

# Сравнительная оценка антигипертензивного и кардиогемодинамических эффектов комбинаций диуретика с различными производными антагонистов кальция у больных артериальной гипертензией

Б.Г. Искендеров, Е.В. Гриднева, О.Н. Сисина, С.В. Саушкина

ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Пенза, Россия

Искендеров Б.Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; Гриднева Е.В. — соискатель кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики; Сисина О.Н. — к.м.н., доцент кафедры терапии, общей врачебной практики и эндокринологии; Саушкина С.В. — соискатель кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики.

**Контактная информация:** ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ул. Стасова, д. 8А, Пенза, Россия, 440060. Факс: (8412) 96-45-44. E-mail: giuv@sura.ru (Искендеров Бахрам Гусейнович).

## Резюме

Обследовано 59 больных артериальной гипертензией II степени в возрасте 48–65 лет. В исходном состоянии и через 16 недель после лечения проводились суточное мониторирование артериального давления АД и доплер-эхокардиография. Больные были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы получали комбинированную терапию индапамидом и верапамил ретард, пациенты 2-й группы — индапамидом и амлодипином. Циркадный ритм АД в 1-й группе нормализовался у 83,9 % больных и во 2-й группе — у 78,6 %. 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 гипокинетическом типе кровообращения.

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

## Combination therapy with diuretic and different calcium antagonists in hypertensive patients: The comparison of antihypertensive and hemodynamic effects

B.G. Iskenderov, E.V. Gridneva, O.N. Sisina, S.V. Saushkina

Penza Advanced Training Institute for Doctors, Penza, Russia

**Corresponding author:** Penza Advanced Training Institute for Doctors, 8A Stasov st., Penza, Russia, 440060. Fax: (8412) 96-45-44. E-mail: giuv@sura.ru (Iskenderov Bahram, MD, PhD, Professor at Therapy, Cardiology and Diagnostics Department).

## Abstract

54 patients 42–65 years old with uncomplicated hypertension (stage 2) were studied. The 24-hour blood pressure (BP) monitoring and doppler-echocardiography were performed at baseline and after 16 weeks of treatment. Patients were randomized to 2 groups. In the 1st group patients received combination indapamide with verapamil retard, and in 2nd group, combination of indapamide with amlodipine. The circadian rhythm of BP profile was normalized in 83,9 % of patients in 1st group and in 78,6 % of patients in the 2nd group. In the 1st group, the combination therapy is more effective in patients with diastolic left ventricular dysfunction (DDLV) type 1, non-dipper profile of circadian rhythm of BP, and with a hyperkinetic type of circulation. In the 2nd group, combination therapy was effective in patients with DDLV type 2–3 and with a hypokinetic type of circulation.

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

*Статья поступила в редакцию: 19.05.09. и принята к печати: 28.07.09.*

## Введение

Современная тактика антигипертензивной терапии предполагает широкое применение комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов, что позволяет добиться быстрого и оптимального сни-

жения артериального давления (АД) [1–2]. Кроме того, комбинированная антигипертензивная терапия обладает выраженным органопротективным эффектом, отличается хорошей переносимостью и выгодными фармакоэкономическими характеристиками, что способствует повы-



шению приверженности больных к лечению [3]. Эти эффекты свойственны в первую очередь рациональным комбинациям препаратов, имеющих высокую терапевтическую эффективность и минимальные побочные действия компонентов. В Российских Национальных рекомендациях «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2008) комбинации антагонистов кальция (АК) и диуретиков предложены как рациональные двухкомпонентные комбинации антигипертензивных препаратов [1], и в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (2007) данные комбинации отнесены в группу рекомендуемых для лечения АГ [4].

Учитывая различия фармакологических механизмов действия производных дигидропиридина и недигидропиридина на сердечно-сосудистую систему, требуется уточнение спектра терапевтического применения комбинаций диуретиков с различными производными АК [5–6]. Это объясняется тем, что, несмотря на общий механизм действия АК, то есть блокирование потенциалзависимых медленных кальциевых каналов L-типа, производные дигидропиридина обладают преимущественно вазоселективностью, а производные недигидропиридина — кардиоселективностью [7–8]. Следовательно, у разных производных АК 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 артериальной гипертензии (АГ). Следует отметить, что исследования, посвященные изучению эффективности комбинаций диуретиков и АК, единичны, кроме того, сравнительных клинических исследований эффективности комбинаций индапамида с различными производными АК не проводилось [10].

### Цель исследования

Целью исследования явилась сравнительная оценка антигипертензивного и кардиогемодинамических эффектов комбинаций индапамида ретард с верапамилом ретард и амлодипином в зависимости от типов кровообращения, циркадного ритма АД и диастолической дисфункции левого желудочка у больных умеренной АГ.

### Материалы и методы

В открытое клиническое исследование включили 59 больных (32 мужчин и 27 женщин) эссенциальной АГ (гипертонической болезнью) 2 степени. Возраст больных составил от 48 до 65 лет (в среднем  $56,6 \pm 2,4$  года). Критериями исключения из исследования являлись: хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), перенесенный мозговой инсульт, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, беременность, нестабильная стенокардия и ложно-рефрактерная АГ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена в 47,5 % случаев, сахарный диабет тип 2 — в 13,6 %, стабильная стенокардия напряжения I–II ФК — в 22,0 % и избыточная масса тела (индекс Кетле  $> 25 \text{ кг/м}^2$ ) — в 32,2 %.

Больные, получающие регулярно гипотензивные препараты, за 5–7 суток до начала исследования прекращали их прием (период «вымывания»). Перед началом лечения все пациенты были рандомизированы на 2 сопоставимые группы. Больным 1-й группы (31 пациент) назначали комбинацию индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут. с верапамилом ретард (изоптином СР) в дозе 240 мг/сут. Во 2-й группе (28 пациентов) больные получали комбинацию индапамида ретард в дозе 1,5 мг/сут. и амлодипина (нормодипина) 10 мг/сут. Больные в исследовании были включены после подписания их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

До и через 16 недель после лечения больные проводили суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата АВРМ-02 («Meditech», Венгрия). Интервал между измерениями АД составил днем 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; индекс 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). С учетом значений суточного индекса САД и ДАД определяли типы суточного профиля АД. В исходном состоянии в 1-й группе суточный профиль АД типа диппер отмечался у 12 больных (38,7 %) и во 2-й группе — у 11 больных (39,3 %). Патологические типы суточного профиля АД — нон-диппер и найт-пикер — в 1-й группе выявлялись у 17 и 2 больных (54,8 и 6,5 %) и во 2-й группе — у 15 и 11 больных соответственно (53,6 и 7,1 %).

Состояние кардиогемодинамики изучали с помощью доплер-эхокардиографии на аппарате ALOKA 1700 SSD. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux et al. [11]. Величину ММЛЖ индексировали на площадь поверхности тела, определяя индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). ГЛЖ диагностировали, если величина ИММЛЖ превышала  $125 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $110 \text{ г/м}^2$  у женщин. Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО, КСО) вычисляли по формуле L. Teicholz et al. 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). Измерение показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) проводили в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого и медленного кровенаполнения ЛП ( $V_e$ ,  $V_a$ ), их соотношение ( $V_e/V_a$ ), время изоволюмического расслабления (ВИВР) и время замедления потока (Тзам.) в фазу быстрого кровенаполнения ЛЖ. По известным критериям определяли типы кровообращения: гиперкинетический тип (ОПСС  $\leq 1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$  и СИ  $\geq 3,2 \text{ л/мин.}/\text{м}^2$ ), эукинетический тип (ОПСС от 1501 до 1900  $\text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$  и СИ от 2,7 до 3,1  $\text{ л/мин.}/\text{м}^2$ ).



и гипокINETический тип (ОПСС  $\geq 1901$  дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$  и СИ  $\leq 2,6$  л/мин/м $^2$ ) [12].

Результаты оценивали с помощью компьютерной статистической программы «Statistica for Windows-6» с применением параметрического и непараметрического методов. При правильном распределении признака (t-распределении) достоверность различий средних показателей оценивали с помощью t-критерия по Стьюденту, а при неправильном распределении — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Сравнительная оценка кардиогемодинамических эффектов комбинированной терапии в группах выявила различие с учетом типа кровообращения. Так, в 1-й группе наиболее выраженные сдвиги показателей отмечены у больных с гиперкинетическим типом кровообращения. При этом достоверно уменьшилась ЧСС на  $14 \pm 2$  уд./мин. ( $p < 0,01$ ). За счет уменьшения ЧСС и УИ (в среднем на 17,1 %;  $p < 0,01$ ) достоверно снизился СИ (с  $3,37 \pm 0,12$  до  $2,71 \pm 0,11$  л/мин./м $^2$ ;  $p < 0,001$ ), а также уменьшилась ФВ (с  $66,8 \pm 2,3$  до  $60,1 \pm 2,1$  %;  $p < 0,05$ ). Несмотря на уменьшение сердечного выброса, ОПСС снизилось с  $1401,8 \pm 50,7$  до  $1220,8 \pm 45,7$  дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$  ( $p < 0,05$ ). В результате достоверно уменьшились САД и ДАД: с  $174,0 \pm 5,7$  до  $133,8 \pm 3,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) и с  $105,3 \pm 3,6$  до  $87,5 \pm 2,5$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ) соответственно. При эу- и гипокINETическом типах показатели насосной функции сердца и сократимости миокарда (УИ, СИ, ФВ и Vcf) изменились незначительно ( $p > 0,05$ ). Однако снижение показателей постнагрузки (САД, ДАД и ОПСС) оказалось достоверным.

Во 2-й группе изменения показателей кардиогемодинамики во всех типах кровообращения имели аналогичную направленность, но были выраженными у больных с эу- и гипокINETическим 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 незначимыми (от -7 до +4 уд./мин.). Снижение ОПСС по сравнению с гиперкинетическим типом оказалось статистически значимым (в среднем на 21,1 %;  $p < 0,001$ ). Также достоверно уменьшились размеры ЛЖ — КСО и КДО (в среднем 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 наиболее частым поражением сердца при АГ является нарушение диастолического кровенаполнения ЛЖ, которое нередко предшествует развитию ГЛЖ и сердечной недостаточности [8]. Поэтому важным представляется изучение влияния комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином на показатели ТМДП, тем более что кардиогемодинамические эффекты изучаемых АК разли-

Таблица 1

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ И В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ( $M \pm m$ )

	Амлодипин + индапамид (2-я группа)							
	Верапамил ретард + индапамид (1-я группа)		I тип ДДЛЖ (n = 16)		II-III тип ДДЛЖ (n = 12)			
	I тип ДДЛЖ (n = 18)	II-III тип ДДЛЖ (n = 13)	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
ЧСС, уд./мин.	76,5 $\pm$ 2,6	66,2 $\pm$ 2,4*	79,1 $\pm$ 2,5	68,5 $\pm$ 2,2*	73,2 $\pm$ 3,1	71,5 $\pm$ 2,6	78,5 $\pm$ 3,1	74,4 $\pm$ 2,9
КДО, мл	136,8 $\pm$ 3,6	138,4 $\pm$ 3,4	158,5 $\pm$ 4,5	150,1 $\pm$ 4,2	138,0 $\pm$ 3,5	141,4 $\pm$ 3,8	159,4 $\pm$ 4,2	142,0 $\pm$ 3,8*
КСО, мл	49,1 $\pm$ 2,2	54,0 $\pm$ 2,5	79,4 $\pm$ 2,4	74,2 $\pm$ 2,3	51,4 $\pm$ 2,0	54,7 $\pm$ 1,9	81,3 $\pm$ 2,5	59,1 $\pm$ 1,7**
ФВ, %	64,3 $\pm$ 2,1	59,4 $\pm$ 2,3	53,0 $\pm$ 1,7	55,7 $\pm$ 1,6	62,4 $\pm$ 1,9	60,6 $\pm$ 1,8	52,4 $\pm$ 1,9	58,7 $\pm$ 2,1*
Ve, см/с	82,2 $\pm$ 2,4	97,6 $\pm$ 2,6**	108,4 $\pm$ 3,9	99,5 $\pm$ 3,2	83,4 $\pm$ 2,5	95,9 $\pm$ 2,4*	109,4 $\pm$ 3,5	90,5 $\pm$ 2,3**
Va, см/с	103,4 $\pm$ 3,0	85,0 $\pm$ 2,1**	63,7 $\pm$ 2,0	67,5 $\pm$ 1,7	101,5 $\pm$ 3,0	88,0 $\pm$ 2,5*	65,9 $\pm$ 2,1	77,9 $\pm$ 2,2**
Ve/Va, %	79,7 $\pm$ 2,6	112,7 $\pm$ 3,8***	155,8 $\pm$ 4,8	145,7 $\pm$ 4,5	80,5 $\pm$ 3,2	111,5 $\pm$ 3,6	162,6 $\pm$ 3,2	122,6 $\pm$ 4,1***
ВИВР, мс	126,4 $\pm$ 4,1	96,8 $\pm$ 3,2***	83,5 $\pm$ 3,1	96,4 $\pm$ 3,3**	124,1 $\pm$ 3,6	98,5 $\pm$ 3,2*	85,1 $\pm$ 2,9	94,3 $\pm$ 3,1*
Тзам., мс	253,2 $\pm$ 8,4	216,3 $\pm$ 8,2**	198,6 $\pm$ 6,9	225,4 $\pm$ 7,5*	250,6 $\pm$ 7,7	228,0 $\pm$ 7,1*	195,8 $\pm$ 6,4	217,5 $\pm$ 7,5*
ЛП, мм	37,3 $\pm$ 1,2	36,4 $\pm$ 1,3	44,7 $\pm$ 1,4	42,4 $\pm$ 1,3	38,0 $\pm$ 1,4	37,5 $\pm$ 1,2	43,9 $\pm$ 1,5	38,2 $\pm$ 1,3*

**Примечание:** ДДЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка; ЧСС — частота сердечных сокращений; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; Ve — максимальная скорость быстрого кровенаполнения; Va — максимальная скорость быстрого медленного кровенаполнения; ВИВР — время изоволюметрического расслабления; Тзам. — время замедления потока; ЛП — левое предсердие; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .



чаются. Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) была диагностирована у всех больных, из них у 34 (57,6 %) выявлен I тип ДДЛЖ, у 8 (13,6 %) — II тип (псевдонормальный) и у 17 (28,8 %) — III тип (рестриктивный). При сравнительной оценке действия комбинированной терапии в зависимости от выраженности ДДЛЖ больных, имеющих II и III типы ДДЛЖ, объединили в одну группу исходя из того, что для них характерно наличие и систолической дисфункции сердца. Это обосновывается и тем, что динамика показателей ТМДП при II и III типах ДДЛЖ оказалась однонаправленной, отличаясь лишь ее выраженностью.

При изучении динамики показателей ТМДП на фоне лечения были выявлены различия в зависимости от типа ДДЛЖ. Так, в 1-й группе наиболее выраженные положительные изменения показателей ТМДП отмечены у больных с I типом ДДЛЖ (табл. 1). При этом показатели Va, ВИВР и Тзам. 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 II и III типах ДДЛЖ и на фоне урежения ЧСС (в среднем на 13,4 %; p < 0,05) достоверным оказалось увеличение временных показателей ТМДП — ВИВР и Тзам. — в среднем на 15,4 и 13,5 % соответственно. Во 2-й группе наиболее выраженные сдвиги показателей ТМДП отмечены при II и III типе 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. Показатели Va, ВИВР и Тзам., наоборот, увеличились в среднем на 18,2; 10,8 и 11,1 % соответственно. Также достоверно уменьшились кардиометрические показатели — КДО, КСО и ЛП.

Изучение динамики показателей СМАД в сравниваемых группах выявило некоторые различия в зависимости от типа суточного профиля АД. Так, у больных с суточным профилем АД типа «диппер» средние суточные показатели САД и ДАД в 1-й группе снизились больше, чем во 2-й группе (табл. 2). Кроме того, на фоне лечения показатели ИВ САД и ИВ ДАД за сутки в 1-й группе (22,6 ± 0,7 и 21,5 ± 0,8 % соответственно) по сравнению со 2-й группой оказались ниже (26,0 ± 0,9 и 26,3 ± 0,8 % соответственно). 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 суточного профиля АД «нон-диппер» увеличение показателей СНС САД и СНС ДАД, также уменьшение средних ночных величин САД, ДАД, ИВ САД, ИВ ДАД и ЧСС в 1-й группе оказались более выраженными, чем во 2-й группе (табл. 3). Поэтому на фоне лечения нормальный суточный профиль АД (тип «диппер») в 1-й группе составил 83,9 % и во 2-й группе — 78,6 %. В обеих группах на фоне лечения регистрировался тип суточного профиля АД «найт-пикер» и резко уменьшилась частота типа «нон-диппер»

Таблица

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СУТОЧНЫМ ПРОФИЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ТИПА «ДИППЕР» (M ± m)

	1-я группа (n = 12)		2-я группа (n = 11)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Суточные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	165,0 ± 5,0	130,5 ± 4,3**	166,2 ± 4,8	134,6 ± 3,5**
ДАД, мм рт. ст.	96,9 ± 3,1	83,2 ± 2,8**	97,3 ± 3,2	84,4 ± 2,6**
ИВ САД, %	94,5 ± 3,2	22,6 ± 0,7***	95,4 ± 3,0	26,0 ± 0,9***
ИВ ДАД, %	95,2 ± 3,4	21,5 ± 0,8***	95,7 ± 3,3	26,3 ± 0,8***
СНС САД, %	14,3 ± 0,6	15,2 ± 0,5	14,1 ± 0,4	14,9 ± 0,5
СНС ДАД, %	13,9 ± 0,3	14,7 ± 0,4	14,3 ± 0,3	14,2 ± 0,4
ЧСС (день), уд./мин.	74,2 ± 2,5	63,4 ± 2,2**	75,4 ± 2,9	72,6 ± 2,7
ЧСС (ночь), уд./мин.	58,2 ± 1,7	52,3 ± 1,6*	59,3 ± 1,7	56,0 ± 2,0
ВУП САД, мм рт. ст.	43,0 ± 1,3	30,5 ± 0,9*	42,3 ± 1,4	31,4 ± 1,2**
ВУП ДАД, мм рт. ст.	15,7 ± 0,6	12,4 ± 0,4*	16,2 ± 0,5	12,5 ± 0,4*
<b>Дневные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	173,9 ± 5,3	135,2 ± 4,1***	174,0 ± 5,5	140,2 ± 4,1***
ДАД, мм рт. ст.	106,4 ± 3,4	87,0 ± 2,7**	107,8 ± 3,4	90,7 ± 2,5**
ИВ САД, %	98,6 ± 3,0	33,4 ± 1,1***	98,5 ± 3,1	35,6 ± 1,2***
ИВ ДАД, %	97,8 ± 3,2	32,5 ± 0,9***	98,0 ± 3,2	34,2 ± 1,3***
Вар. САД, мм рт.ст.	15,0 ± 0,6	12,7 ± 0,4*	14,8 ± 0,5	13,3 ± 0,4*
Вар. ДАД, мм рт.ст.	8,7 ± 0,3	7,6 ± 0,3*	9,1 ± 0,4	8,0 ± 0,3*
<b>Ночные показатели:</b>				
САД, мм рт. ст.	147,1 ± 4,1	116,4 ± 3,4***	148,6 ± 4,4	120,6 ± 3,7**
ДАД, мм рт. ст.	90,6 ± 3,2	76,7 ± 2,5**	91,2 ± 2,9	78,4 ± 2,4*
ИВ САД, %	91,5 ± 2,8	26,0 ± 0,8***	92,0 ± 3,3	27,9 ± 1,0***
ИВ ДАД, %	92,1 ± 3,0	27,3 ± 1,1***	91,8 ± 3,0	28,1 ± 1,2***
Вар.САД, мм рт. ст.	12,3 ± 0,5	10,7 ± 0,3	12,5 ± 0,4	10,4 ± 0,3*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	7,9 ± 0,3	7,3 ± 0,4	8,2 ± 0,4	7,7 ± 0,3

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СНС — степень ночного снижения; ИВ — индекс времени; Вар. — вариабельность; ВУП — величина утреннего подъема; ЧСС — частота сердечных сокращений. \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001.



ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СУТОЧНЫМ ПРОФИЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ТИПА «НОН-ДИППЕР» (М ± m)

	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Суточные показатели:</b>				
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**
ИВ САД, %	97,5 ± 3,2	30,6 ± 1,2***	96,4 ± 3,4	32,7 ± 0,9***
ИВ ДАД, %	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
<b>Дневные показатели:</b>				
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**
ИВ САД, %	98,2 ± 3,2	32,4 ± 1,2***	98,5 ± 3,4	34,6 ± 1,4***
ИВ ДАД, %	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*
<b>Ночные показатели:</b>				
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 ± 3,0	82,4 ± 2,5**
ИВ САД, %	98,5 ± 2,8	28,0 ± 1,1***	99,0 ± 2,3	33,9 ± 1,0***
ИВ ДАД, %	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 ± 0,4	12,4 ± 0,4*
Вар.ДАД, мм рт.ст.	10,7 ± 0,3	8,1 ± 0,3**	11,2 ± 0,4	9,7 ± 0,3*

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СНС — степень ночного снижения; ИВ — индекс времени; Вар. — вариабельность; ВУП — величина утреннего подъема; ЧСС — частота сердечных сокращений; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

Также отмечено существенное снижение САД и/или ДАД в ночные часы (тип «овер-диппер»): в 1-й группе у 9,7% и во 2-й группе у 7,1% больных. Однако это не было связано с возникновением эпизодов «нагрузки гипотензией» и объясняется более высокой физической активностью больных в дневные часы, а также блокадой вегетогуморальной активности (симпатикотонии) верапамилом ретард в 1-й группе.

Необходимо отметить, что число ответивших на лечение больных (респондеров) в сравниваемых группах составило 100%, при этом в 1-й группе целевые уровни АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) были достигнуты в 87,1% случаев и во 2-й группе — в 82,1% случаев. Важно, что ни одного случая выбытия из исследования из-за развития побочных действий компонентов лечения не наблюдалось.

### Обсуждение

В последнее время в многоцентровых клинических исследованиях проводится в основном сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированных препаратов с фиксированными дозами компонентов или комбинаций разных классов гипотензивных препаратов в определенных дозах компонентов [10, 13]. Результаты проведенного нами исследования показывают, что, несмотря на почти сопоставимую гипотензивную эффективность комбинаций индапамида с верапамилом ретард и амлодипином, выявлены различия кардиогемодинами-

ческих эффектов этих комбинаций. При этом различие терапевтического эффекта комбинаций диуретика и АК определяется в основном отличительными фармакологическими свойствами АК, что необходимо учитывать при дифференцированном выборе соответствующей комбинации.

Показано, что у больных с патологическими типами суточного профиля АД — «нон-диппер» и «найт-пикер» — предпочтительно использование комбинации индапамида с верапамилом ретард, так как нейрогуморальная блокада, вызываемая верапамилом, обеспечивает преобладающую нормализацию циркадного ритма АД. Также выявлено, что при I типе ДДЛЖ, обусловленном нарушением активной релаксации ЛЖ, именно комбинация индапамида с верапамилом ретард максимально оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока. При II и III типах ДДЛЖ, характеризующихся снижением сократимости и насосной функции ЛЖ, комбинация индапамида с амлодипином гемодинамически целесообразна и существенно улучшает диастолическую и систолическую функции ЛЖ.

Для обоснования рациональности комбинаций индапамида с АК необходимо учитывать взаимодействия этих препаратов. Так, у индапамида и АК, особенно у производных дигидропиридина, имеются синергические сосудистые механизмы [7, 14–15]. Известно, что индапамид, как и АК, снижает внутриклеточное содержание кальция, а также повышает синтез простагландина ПГЕ<sub>2</sub>



и простаглицлина эндотелием сосудистой стенки и является агонистом в отношении калиевых каналов клеточных мембран [15]. Кроме того, индапамид и АК обладают синергическим натрийуретическим действием. Еще одним важным аспектом взаимодействия индапамида и АК является эффект нейрогуморальной блокады [11, 16]. Известно, что 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, 15].

Таким образом, синергические терапевтические эффекты АК и индапамида, с одной стороны, и различие фармакологических механизмов АК, с другой, являются достаточными аргументами для широкого применения комбинаций АК 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» циркадного ритма АД и у больных с нарушенной релаксацией миокарда ЛЖ (I тип ДДЛЖ). Комбинация индапамида с амлодипином имеет преобладающий терапевтический эффект при эу- и гипокинетическом типах кровообращения и ДДЛЖ, сопровождающейся явлением сердечной недостаточности (II и III типы ДДЛЖ).

#### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — № 6 (Прил. 2). — С. 3–32.
2. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией // Методическое письмо. — М.: «Атмосфера», 2004. — 48 с.
3. Lefrandi J.D., Heitmann J., Sevre S. et al. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study // Am. J. Hypertens. — 2001. — Vol. 14, № 11, Pt. 1. — P. 1083–1089.
4. 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. — Vol. 28. — P. 1462–1536.
5. Staessen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trial // Am. J. Hypertens. — 2002. — Vol. 15, № 7, Pt. 2. — P. 85S–93S.
6. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // Circulation. — 1977. — Vol. 55, № 4. — P. 613–618.
7. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Calcium-antagonists drugs // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, № 19. — P. 1447–1457.
8. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция: выбор терапии при артериальной гипертонии // Артериальная гипертензия. — 2004. — № 4. — С. 193–198.
9. Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 315–322.
10. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic (ALLHAT) // J. Am. Med. Ass. — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.
11. Noll G., Luscher T.F. Comparative pharmacological properties among calcium channel blockers: T-channel versus L-channel blockade // Cardiology. — 1998. — Vol. 89 (Suppl. 1). — P. 10–15.
12. Кушаковский М.С. Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия): причины, механизмы, клиника, лечение. — СПб.: СОТИС, 1995. — 320 с.

13. Brown M.J., Palmer C.R., 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 GPT study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. — 2000. — Vol. 356, № 9227. — P. 366–372.

14. Eisenberg M.J., Brox A., Bestawros A.N. Calcium channel blockers // Am. J. Med. — 2004. — Vol. 116, № 1. — P. 35–43.

15. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. — М.: ООО «МАИ», 2008. — 175 с.

16. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G. et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial // J. Am. Med. Ass. — 2003. — Vol. 289, № 16. — P. 2073–2082.