

нарушение расслабления ЛЖ у пациентов с ГЛЖ может служить дополнительным фактором, приводящим к снижению КР.

Таким образом, при ГЛЖ МК в состоянии покоя практически не отличается от нормальных значений, однако ответ коронарного русла на фармакологическую вазодилатацию диниридамомом существенно снижен. Снижение КР зависит от типа ремоделирования ЛЖ и в большей степени выражено при концентрическом типе гипертрофии, при котором в наибольшей степени страдает диастолическая функция.

Литература

1. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52.
2. Lery D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
3. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. *J Hypertension* 1991; 9 (Suppl. 2): S3–S9.
4. Stramer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1979; 44: 999–1006.
5. Vogt M, Motz W, Strauer BE. Coronary haemodynamics in hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl. D): 44–9.
6. Laine H, Katoh C, Luotolahti M et al. Myocardial oxygen consumption is unchanged but efficiency is reduced in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999; 100: 2425–30.
7. Opferk D, Mall G, Zobe H et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with angina and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1–7.
8. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307: 1362–7.
9. Picard LD, Gorlin R, Smith H et al. Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. *Am J Cardiol* 1981; 47: 547–54.
10. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993–1003.
11. Kozakora M, Padombo C, Pratali L et al. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. *J Hypertension* 1997; 29: 551–9.

12. Шлыкто Е.В., Конради А.О., Моисеева О.М. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни. *Тер. арх.* 2004; 6: 51–7.
13. Шлыкто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В., Рудоматов О.Г. Структурно-функциональное изменение миокарда у больных гипертонической болезнью. *Кардиология*. 1999; 2: 49–55.
14. Bellina CR, Parodi O, Camici P et al. Simultaneous *in vivo* and *in vitro* validation of ^{15}N -ammonia for the assessment of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1990; 31: 1335–43.
15. Berry JJ, Baker JA, Pieper KS et al. The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and nitrogen- ^{15}N -ammonia in normal volunteers. *J Nucl Med* 1991; 32: 1518–25.
16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1980; 57: 450–8.
17. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75 (Suppl. 1): 26–33.
18. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
19. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by positron emission tomography simplified for clinical application using Rb-82 or ^{15}N -ammonia. *J Nucl Med* 1996; 37: 1701–12.
20. Weinberg IN, Huang SC, Hoffman EJ et al. Validation of PET-acquired fractions for cardiac studies. *J Nucl Med* 1988; 29: 241–7.
21. Laine H, Kaitakari OT, Niinikoski H. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 147–53.
22. Schoder H, Silverman DH, Campisi R. Effect of mental stress on myocardial blood flow and vasomotion in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000; 41: 11–6.
23. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J Hypertension* 1998; 16 (7): 1031–41.
24. Akimboboye OO, Chou RL, Bergmann SR. Myocardial blood flow and efficiency in concentric and eccentric left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertension* 2004; 17: 433–8.
25. Gimelly A, Schneider-Eicke J, Neglia D et al. Homogeneously reduced versus regionally myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *Am Coll Cardiol* 1998; 31: 366–73.
26. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1635–40.

Клиническая эффективность и безопасность комбинаций дигидропиридиновых и недигидропиридиновых производных антагонистов кальция в лечении больных умеренной артериальной гипертонией

Б.Г.Искендеров, Л.Ф.Бурмирова, Т.Н.Вакина, Т.В.Лохина
Кафедра терапии №1 Пензенского государственного института усовершенствования врачей

Резюме. Цель исследования – изучение антигипертензивного и антиишемического эффектов, влияния на структурно-функциональное состояние сердца, а также оценка безопасности комбинированной терапии антагонистами кальция (АК) дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда.

Обследованы 48 больных гипертонической болезнью II–III стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2001). Из них у 31 больного отмечены приступы стабильной стенокардии напряжения. Оценивали данные суточного мониторинга артериального давления (АД) и электрокардиографии, доплер-эхокардиографии. Больным проводили комбинированную терапию амлодипином и верапамилем ретард в течение 24 нед.

На фоне терапии у 79,2% больных отмечен полный гипотензивный эффект (АД < 140/90 мм рт. ст.) и у 20,8% – частичный (снижение диастолического АД на 10 мм рт. ст.). Индекс массы миокарда левого желудочка уменьшился в среднем на $24,9 \pm 2,5 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,01$) и улучшилась диастолическая функция: соотношение E/A увеличилось на 10,3% ($p < 0,05$); время изовольемического расслабления уменьшилось на 13,6% ($p < 0,01$). Также уменьшилась глубина максимальной депрессии сегмента ST (с $2,3 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ мм), продолжительность и частота безболевой ишемии миокарда. Частота побочных действий препаратов по сравнению с монотерапией была в 1,5–4 раза меньше. Показано, что комбинация разных классов АК обладает достаточно высоким гипотензивным и кардиопротективным действием и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антагонисты кальция, верапамил ретард, амлодипин.

The clinical effectiveness and safety of combinations of dihydropyridine and non-dihydropyridine derivatives of calcium blockers in the treatment of patients with moderate arterial hypertension

B.G. Iskenderov, L.F. Burmistrova, T.N. Vakina, T.V. Lokhina

Summary. The study was undertaken to evaluate the antihypertensive and antiischemic effects and safety of combined therapy with calcium blockers (CB) of the dihydropyridine and non-dihydropyridine series, and its impact on the structural and functional status of the heart.

Forty-eight patients with stages II-II hypertensive disease and grade 2 (according to the All-Russian Cardiology Research Society classification, 2001) were examined. Of them, 31 patients were observed to have exercise-induced anginal attacks. The data of 24-hour blood pressure (BP) monitoring, electrocardiography, and Doppler echocardiography were assessed. The patients received combined therapy with amlodipine and isoptin SR for 24 weeks.

With the therapy, its complete (BP < 140/90 mm Hg) and partial (a 10 mm Hg decrease in diastolic BP) antihypertensive effects were noted in 79,2 and 20,8% of patients, respectively. The left ventricular myocardial index reduced by on average of $24,9 \pm 2,3$ g/m² ($p < 0,01$) and diastolic function improved: the E/A ratio increased by 10,3% ($p < 0,05$); isovolumic relaxation time decreased by 13,6% ($p < 0,01$). There were also reductions in the depth of the maximum ST-segment depression (from $2,3 \pm 0,2$ to $1,5 \pm 0,1$ mm) and in the duration and incidence of silent myocardial ischemia. The rate of adverse reactions caused by combined therapy was 1,5–4 times less than that due to monotherapy. A combination of different classes of CB has rather high antihypertensive and cardioprotective effects and it is well tolerated.

Key words: arterial hypertension, calcium antagonists, verapamil retard, amlodipine.

В настоящее время в кардиологической практике одним из широко применяемых классов лекарств являются антагонисты кальция (АК) [1]. Несмотря на одинаковый механизм действия – блокирование медленных кальциевых L-каналов мембран клеток, АК различаются по химической структуре и селективности воздействия на отделы сердечно-сосудистой системы: дигидропиридины, обладающие преимущественно вазоселективностью, и недигидропиридины (производные фенилалкаламидина и бензотиазепина), отличающиеся высокой кардиоселективностью [2, 3]. Известно, что дигидропиридины, вызывая периферическую вазодилатацию, рефлекторно стимулируют симпатическую нервную систему и учащают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а недигидропиридины, наоборот, снижают уровень катехоламинов в крови как в покое, так и при физической нагрузке и обладают пульс-урежающим эффектом [4]. Таким образом, у разных классов АК точки приложения действия и, соответственно, фармакологические эффекты, а также характер побочных действий различаются. Поэтому гетерогенность механизмов действия АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда может служить предпосылкой для их комбинированного применения в лечении кардиологических больных [5].

В недавно завершившемся крупном многоцентровом клиническом исследовании ALLHAT с участием более 35 тыс. пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и наличием факторов риска еще раз была доказана отдельная эффективность и безопасность АК [6]. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях АК достоверно уменьшали риск сердечно-сосудистых осложнений на 28%, инсульта на 39% и сердечно-сосудистой смертности на 28%, что сопоставимо с результатами клинических исследований β -адреноблокаторов или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [7, 8].

В метаанализе рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению частоты неблагоприятных исходов АГ в связи с фармакодинамическими различиями АК, различий между дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда не установлено [9]. Также выявлено, что АК наравне с ИАПФ оказывают достоверно кардиопротективное действие, которое дополняется антиишемическим и антиагитивным эффектами [6, 7]. По результатам многоцентровых исследований, в настоящее время недигидропиридины рассматриваются как клиническая альтернатива β -адреноблокаторам у больных АГ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) [4].

Необходимость комбинированной терапии для достижения целевого уровня артериального давления (АД) показана у 60–80% больных [5, 7]. Несмотря на то что среди двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных препаратов, рекомендуемых комитетом Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, отсутствует комбинация АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда [1], некоторые исследователи высказываются о необходимости проведения ис-

следований с целью уточнения клинической эффективности и переносимости данной комбинации [5, 10].

Целью исследования являлось изучение антигипертензивного и антиишемического эффектов комбинированной терапии АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда и ее влияния на структурно-функциональное состояние сердца, а также оценка безопасности лечения у больных умеренной АГ.

Материал и методы

В открытое рандомизированное клиническое исследование включены 48 больных (26 мужчин и 22 женщины) с гипертонической болезнью (эссенциальной АГ) II–III стадии и II степени (по классификации ВНОК, 2001) в возрасте от 40 до 62 лет (средний возраст $51,4 \pm 2,1$ года). Давность заболевания колебалась от 3 до 10 лет (в среднем $5,2 \pm 0,4$ года). У 31 (64,6%) больного была диагностирована сопутствующая ИБС – стабильная стенокардия напряжения II функционального класса (ФК) у 25 и III ФК у 8. Сахарный диабет типа 2 (компенсированное течение) выявлен у 20,8% больных и избыточная масса тела или ожирение – у 45,8%. Необходимым условием включения в исследование являлось наличие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая в 47,1% случаев имела концентрической и в 52,1% случаев – эксцентрической тип. Исходно в состоянии покоя ЧСС была выше 65 уд/мин (в среднем $72,5 \pm 2,1$ уд/мин).

Все больные получали комбинированную терапию амлодипином и верапамилем ретард. В исследование включали больных, у которых при монотерапии этими препаратами целевого уровня АД достичь не удалось. Лечение начинали с монотерапии и через 3–4 дня назначали второй препарат, в дальнейшем дозу препаратов титровали с учетом переносимости и эффективности лечения. В результате у 12 (25,0%) больных была использована лечебная схема – амлодипин 10 мг/сут в два приема + верапамил ретард 360 мг/сут в два приема; у 26 больных (54,2%) – амлодипин 10 мг/сут + верапамил ретард 240 мг/сут и у 10 (20,8%) больных – верапамил ретард 240 мг/сут + амлодипин 5 мг/сут. Общая длительность терапии составила 24 нед. и визиты осуществлялись на 2, 4, 12 и 24-й недели терапии. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта использовалась динамика 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.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью прибора МтСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное и ночное время. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического АД (САД) и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени “нагрузки давлением” (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД. По данным СМАД, больные были распределены на следую-

щие типы суточного профиля АД: динпер (39,6%); нон-динпер (50,0%); найт-пикер (10,4%).

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Sonos-100CF ("Hewlett Packard", США) в М-модальном и двухмерном режиме в стандартных позициях. Определяли конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка (КДР, КСР), фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ) в диастолу, индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ОТС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), среднее АД (АД_{ср}). По формуле R.Devieux [11] вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индексировали к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м² и у женщин 110 г/м². Диастолическую функцию левого желудочка изучали в импульсном доплеровском режиме по трансмитральному потоку крови и определяли максимальные скорости потока в фазу раннего (Е) и позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А) и время изоволюметрического расслабления (ВИР).

Суточное мониторирование ЭКГ проводили с помощью системы Custo-Mega ("Custo-Med", Германия). По результатам исследования оценивали следующие показатели: частоту эпизодов ишемии; формы ишемии (болевая, безболевая); максимальную депрессию сегмента ST; количество эпизодов депрессии сегмента ST за сутки; суммарную продолжительность эпизодов депрессии ST; качественную и количественную характеристику нарушений ритма сердца.

Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт; документированные нарушения сердечного ритма; хроническая сердечная недостаточность выше IIa стадии и II ФК (по классификации ОССН, 2003); беременность. Исследование выполнено в соответствии с критериями GCP. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом института.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы Statistica версии 6,0 для Windows. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия U Вилкоксона. Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде M±m. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии полный гипотензивный эффект (или нормализация АД) отмечен у 38 (79,2%) больных и частичный эффект – у 10 (20,8%). На фоне лечения была отмечена положительная динамика суточных профилей АД (табл. 1). Так, число больных-динперов (66,7%) увеличилось за счет уменьшения больных с типом нон-динпер (33,3%) и исчезновения типа найт-пикер как для САД, так и для ДАД.

Выраженность гипотензивного эффекта терапии оценивали с учетом динамики среднесуточных величин САД и ДАД. На фоне комбинированной терапии снижение среднесуточных величин САД составило от 21 до 42 мм рт. ст. ($35,4 \pm 3,1$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), а среднесуточных величин ДАД – от 9 до 25 мм рт. ст. ($17,2 \pm 2,4$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Об адекватности антигипертензивного эффекта терапии свидетельствует более выраженное уменьшение показателей нагрузки давлением, в частности ИВ: за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Динамика СНС АД в зависимости от исходного суточного профиля АД различалась. Так, у динперов СНС САД практически не изменилась, а у 6 больных даже уменьшилась, что объясняется более выраженной гипотензивной реакцией в дневные часы. У 14 больных с типом нон-динпер под влиянием терапии увеличилась СНС САД в среднем на 14,6% ($p < 0,01$) и СНС ДАД – на 15,3% ($p < 0,01$). Ни у одного больного эпизодов нагрузки гипотонией не наблюдали.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивного действия препаратов является отношение конечного к пиковому снижению АД (индекс Т/Р), который у динперов составил $84 \pm 5\%$ и у нон-динперов – $73 \pm 4\%$.

На фоне 6-месячной комбинированной терапии отмечен регресс ГЛЖ (табл. 2). Так, достоверно уменьшилась ТЗСЛЖ в среднем на 9,4% ($p < 0,05$) и ТМЖП – на 10,0% ($p < 0,05$). Величина КДР сократилась в среднем на 7,7% ($p < 0,05$). В результате ИММЛЖ уменьшился от 19 до 35 г/м² (в среднем на $24,9 \pm 2,3$ г/м²; $p < 0,01$) и изменилась геометрия левого желудочка. Так, увеличилось число пациентов с эксцентрической ГЛЖ (60,4%) за счет уменьшения концентрической ГЛЖ (25,0%), а также у 7 (14,6%) больных диагностировали концентрическое ремоделирование левого желудочка. Выявлена прямая достоверная корреляционная зависимость абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард (M±m)

Показатель	Исходные данные	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
Среднечасовые:			
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, уд/мин:			
сутки	72,5±2,1	70,2±2,3	-2,3
день	76,5±2,9	72,5±3,2	-0,5
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 подъема:			
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. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ и *** $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными. Здесь и в табл. 2: (+) – прирост показателя; (-) – уменьшение его.

Важно отметить, что на фоне комбинированной терапии АК улучшается диастолическая функция миокарда, что может быть результатом не только уменьшения ИММЛЖ, но и блокирования гиперактивирующего влияния симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем верапамилом ретард [2, 4]. В частности, ВИР уменьшилось в среднем на 13,6% ($p < 0,01$) и соотношение Е/А увеличилось на 10,3% ($p < 0,05$).

Также отмечено улучшение систолической функции сердца: СИ увеличился в среднем на 6,9% ($p < 0,05$) на фоне достоверного снижения ОПСС (в среднем на 27,6%; $p < 0,001$). Возможно, при комбинации АК нивелируется кардиодепрессивный эффект верапамила ретард и поэтому периферическая вазодилатация не ухудшает кровоснабжения органов.

У больных с клиническими проявлениями ИБС эпизоды болевой ишемии сочетались с безболевыми ишемией миокарда, частота и продолжительность которой преобладала почти в 2 раза (табл. 3). До начала лечения глубина максимальной и усредненной депрессии сегмента ST в зависимости от формы ишемии (болевая и безболевая) миокарда не различалась.

При комбинированной терапии достоверно уменьшилась глубина депрессии сегмента ST, особенно максимальной: с $2,3 \pm 0,2$ до $1,5 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$). Более выражено уменьшились продолжительность и частота эпизодов безболевой ишемии миокарда. Также выявлена прямая корреляция между ИММЛЖ и величиной максимальной депрессии сегмента ST при безболевого ишемии: $r = 0,72$ ($p < 0,01$). На фоне адекватной антигипертензивной терапии значительно сократилась частота спонтанных приступов стенокардии напряжения, количество и дозы употребляемых антиангинальных препаратов, а также повысилась толерантность к физической нагрузке. Важно отметить, что за период лечения ни у одного больного прогрессирования коронарной недостаточности – переход в более высокий функциональный класс стенокардии и/или развития острого инфаркта миокарда – не отмечено.

Таким образом, кардиопротективное действие комбинированной терапии АК проявляется не только регрессом ГЛЖ, улучшением диастолической функции сердца, но и антиишемическим и антиангинальным эффектами. Важно, что в период наблюдения гипотензивный эффект

сохранялся стабильно и даже в некоторых случаях усиливался, что потребовало уменьшения дозы препаратов.

Одним из основных кардиогемодинамических эффектов АК является хронотропное действие (положительное и отрицательное), которое определяет выбор препарата с учетом исходной ЧСС и характера нарушений сердечного ритма, а также может быть проявлением их побочного эффекта [4, 12].

На фоне комбинированной терапии изменения ЧСС по сравнению с исходной величиной составили от $-1,2$ до $+5$ уд/мин и уменьшились в среднем на 2,3% ($p > 0,05$). Эпизоды сердцебиения и тахикардии отсутствовали, и брадикардия диагностировалась в 1,9% случаев. Ни в одном случае провоцирования атриовентрикулярной блокады II–III степени не наблюдали. Замедление атриовентрикулярного проведения, т.е. превышение фактической величины интервала PQ должной величины по ЧСС отмечено в 11,3% случаев.

Частота побочных действий препаратов наряду с фармакодинамическими особенностями зависит и от применяемых доз. Поэтому при комбинированной терапии с использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией частота побочных действий снижалась. Частота побочных действий, связанных с избыточной вазодилатацией, – покраснение лица (3,8%), отечность стоп (3,8%), головокружение (5,7%), головная боль (5,7%) – на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией была в 1,5–4 раза реже. При комбинированной терапии заметное уменьшение частоты побочных действий препаратов объясняется использованием меньших доз, чем при монотерапии, а также их противоположными ритмотропными эффектами, из-за чего происходит частичная нейтрализация побочных действий [5, 10].

Выводы

Таким образом, различия фармакодинамических эффектов АК дигидропиридинового и недигидропиридинового ряда создают предпосылки для их комбинированного использования в лечении больных умеренной АГ. Комбинация АК разных классов обладает потенцирующим антигипертензивным действием и ослабляет побочные эффекты препаратов. Учитывая дополнительные преимущества АК – антиишемический и антиангинальный эффекты, а также метаболическую нейтральность, антиате-

Таблица 2. Динамика показателей ЭхоКГ на фоне комбинированной терапии амлодипином и верапамилом ретард ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	Динамика, $\Delta\%$	p
КСР, мм	$32,4 \pm 2,2$	$30,7 \pm 1,9$	-5,2	$> 0,05$
КДР, мм	$54,8 \pm 3,1$	$50,6 \pm 2,8$	-7,7	$< 0,05$
ТЗСЛЖ, мм	$11,7 \pm 0,5$	$10,6 \pm 0,3$	-9,4	$< 0,05$
ТМЖП, мм	$12,0 \pm 0,4$	$10,8 \pm 0,4$	-10,0	$< 0,05$
ФВ, %	$59,7 \pm 2,9$	$62,0 \pm 3,5$	+3,8	$> 0,05$
СИ, л/мин/м ²	$2,77 \pm 0,13$	$2,96 \pm 0,15$	+6,9	$< 0,05$
ИММЛЖ, г/м ²	$170,1 \pm 7,0$	$145,2 \pm 6,3$	-14,6	$< 0,01$
ОТС	$0,46 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,01$	-4,3	$> 0,05$
АДср., мм рт.ст.	$128,4 \pm 4,7$	$103,6 \pm 73,5$	-19,3	$< 0,001$
ОПСС, дин \times с \times см ⁻⁵	$2295,6 \pm 67,3$	$1662,1 \pm 55,8$	-27,6	$< 0,001$
Е/А	$0,87 \pm 0,05$	$0,96 \pm 0,07$	+10,3	$< 0,05$
ВИР, с	$0,125 \pm 0,011$	$0,108 \pm 0,009$	-13,6	$< 0,01$

Таблица 3. Динамика данных холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне комбинированной антигипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	На фоне терапии	p
Глубина депрессии ST, мм:			
максимальная	$2,3 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$	$< 0,001$
средняя	$1,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	$< 0,05$
Продолжительность ишемии, мин:			
безболевой	$15,6 \pm 1,1$	$8,4 \pm 0,5$	$< 0,001$
болевой	$6,7 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,3$	$< 0,01$
всех эпизодов	$20,5 \pm 1,3$	$10,2 \pm 0,7$	$< 0,001$
Частота безболевой ишемии, п	$4,5 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,1$	$< 0,001$
Частота ангинозного приступа, п	$2,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$	$< 0,01$
ЧСС во время ишемии, уд/мин:			
болевой	$112,3 \pm 6,6$	$126,8 \pm 7,1$	$< 0,01$
безболевой	$104,0 \pm 5,9$	$120,5 \pm 6,4$	$< 0,01$

рогенное и антиаритмическое влияния — комбинации дигидропиридиновых и недигидропиридиновых производных можно рекомендовать для рациональной антигипертензивной терапии у больных умеренной АГ.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial Hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
2. Triggie DJ. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. In: *Calcium antagonists in clinical medicine*, Ed. by MEpstein, Philadelphia, 1998; p. 1–26.
3. Abernethy DR, Schwartz JB. Drug therapy: Calcium-Antagonists Drugs. *N Engl J Med* 1999; 34: 1447–57.
4. LeFranc J, Heilmann J, Sevre K et al. The effects of dibydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPURE study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1083–9.
5. Часова ИЕ, Бойцов СА, Остроумова ОД. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо. М., 2004.
6. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker as diuretic (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). *JACC* 1998; 32: 1228–37.
8. Opie L, Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension. *JACC* 2002; 39: 315–22.
9. Staessen J, Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trial. *Am J Hypertens* 2002; 15: 855–938.
10. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. *Сердце*. 2002; 5: 228–31.
11. Devereux R, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
12. Кукес ВГ, Красных ЛМ, Тенюлозова ЕВ. Применение изонитина СР 240 в лечении артериальной гипертензии. *Клини. фармакол. и тер.* 1998; 8: 50–2.

Проаритмические факторы у больных гипертонической болезнью. Эффект периндоприла

О.Л. Барбараш, О.В. Полтавцева, С.А. Смакотина
Кафедра факультетской терапии с клинической иммунологией, профпатологией, эндокринологией Кемеровской государственной медицинской академии

Резюме. Целью исследования явилась оценка выраженности проаритмических показателей у больных с гипертонической болезнью и влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на проаритмические факторы. Из 42 пациентов с I–II стадией гипертонической болезни у 28 (66,6%) пациентов выявлены нарушения ритма. У пациентов с признаками гипертрофии левого желудочка достоверно чаще выявлялись желудочковые нарушения ритма, в том числе высокие градиенты, снижение вариабельности ритма сердца (ВРС). Кроме того, более низкие показатели ВРС выявлены у пациентов, имеющих профиль артериального давления (АД) “non-dipper”. В результате лечения периндоприлом в дозе 4–8 мг в течение 6–10 мес зарегистрировано достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). На этом фоне произошло достоверное снижение среднесуточного количества желудочковых экстрасистол, индекса массы миокарда левого желудочка, увеличение ВРС. При оценке безопасности и переносимости периндоприла побочные явления отмечены только у 6 пациентов, которые не являлись поводом для отмены препарата.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, периндоприл.

Proarrhythmic factors in patients with hypertensive disease. Effect of perindopril

O.L. Barbarash, O.V. Poltavtseva, S.A. Smakotina

Summary. The purpose of the study was to estimate the intensity of proarrhythmic indices in patients with hypertensive disease and to evaluate the effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on proarrhythmic factors.

Out of 42 patients with stages I–II hypertensive disease, 28 (66.6%) were observed to have cardiac arrhythmia. Patients with the signs of left ventricular hypertrophy were significantly more frequently found to have ventricular arrhythmias, including high-grade ones and decreased cardiac rhythm variability (CRV). Furthermore, less CRV was detected in non-dipper patients.

A significant decrease in both systolic and diastolic blood pressures was recorded after therapy with perindopril in a dose of 4–8 mg for 6–10 months. At the same time, there was a significant reduction in the average daily number of premature ventricular beats and in the left ventricular myocardial mass index, and an increase in CRV.

Evaluation of the effectiveness and tolerance of perindopril revealed that as many as 6 patients had side effects that were not a reason for discontinuing the drug.

Key words: hypertensive disease, cardiac arrhythmias, perindopril.

Эпидемиологические исследования, выполняемые в России и за рубежом, убедительно показали, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения [1–5]. Поэтому одной из основных проблем здравоохранения в настоящее время по-прежнему является снижение летальности и инвалидности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего от АГ [6–9].

АГ, как и факторы, сопровождающие ее, повышает вероятность развития у пациентов злокачественных нарушений ритма сердца и соответственно внезапной смерти. Необходимость в профилактике внезапной смерти у данной категории пациентов не вызывает сомнения, однако подход к антиаритмической терапии как к средству такой профилактики за последние 10 лет претерпел радикальные изменения. Поставлена под сомнение безопасность использования антиаритмических препаратов I группы,

однако представители II и III групп также не лишены недостатков.

В связи с этим актуален поиск эффективных и безопасных средств для снижения риска развития злокачественных нарушений ритма и внезапной смерти у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, в том числе с АГ.

Представляет особый интерес способность традиционных антигипертензивных средств путем снижения артериального давления (АД), выраженности ГЛЖ и, возможно, иных антиаритмических эффектов изменять вероятность развития злокачественных нарушений ритма, а следовательно, влиять на прогноз данной группы пациентов.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка “антиаритмической” эффективности традиционных гипотензивных средств, в частности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприла у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).