их соотношение (Е/А) и время изоволюмического расслабления (ВИР).

Из исследования исключали больных с: вторичными АГ; перенесенными в анамнезе инфарктом миокарда и / или мозговым инсультом; документированными нарушениями сердечного ритма; хронической сердечной недостаточностью выше ПА стадий и II функционального класса (по классификации ОССН, 2003); беременностью. В исследование включали больных, у которых не отмечался должный гипотензивный эффект при монотерапии валзлом и эсморди кором и/или развивались рефлекторная тахикардия, что затрудняло достижение целевого уровня АД. Сахарный диабет типа 2 выявлен в 18,9 % случаев и избыточная масса тела – в 22,6 %.

Общая длительность терапии составила 24 нед., обследование осуществляли на 2, 4, 12 и 24-й неделе терапии. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта использовали динамику диастолического АД (ДАД): достижение уровня 90 мм рт. ст. и ниже – полный гипотензивный эффект; снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более, но не до 90 мм рт. ст. – частичный эффект.

Нефропротективное действие данной комбинированной терапии оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемой по формуле Кокрофта-Голта [8]. У 32 больных исходно СКФ составила более 60 мл/мин., а у 18 больных – 60 мл/мин.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Statistics версии 6.0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии валзлом и эсморди кором полный гипотензивный эффект отмечался у 44 (83 %) больных и частичный эффект – у 9 (17 %). Отмечено также изменение характера циркадного ритма АД: у 6 больных тип *diaper* трансформировался в *non-diaper* за счет более выраженного гипотензивного эффекта в дневное время, а у 14 больных наблюдалась обратная динамика. У 33 больных сохранялся исходный тип суточного профиля АД, из них у 25 имел место тип *diaper* и у 8 – *non-diaper*.

Для оценки выраженности гипотензивного эффекта терапии учитывали динамику среднесуточных величин систолического АД (САД) и ДАД (САД_{ср} и ДАД_{ср}). При данной комбинированной терапии снижение САД_{ср} составило от 21 до 42 мм рт. ст. ($35,4 \pm 3,1$; $p < 0,001$), а ДАД_{ср} – от 9 до 25 мм рт. ст. ($17,2 \pm 2,4$; $p < 0,01$). Как видно из табл. 1, при комбинированной терапии эсморди кором и валзлом снижение САД было более выраженным,

чем ДАД, что подтверждает высокую эффективность данных препаратов, особенно у больных изолированной систолической АГ [12, 13]. Об адекватности антигипертензивного эффекта терапии свидетельствует более выраженное уменьшение показателей нагрузки давлением, в частности, за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Таблица 1

Динамика показателей СМ АД на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных гипертонической болезнью (М ± т)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %
Среднесуточные:			
САД, мм.рт.ст.;	170,5 ± 3,2	135,1 ± 3,0***	-20,8
ДАД, мм.рт.ст.;	105,5 ± 2,7	88,3 ± 2,5**	-16,3
ИВ САД, %;	80,4 ± 2,3	35,4 ± 1,2***	-55,9
ИВ ДАД, %.	85,1 ± 2,9	40,8 ± 1,7***	-52,1
Среднедневные:			
САД, мм. рт. ст.;	166,2 ± 4,8	138,6 ± 3,1***	-16,6
ДАД, мм. рт. ст.;	107,9 ± 3,5	92,0 ± 2,5**	-14,7
ИВ САД, %;	83,4 ± 2,6	39,3 ± 1,4***	-52,9
ИВ ДАД, %.	87,9 ± 3,0	43,6 ± 1,5***	-50,4
Среднеочные:			
САД, мм. рт. ст.;	141,5 ± 3,8	120,2 ± 2,9**	-15,1
ДАД, мм. рт. ст.;	93,2 ± 3,1	77,8 ± 2,1**	-16,5
ИВ САД, %;	73,4 ± 2,1	33,9 ± 1,2***	-53,8
ИВ ДАД, %.	77,4 ± 2,5	35,7 ± 1,4***	-53,9
Средняя ЧСС, в 1 мин.:			
сутки	69,7 ± 2,1	73,2 ± 2,3	+5,0
день	74,5 ± 3,2	76,5 ± 2,9	+2,7
ночь	64,0 ± 2,5	62,4 ± 3,1	-2,5
СНС САД, %;	11,0 ± 0,6	14,2 ± 0,7**	+29,1
СНС ДАД, %.	12,6 ± 0,4	14,8 ± 0,5*	+17,5
Величина утреннего повышения:			
САД, мм. рт. ст.;	48,3 ± 1,9	35,2 ± 1,4**	-27,1
ДАД, мм. рт. ст.	20,5 ± 0,7	15,4 ± 0,5**	-24,9

Примечание: * – $p < 0,05$;

** – $p < 0,01$;

*** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными;

ИВ – индекс времени;

СНС – степень ночного снижения;

Здесь и в табл. 2: «+» – увеличение показателя на фоне лечения;

«-» – его уменьшение.

Динамика СНС АД под влиянием комбинированной терапии в зависимости от исходного типа суточного профиля АД была различной. Так, у больных с типом *dirrer* СНС САД практически не изменялась, а у 6 больных даже увеличилась, что объясняется более выраженной гипотензивной реакцией в дневные часы. У 14 больных с типом *non-dirrer* в результате терапии СНС САД увеличилась на 8-16 % (14,6 %; $p < 0,01$) и СНС ДАД –

на 10-19 % (15,3 %; $p < 0,01$). У больных с типом non-dipper выраженность и продолжительность гипотензивного эффекта препаратов были более низкими. При этом ни у одного больного не наблюдались эпизоды нагрузки гипотонией. У 8 больных с типом non-dipper СНС АД существенно не изменилась.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивного действия препаратов является отношение конечного к пиковому снижению АД – индекс Т / Р, который в при данной терапии составил: у больных с типом dipper $7,8 \pm 5$ % и с типом – non-dipper 69 ± 4 %.

Нами оценивалось изменение ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии валзом и эскорди кором при их шести месячном приеме. Выявлено уменьшение ИММЛЖ от 19,0 до 35,0 г/м² ($p < 0,01$). Данный эффект объясняется как уменьшением толщины стенок ЛЖ, так и его КДР (табл. 2). Выявлена была и прямая достоверная корреляционная взаимосвязь абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$), независящая от применяемой лечебной схемы. На фоне комбинированной терапии улучшились показатели диастолической функции ЛЖ: ВИР уменьшилось на 13,6 % ($p < 0,01$), соотношение Е / А увеличилось на 10,3 % ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей на комбинированной терапии валзом и эскорди кором у больных гипертонической болезнью (М ± т)

Показатель	Исходно	На фоне терапии	Динамика, Δ %	р
КСР, мм	32,4 ± 2,2	30,7 ± 1,9	-5,2	> 0,05
КДР, мм	54,8 ± 3,1	51,6 ± 2,8	-5,8	< 0,05
ТЗСЛЖ, мм	11,7 ± 0,5	10,6 ± 0,3	-9,4	< 0,05
ТМЖП, мм	12,0 ± 0,4	10,8 ± 0,4	-10,0	< 0,05
ФВ, %	59,7 ± 2,9	62,0 ± 3,5	+3,8	> 0,05
СИ, л/мин./м ²	2,77 ± 0,13	2,86 ± 0,15	+3,2	> 0,05
ИММЛЖ, г/м ²	170,1 ± 7,0	145,2 ± 6,3	-14,6	< 0,01
Е/А	0,87 ± 0,05	0,96 ± 0,07	+10,3	< 0,05
ВИР, с	0,125 ± 0,011	0,108 ± 0,009	-13,6	< 0,01

Одним из основных эффектов комбинированной терапии валзом и эскорди кором является нефропротективный. Отмечено увеличение СКФ от 9 до 20 мл/мин., в среднем 14 ± 3 мл/мин. ($p < 0,01$).

На фоне комбинированной терапии колебания ЧСС по сравнению с исходной величиной составили от -9,0 до +12,0 в 1 мин., в среднем $3,5 \pm 2,3$ в 1 мин. ($p > 0,05$), что объясняется использованием меньших доз препаратов, чем при монотерапии. Число других побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией под влиянием эскорди кора, таких как отечность стоп, головная боль, покраснение лица, уменьшилось в 2-3 раза только за счет снижения дозы препарата при комбинированной терапии. Важ-

но отметить, что в течение 6 мес. терапии гипотензивный эффект стабильно сохранялся и даже в некоторых случаях усиливался, что требовало уменьшения дозы препаратов.

Таким образом, фармакодинамические эффекты валза и эсморди кора создают предпосылки для комбинированного использования этих препаратов в лечении больных умеренной АГ. Комбинации дигидропиридиновых АК (эсморди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) потенцируют гипотензивное действие и ослабляют побочные эффекты друг друга. Учитывая наличие таких эффектов как кардио-нефропротективные, а также метаболическую нейтральность, комбинация дигидропиридиновых АК (эсморди кор) и блокаторов ангиотензина II рецепторов (валз) можно рекомендовать к применению для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ.

Список литературы:

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. – С. 193-198.
3. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Отроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией: методическое письмо. – М., 2004.
4. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J. Hypertens. – 2003. – № 21. – P. 1011-1053.
5. Triggler D.J. Mechanisms of action of calcium channel antagonists // Epstein M., ed. Calcium antagonists in clinical medicine. – Philadelphia, 1998. – P. 1-26.
6. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Drug therapy: calcium-antagonists drugs // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 341. – P. 1447-1457.
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция // Consilium Medicum. – 2004. – № 5. – P. 330-333.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник РАМН. – 2003. – № 11. – P. 50-55.
9. Tuorailhto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trials Investigators // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 340. – P. 677-684.
10. Danlof D., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for End-point reduction in hypertension study (LIFE) // Lancet. – 2002. – № 359. – P. 995-1003.
11. Devereux R., Reichek N. Echocardiography assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // Circulation. – 1977. – № 55. – P. 613-618.

12. Celis H., Yodfat Y., Thijs L. et al. Antihypertensive therapy in older patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Euc experience in general practice // *Fam. Pract.* – 1996. – № 13. – P. 138-143.

13. Staessen J.A., Fagard Thijs L. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension // *Lancet.* – 1998. – № 351. – P. 1755-1762.

МАЛЯРИЯ, ВЛИЯНИЕ ЕЁ НА ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПРОФИЛАКТИКА

© Давлетшин Ф.А.*

Городская поликлиника № 8, г. Казань

В статье дано представление об одной из тропической инфекции, в частности, малярии. Пути её распространения, истории, борьбы с ней. Также отражены эндемичные очаги данного заболевания в сравнительной характеристике по странам и годам. Приведены ряд мероприятий для обеспечения эпидемиологического благополучия по малярии на территории РФ.

В настоящее время в Российской Федерации и сопредельных странах наблюдается распространение многих трансмиссивных инфекций, которые никогда ранее не регистрировалась в Европейском регионе. Эффект глобального потепления может привести к возврату ряда и возникновению новых заболеваний на континенте. Тропические инфекции постоянно завозятся в Европу возвращающимися из поездок туристами или иммигрантами, что способствует их местной передаче, как это произошло с малярией.

Вплоть до двадцатого века малярия являлась причиной ряда самых значительных проблем для европейского общественного здравоохранения. С окончанием I-ой мировой войны площадь распределения малярии в Европе была максимальной. Эпидемии малярии представляли серьёзную угрозу для здоровья европейцев. Сезонная передача малярии простиралась до Северной Европы, где вспышки малярии были зарегистрированы в 1944 г. [3, 4].

Северная граница малярии проходила от Центральной Англии до Южной Норвегии, Центральной Швеции, Центральной Финляндии и северных областей европейской части России вдоль 64 °с.ш. Организация борьбы с малярией в СССР является примером того, как можно было ликвидировать заболевание на такой огромной территории, так как была включена в число первоочередных государственных задач. Если в 1913 г. в России было отмечено 3521213 случаев малярии, в 1941 г. – 2538543, то в 1952 г. малярия была ликвидирована как массовое заболевание, в 1956 г. ликви-

* Главный врач, кандидат медицинских наук.