

Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертензией

Н.М. Чихладзе, Х.Ф. Самедова, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова, И.П. Колос, Г.Н. Литонова, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

Trandolapril and verapamil SR combination effectiveness in arterial hypertension patients

N.M. Chikhladze, Kh.F. Samedova, E.V. Blinova, T.A. Sakhnova, I.P. Kolos, G.N. Litonova, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинированной терапии трандолаприлом и верапамилом SR (препарат Тарка) на артериальное давление (АД) и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 20 больных мягкой и умеренной АГ; 16 завершили исследование. У 9 пациентов диагностирована ГБ, у 7 – вторичная АГ на фоне хронического пиелонефрита. Исходно и через 8 недель лечения измерялось клиническое АД, проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), исследовались ряд векторкардиографических и декартографических параметров, определяли активность ренина (АРП) и концентрацию альдостерона, содержание калия в плазме крови, оценивали величину микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Целевые уровни систолического АД (САД) < 140 мм рт.ст. достигнуты в 93,7% случаев, а диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. – в 62,5%, в целом АД снизилось до целевого уровня в 62,5% случаев. По данным СМАД отмечена положительная динамика САД и ДАД за 24 часа, днем и ночью. В среднем по группе достоверно снизилась МАУ с $27,6 \pm 23,9$ мг/сут. до $17,2 \pm 14,5$ мг/сут. Отмечена положительная динамика в состоянии РААС: число больных с исходной супрессией АРП сократилось в 2 раза.

Заключение. Продемонстрирована антигипертензивная эффективность препарата Тарка у больных мягкой и умеренной АГ; она в равной степени выражена у больных ГБ и симптоматической АГ. Положительная динамика в показателях МАУ свидетельствует о нефропротективном эффекте Тарка.

Ключевые слова: комбинация трандолаприла с верапамилом SR (Тарка), артериальная гипертензия, микроальбуминурия.

Aim. To study the effects of fixed-dose combined trandolapril and verapamil SR (Tarka) therapy on blood pressure (BP) and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) patients with in essential arterial hypertension (EAH) and renal AH.

Material and methods. The study included 20 patients with mild to moderate AH; 16 completed the study. EAH was diagnosed in 9 participants, secondary AH and chronic pyelonephritis – in 7. At baseline and 8 weeks later, office BP measurement, 24-hour BP monitoring (BPM), vectorcardiography and decartography parameters, renin activity (RA), aldosterone, potassium, microalbuminuria (MAU) level measurement were performed.

Results. Target systolic BP (SBP) levels, <140 mm Hg, were achieved in 93,7%, and target diastolic BP (DBP) levels, <90 mm Hg – in 62,5% of the cases. Total target BP level achievement rate was 62,5%. According to 24-hour BPM data, positive day- and nighttime SBP and DBP dynamics was observed. Mean MAU reduced significantly, from $27,6 \pm 23,9$ mg/d to $17,2 \pm 14,5$ mg/d. RASS status improved, as the number of patients with initially decreased RA halved.

Conclusion. Antihypertensive effectiveness was demonstrated for Tarka medication in patients with mild to moderate AH. Its effectiveness was similar in participants with EAH and renal AH. Positive MAU dynamics confirms Tarka nephroprotective action.

Key words: Trandolapril and verapamil SR combination (Tarka), arterial hypertension, microalbuminuria.

В современных отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) обосновано преимущество рациональной комбинированной терапии, воздействующей на разные звенья патогенеза этого заболевания.

Комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция (АК) относится к числу наиболее рациональных. Среди лекарственных сочетаний из этих двух классов особого внимания заслуживает комбинация ИАПФ трандолаприла, обладающего длительным (до 48 часов) антигипертензивным действием и ретардной формы недигидропиридинового АК — верапамила SR. Высокая эффективность и безопасность обоих препаратов и их комбинации продемонстрированы в многочисленных исследованиях, в т.ч. у пациентов из групп высокого сердечно-сосудистого риска [1]. Показано, что их комбинированное применение оказывает более выраженный антигипертензивный эффект, чем каждый в отдельности в виде монотерапии [2, 3]. Фиксированная комбинация 2 мг трандолаприла и 180 мг верапамила SR входит в состав препарата Тарка (ЭББОТ Лабораториз, США). Комбинированный препарат Тарка оказывает влияние на основные патогенетические механизмы АГ: верапамил SR ограничивает стимулирующее влияние симпатической нервной системы (СНС) на высвобождение норадреналина, а трандолаприл подавляет эффекты мощного вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II).

Оба компонента, входящие в состав препарата Тарка, обладают важным для современного антигипертензивного препарата свойством — высоким показателем отношения конечного артериального давления (АД), измеренного через 24 часа после приема препарата, к максимальному (пиковому) его снижению (КЭ/ПЭ). Для профилактики развития поражений органов-мишеней (ПОМ) этот показатель должен быть > 50%. Соотношение КЭ/ПЭ для верапамила SR составляет 82%, а для трандолаприла — в среднем 84%. В связи с этим при приеме один раз в

день препарат Тарка обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток, а при длительном применении оказывает кардиопротективное и нефропротективное действия, продемонстрированные у больных АГ с диабетической и недиабетической нефропатией [4-6].

Можно предположить, что эффективность данной комбинации во многом определяется функциональным состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): верапамил как АК более эффективен у больных АГ, протекающей с низкой активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а ИАПФ трандолаприл более успешно контролирует АГ у больных с активацией РАС [3]. Представляет интерес анализ антигипертензивной эффективности препарата Тарка с учетом функционального состояния РААС у исследуемых больных.

Целью исследования было изучение влияния фиксированной комбинированной терапии на протяжении 8 недель трандолаприлом и верапамилем SR (Тарка) на АД и показатели РААС у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных (11 мужчин и 9 женщин) с мягкой и умеренной АГ в возрасте 23-63 лет.

Критериями исключения больных из исследования были: указания в анамнезе на непереносимость компонентов препарата Тарка; перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения давностью < 6 месяцев; нарушения ритма сердца и проводимости; наличие ишемической болезни сердца (ИБС) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, хронической сердечной недостаточности, почечной и печеночной недостаточности. В исследовании не участвовали также пациенты, имеющие противопоказания к назначению ИАПФ или верапамила.

До включения в исследование 11 больных постоянно принимали антигипертензивные препараты, 9 больных лечились нерегулярно.

После отмены проводимой ранее антигипертензивной терапии и контрольного периода длительностью 10-14 дней больным назначали препарат Тарка — однократно в утренние часы (9-00) в течение 8 недель.

Эффективность терапии оценивали по данным клинического измерения АД методом Н.С. Короткова в положении сидя: исходно — до начала лечения и далее через 4 и 8 недель, а также методом суточного мониторирования АД (СМАД) исходно и через 8 недель лечения.

Критериями эффективности, по данным клинического АД, было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст.

Для СМАД использовали неинвазивные портативные аппараты «Sparcelabs 90207» (США). Производились автоматическое измерение и сохранение в памяти величин АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на протяжении 24 часов с интервалом 30 мин днем (с 8-00 до 22-00) и 60 мин ночью (22-00 до 8-00). Определяли средние величины АД: систолического (САД) и диастолического (ДАД) за указанные периоды времени, а также индексы времени (ИВ) и вариабельность (Вар) в дневное и ночное время; также оценивали степень ночного снижения АД — систолического (СНС САД) и диастолического (СНС ДАД).

Исходно и через 8 недель терапии регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях; в эти же сроки исследовали содержание в плазме крови калия, натрия, параметры РААС — концентрацию альдостерона (КАП) и активность ренина (АРП) в плазме, а также микроальбуминурию (МАУ).

По данным ЭКГ анализировались критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ): критерий Соколова-Лайона $R_{V5} + S_{V1} > 3,5 \text{ мВ}$ и корнельский показатель $R_{AVL} + S_{V3}$ (показатели > 2,8 мВ у мужчин и > 2,0 мВ у женщин).

У всех обследованных лиц при помощи кардиорегистратора фирмы ATES MEDICA Device (Италия) были получены и введены в компьютер ортогональные ЭКГ (система отведений Макфи-Парунгао). Вычислялся ряд векторкардиографических и декартографических параметров: суммарный показатель $R_x + S_z$ (мВ), модуль максимального вектора QRS ($MQRS_{xzy}$), интегральный показатель длительности активации (IAD), подробное описание этих параметров было представлено ранее [7].

КАП и АРП оценивали методом радиоиммунного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы «Immunotek» (Чехия). МАУ определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Экспресс плюс».

При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы GraphPad InStat. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm s$). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна-Уитни, для оценки изменений параметров на фоне лечения — парный непараметрический метод Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $47 \pm 13,8$ лет, уровень САД, по данным ручного измерения, в среднем по группе — 156 ± 10 мм рт.ст., ДАД — 100 ± 6 мм

рт.ст. У 3 больных имела место мягкая, а у 13 — умеренная АГ. Средняя длительность анамнеза АГ $14,3 \pm 7,8$ лет. Четверо из 20 больных выбыли из исследования на 2 неделе лечения в связи с возникновением сухого кашля на фоне терапии. Таким образом, исследование завершили 16 больных. Через 8 недель лечения отмечено достоверное снижение АД: САД — до 132 ± 7 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), ДАД — до 84 ± 6 мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Целевой уровень САД (< 140 мм рт.ст.) достигнут у 15 из 16 (93,7%) больных, а ДАД (< 90 мм рт.ст.) — у 10 из 16 (62,5%).

По результатам СМАД исходно, до лечения, у всех пациентов выявлены повышенные уровни САД и ДАД за 24 часа. Через 8 недель лечения отмечена достоверная положительная динамика показателей САД и ДАД за 24 часа, а также за дневные и ночные часы (рисунок 1). При индивидуальном анализе показателей АД после лечения в дневное и ночное время установлено, что в дневные часы АД не достигло нормальных величин по САД только у 1 пациента, по ДАД — у 2; в ночные часы: по САД — у 1 пациента, по ДАД — у того же 1 пациента.

У большинства больных на фоне лечения нормализовались показатели нагрузки давлением — ИВ гипертензии, особенно значения ДАД в ночное время: только у одного пациента этот показатель несколько превышал нормальные величины.

Выявлено достоверное улучшение Вар САД и, особенно, ДАД. Положительная динамика наблюдалась и в показателях суточного ритма АД: СНС САД, исходно нарушенная у 6 больных, во всех случаях нормализовалась, а СНС ДАД только у 1 пациента была недостаточной, т.е. не достигла 10%. Проведен анализ изменения показателей АД в динамике на фоне терапии в зависимости от исходных параметров: возраста пациентов, ДАД, исходного состояния РААС, однако достоверная корреляционная зависимость между этими показателями отсутствовала.

При анализе ЭКГ установлено, что достоверного изменения ЧСС (исходно — 73 ± 12 уд/мин., через 8 недель — 70 ± 8 уд/мин.) и замедления предсердно-желудочковой проводимости на фоне терапии не отмечалось. Исходно критерий Соколова-Лайона и корнельский показатель превышали нормальные значения у

Таблица 1

Показатели РААС, калия, натрия в плазме крови, МАУ и их изменения в динамике на фоне терапии препаратом Тарка

Показатели	исходно	8 недель терапии
КАП (покой), пг/мл	61±48	57±36
КАП (ФН), пг/мл	103±67	97±67
АРП (покой), нг/мл/ч	0,4±0,3	1,0±0,9*
АРП (ФН), нг/мл/ч	1,0±1,0	2,3±2,2**
Калий, ммоль/л	4,6±0,5	4,8±0,5
Натрий, ммоль/л	144±4	143±3,4
МАУ, мг/сут.	27,6±23,9	17,2±14,5**

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями;

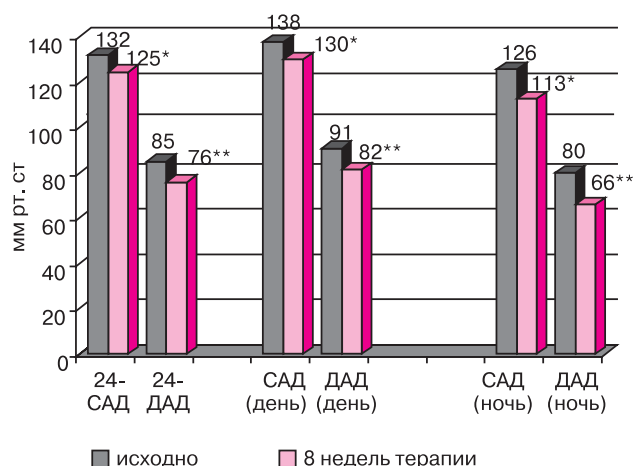
** - $p < 0,01$ в сравнении с исходными значениями.

1 больного; показатели ортогональной ЭКГ — у 9 больных. Чаще всего встречалось увеличение $MQRS_{XZY}$ — у 6 (43%) больных и IAD_I — у 4 (29%). При сопоставлении показателей ортогональной ЭКГ с показателями СМАД было обнаружено, что больных с ЭКГ признаками ГЛЖ отличали более высокие значения Вар САД в ночное время: $13 \pm 0,9$ мм рт.ст. по сравнению с $7 \pm 2,1$ мм рт.ст. у больных с нормальной ортогональной ЭКГ ($p < 0,05$). При корреляционном анализе были отмечены прямые корреляционные связи средней силы между Вар ДАД в дневное время и показателем Соколова-Лайона ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

На фоне лечения у больных с признаками ГЛЖ достоверно уменьшался показатель Соколова-Лайона с $2,8 \pm 0,2$ мВ до $2,6 \pm 0,2$ мВ ($p < 0,05$). При корреляционном анализе были выявлены прямые корреляционные связи средней силы между динамикой изменения на фоне лечения ИВ САД в дневное время и IAD_I ($r = 0,7$; $p < 0,05$), а также динамикой изменения Вар САД в ночное время и $R_X + S_Z$ ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Исходно калий и натрий плазмы у всех пациентов были в пределах нормальных величин и достоверно не менялись в процессе лечения (таблица 1).

При исследовании параметров РААС до начала лечения обнаружено, что у большинства больных имела место супрессия АРП, тогда как КАП, за одним исключением, была в пределах нормальных величин с адекватной реакцией на физическую нагрузку (ФН) ходьбой. На фоне лечения КАП в условиях покоя имела тенденцию к снижению и адекватно возрастала под влиянием ФН, тогда как АРП достоверно возросла, оставаясь в пределах нормы (таблица 1).



Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с исходными значениями;

** - $p < 0,01$ в сравнении с исходными значениями.

Рис. 1 Показатели суточного профиля АД на фоне терапии препаратом Тарка.

Исследование МАУ позволило выявить достоверное снижение этого показателя на фоне проведенной терапии с $27,6 \pm 23,9$ мг/сут. до $17,2 \pm 14,5$ мг/сут. ($p < 0,05$). Установлена достоверная обратная корреляционная зависимость между степенью снижения САД в дневное время и исходной величиной МАУ ($r = -0,66$; $p < 0,001$).

Проведен также анализ эффективности проводимой терапии в зависимости от этиологии АГ: у 9 больных был установлен диагноз гипертонической болезни (ГБ) — группа I, а у остальных 7 — группа II, данные анамнеза, мочевой синдром, ультразвуковое исследование (УЗИ) и скintiграфия почек свидетельствовали о хроническом пиелонефрите вне фазы обострения, азотовыделительная функция почек у этих пациентов была в пределах нормы; АГ в этих случаях расценивалась как вторичная — симптоматическая АГ на фоне хронического пиелонефрита.

До лечения обе группы достоверно не различались по возрасту, длительности анамнеза АГ, уровню АД по данным ручного измерения, который составил $152 \pm 8,5/98 \pm 4,1$ мм рт.ст. в группе I и $161 \pm 7,8/103 \pm 7,0$ мм рт.ст. в группе II. Однако показатели СМАД свидетельствовали о достоверно более высоком уровне среднесуточного ДАД, а также ИВ САД и ДАД в дневное время у больных с вторичной АГ по сравнению с группой ГБ (таблица 2).

На фоне терапии препаратом Тарка, по данным ручного измерения, целевой уровень САД был достигнут у всех больных ГБ (группа I) и у 7 из 8 больных с симптоматической АГ (группа II), а по ДАД — у 7 из 8 больных в группе I и у 3

Таблица 2

Показатели ИВ САД и ДАД до и после лечения препаратом Тарка у больных ГБ и симптоматической АГ

Показатели	исходно		8 недель терапии	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
ИВСАД (день), %	22±12,4	42±16,2*	7±5,0	17±15,8
ИВДАД (день), %	23±16,6	58±16,3**	10±8,8	20±8,8*
ИВСАД (ночь), %	38±35,8	42±32,6	19±19,0	17±12,8
ИВДАД (ночь), %	28±34,8	47±36,6	9±11,0	7±8,4

Примечание: * - $p < 0,05$ достоверность различий между группами; ** - $p < 0,01$ достоверность различий между группами.

из 8 пациентов в группе II. Степень снижения АД в группе I составила $22 \pm 10/16 \pm 4,7$ мм рт.ст., а в группе II – $27 \pm 8/17 \pm 8$ мм рт.ст., различия между группами статистически недостоверные. Величина АД после лечения составила $130 \pm 6,2/82 \pm 5,3$ мм рт.ст. в группе I и $134 \pm 5,6/86 \pm 4,9$ мм рт.ст. в группе II.

Показатели МАУ проанализированы в динамике у 7 больных из группы I и у 7 больных из группы II. Исходно МАУ имела место у 3 из 7 больных в группе II и снизилась у 2 из них, но не до нормальных показателей. В группе больных ГБ только у 1 больного отмечалось незначительное повышение этого показателя, после лечения у всех больных в этой группе МАУ отсутствовала.

При сопоставлении параметров СМАД в динамике степень снижения АД за 24 часа, за дневные и ночные часы достоверно между группами также не различалась. При анализе показателей ИВ обнаружено достоверно более выраженное снижение ИВ ДАД в дневные часы во II группе больных.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что терапия фиксированной комбинацией трандолаприла и верапамила SR в форме препарата Тарка к концу 8 недели лечения больных мягкой и умеренной АГ эффективно снижает среднесуточные показатели САД и ДАД, существенно улучшает ИВ – процент времени, когда АД выходило за пределы нормы в дневные и ночные часы, нормализует суточный ритм АД.

Особого внимания заслуживают полученные результаты по анализу ВарАД. ВарАД рассматривают как предиктор ПОМ [8], повышенная Вар САД в ночные часы ассоциируется с достоверным увеличением частоты смертельных исходов [9], а также считается фактором риска (ФР) развития нарушения мозгового кровообращения (НМК) [10]. При оценке по-

ражения миокарда у больных АГ обычно анализируются показатели ЭКГ в 12 стандартных отведениях или данные эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящем исследовании, помимо указанных критериев (Соколова-Лайона, корнельский показатель), были проанализированы параметры ортогональной ЭКГ, которые, по сравнению с упомянутыми выше, считаются более чувствительными критериями ГЛЖ [11].

Согласно результатам исследования исходно наблюдалась достоверная корреляционная связь между Вар ДАД в ночное время и показателем Соколова-Лайона. После 8-недельной терапии препаратом Тарка отмечены достоверные прямые корреляционные связи между степенью изменения в динамике ИВ САД в дневное время и IADI ($r=0,7$; $p < 0,05$), а также степенью изменения в динамике Вар САД в ночное время и суммарным показателем $R_x + S_z$ ($r=0,7$; $p < 0,05$). Подобный анализ с оценкой показателей ортогональной ЭКГ до настоящего времени не проводился и является перспективным в определении прогноза заболевания.

В исследовании изучено влияние проведенной терапии на функциональное состояние РААС. Как известно, рациональный подход к медикаментозному лечению АГ направлен на подавление активности этой системы. Терапия ИАПФ может способствовать повышению АРП, тогда как секреция альдостерона существенно не изменяется или несколько снижается. Лечение верапамилом также может стимулировать АРП, влияние на возрастание секреции альдостерона выражено незначительно и не ведет к развитию вторичного альдостеронизма [12,13].

При оценке функционального состояния РААС исходно, до лечения на фоне стимулирующего воздействия теста ФН часовой ходьбы установлено, что у большинства пациентов (64%) имела место низкорениновая АГ, тогда как на фоне лечения прослеживалась положительная динамика: менее выраженная супрес-

сия АРП и формирование норморениновой АГ у 78,4% больных. Таким образом, число больных с супрессией АРП сократилось в 2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии препарата Тарка на профиль РААС у больных с низкорениновой формой АГ.

В задачи настоящей работы входила оценка в динамике величин МАУ на фоне проводимой терапии. Установлено, что МАУ повышает не только риск возникновения поражений почек, но и возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что наблюдается даже при отсутствии других ФР [14,15]. Значимость МАУ как маркера ССО определяется тем, что при АГ, не связанной с сахарным диабетом (СД), она всегда отражает выраженность системной эндотелиальной дисфункции и считается одним из основных показателей кардиоренальных взаимосвязей [16]. Наиболее успешный контроль уровня МАУ достигается на фоне лечения препаратами, устраняющими неблагоприятные почечные эффекты РАС. В исследованиях, основанных на применении комбинированной терапии трандолаприлом/верапамилем SR, установлено корректирующие влияния данной комбинации на величину МАУ [4].

В исследовании на фоне 8-недельной терапии препаратом Тарка наблюдалось достоверное снижение величин МАУ, что является дополнительным доводом в пользу нефропротективной эффективности данного препарата.

Установлена обратная зависимость между степенью снижения САД в дневное время и исходной величиной МАУ. Это наблюдение представляет несомненный практический интерес, однако требует уточнения на большем количестве пациентов.

При оценке эффективности применения препарата Тарка при АГ лечение проводилось не только у пациентов с ГБ, но и у больных симптоматической АГ на фоне хронического

пиелонефрита. Следует отметить, что степень снижения АД достоверно не различалась в зависимости от этиологии АГ. Примечательно, что в группе больных с симптоматической АГ по сравнению с группой ГБ, отмечено даже достоверно более выраженное снижение ИВ ДАД в дневные часы. Немногочисленные исследования по применению верапамила SR у больных АГ при паренхиматозных заболеваниях почек свидетельствуют о благоприятном влиянии препарата на АД [17]. Тем более обоснована комбинация верапамила с ИАПФ трандолаприлом с учетом его нефропротективной эффективности. В клинических исследованиях показано, что комбинация ИАПФ трандолаприла с недигидропиридиновым АК верапамилем снижает не только АД, но и протеинурию в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности [18].

В исследовании МАУ чаще наблюдалась у больных с симптоматической АГ, чем при ГБ. На фоне проведенной терапии отмечена положительная динамика МАУ в обеих группах больных АГ, что подтверждает способность препарата Тарка обеспечивать нефропротекцию.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют об эффективности контроля АД на фоне приема препарата Тарка у больных мягкой и умеренной АГ. Антигипертензивный эффект препарата был в равной мере выражен не только у больных ГБ, но и при симптоматической АГ у пациентов с хроническим пиелонефритом. Отмечено достоверное снижение величин МАУ на фоне проводимой 8-недельной терапии, что свидетельствует о нефропротективной эффективности комбинации трандолаприла и верапамила SR.

Терапия препаратом Тарка оказывает благоприятное влияние на профиль РААС, особенно у больных с низкорениновой формой АГ, что обосновывает возможность назначения данного препарата разным категориям больных АГ.

Литература

1. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil CP-Trandolapril Study. *Hypertension* 2004; 44: 637-42.
2. Messerli F, Frishman WH, Elliot WJ. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. *Trandolapril Study Group. Am J Hypertens* 1998; 11(3 Pt 1): 322-7.
3. Karlberg BE, Andrup M, Oden A. Efficacy and safety of a new long-acting drug combination, trandolapril/verapamil as compared to monotherapy in primary hypertension. *Swedish TARKA trialists. Blood Press* 2000; 9(2-3): 140-5.
4. Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849-56.
5. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2004; 351: 1941-51.
6. The PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens* 2002; 20: 729-37.
7. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М. и др. Новые подходы к диагностике гипертрофии левого желудочка методом дипольной электрокардиографии. *Тер архив* 2005; 4: 8-10.
8. Flattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11(10): 1133-7.
9. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertens* 2000; 36: 901-6.
10. Pringle E, Phillips C, Thijs L, et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2251-7.
11. Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертонией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной электрокардиографии. *Кардиоваск тер профил* 2006; 2: 15-9.
12. Buckley JW, Hedner T, Masotto C, et al. Comparative effects of verapamil and volume overload on atrial natriuretic factors and the renin-angiotensin aldosterone-vasopressin system. *J Clin Pharmacol* 1992; 32(12): 1120-7.
13. Zacharieva S, Koev D, Matrozov P, et al. Effects of verapamil on renin-angiotensin-aldosterone system, urinary 6-keto prostaglandin F1 alpha and aldosterone response to metoclopramide in normal man. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1989; 15(4): 31-6.
14. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325-33.
15. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445-59.
16. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн РАМН* 2003; 11: 50-5.
17. Eiskjaer H, Pedersen EB, Rasmussen LM, Jespersen B. Verapamil sustained-release in renal parenchymal hypertension: effect on blood pressure, kidney function, angiotensin II, aldosterone, arginine vasopressin, atrial natriuretic peptide and lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl 4): S17-22.
18. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54(4): 1283-9.

Поступила 26/01-2007