

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛИЗИНОПРИЛА И ДИУРЕТИКА ГИДРОХЛОРТИАЗИДА

Е.А. Рябихин*, М.Е. Можейко

Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн.
150014 Ярославль, ул. Угличская, 40

Органопротективные эффекты фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и диуретика гидрохлортиазида

Е.А. Рябихин*, М.Е. Можейко Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн.
150014 Ярославль, ул. Угличская, 40

Цель. Изучить влияние комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид - Листрил® Плюс (Dr. Reddy's laboratories), на артериальное давление (АД), морфо-функциональные параметры левого желудочка, эластические свойства магистральных артерий и качество жизни у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Препарат в течение 12 нед получали 30 больных АГ 1–3-й степени (возраст $70,5 \pm 2,0$ лет, длительность АГ $14,8 \pm 1,8$ лет).

Результаты. Через 12 нед лечения отмечено снижение офисного АД с $161,8 \pm 18,6/93,9 \pm 8,9$ мм рт.ст. до $137,3 \pm 12,2/84,1 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). Наблюдалась тенденция к обратному развитию гипертрофии левого желудочка и улучшению эластических свойств сосудов, нейтральность в отношении углеводного и липидного обмена.

Заключение. Листрил® Плюс эффективный комбинированный антигипертензивный препарат, снижающий риск сосудистых катастроф и осложнений АГ у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, гидрохлортиазид, комбинированная терапия.

РФК 2009;(6):25–28

Organoprotective effects of the fixed combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and diuretic hydrochlorothiazide

E.A. Ryabikhin*, M.E. Mozheiko
Yaroslavl Regional Hospital of War Veterans. Uglichskaya ul. 40, Yaroslavl, 150014 Russia

Aim. To study effects of fixed drug combination of lisinopril and hydrochlorothiazide – Listril® Plus (Dr. Reddy's laboratories), on blood pressure (BP), morphofunctional indexes of left ventricle, elastic features of the main arteries and quality of life in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 30 patients with HT of 1-3 degree (aged $70,5 \pm 2$, y.o., HT duration $14,8 \pm 1,8$ years) received the drug within 12 weeks.

Results. Office BP reduced from $161,8 \pm 18,6/93,9 \pm 8,9$ mm Hg to $137,3 \pm 12,2/84,1 \pm 6,5$ mm Hg ($p < 0,05$) after 12 weeks of treatment. The tendency to regression of left ventricle hypertrophy, arterial elasticity improvement and neutral effect on carbohydrate and lipid metabolism was also observed.

Conclusion. Listril® Plus is effective combined antihypertensive drug which reduces risk of vascular catastrophes and HT complications in patients of high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother Cardiol 2009;(6):25–28

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ryabiev@yandex.ru

Для уменьшения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности необходима длительная терапия артериальной гипертензии (АГ). Однако, несмотря на множество эффективных антигипертензивных препаратов, лечение АГ по ряду причин является очень сложной проблемой [1–4].

Основными средствами для лечения АГ являются пять классов антигипертензивных препаратов: тиазидные (или тиазидоподобные) диуретики; бета-адреноблокаторы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); антагонисты кальция (АК); блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов (БРА) [1, 4, 5–8].

Врач может использовать три пути для достижения целевых цифр АД. Он может увеличить дозу антигипертензивного препарата, заменить один препарат на другой или применить комбинацию препаратов. При-

менение одного препарата в качестве начальной терапии может быть эффективным у ограниченного числа пациентов с небольшим повышением АД и низким или средним риском. Монотерапия основывается на поиске оптимального для больного препарата и требует от врача кропотливого поиска необходимого антигипертензивного препарата с частой сменой лекарств и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и ведет к снижению приверженности пациентов лечению [1].

Назначение низкодозовых комбинаций двух препаратов способствует более эффективной терапии АГ и повышает приверженность пациентов лечению. Это подтверждается результатами международных исследований ASCOT-BPLA, HOT, ALLHAT, IDNT, MDRD, в которых показано, что в большинстве случаев целевой уровень АД может достигаться и поддерживаться

только при использовании комбинированной терапии [8-13].

Комбинированная терапия имеет много преимуществ. Необходимо отметить усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ, уменьшение побочных эффектов как за счет низких доз, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [1-3, 9, 10].

Известно, что улучшение эластичности артерий ассоциируется с лучшим прогнозом для жизни пациентов с АГ [1, 14].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2008) [1] и консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов по артериальной жесткости (2006) [15], в качестве основного метода выявления повышенной ригидности магистральных артерий рекомендован метод измерения скорости пульсовой волны в аорте. В эпидемиологических исследованиях, продемонстрировавших прогностическую ценность аортальной жесткости для сердечно-сосудистых событий, использовался именно этот показатель [6, 8, 14].

В наши дни появляется множество препаратов, включающих рациональные низкодозовые комбинации. Одна из них содержит лизиноприл в дозе 5 мг и гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг (Листрил® Плюс, Dr. Reddy's laboratories). Для уточнения влияния данной комбинации на органы мишени при АГ было проведено данное исследование.

Цель исследования — изучение влияния комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид на показатели офисного АД, гипертрофию левого желудочка, эластические свойства магистральных артерий и качество жизни больных АГ.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов (18 женщин и 12 мужчин), страдающих АГ. Критериями включения были возраст старше 18 лет с исходным уровнем офисного систолического АД (САД) более 140 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) более 90 мм рт.ст. на фоне гипотензивной терапии или без нее. Согласно критериям Национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [1], больные были отнесены к группе высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений: имели более трех факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, выявленные поражения органов мишеней или ассоциированные клинические состояния. Обязательным условием являлось отсутствие регулярной терапии ИАПФ и диуретиками в течение, как минимум, 4-х недель до включения в исследование, а также получение

информированного согласия.

Возраст пациентов составил $70,5 \pm 2,0$ года. Пациенты, включенные в исследование, имели 1-3-ю степень АГ, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ третьего пересмотра [1]. Средняя продолжительность заболевания составила $14,8 \pm 1,8$ года. Индекс массы тела у пациентов исследуемой группы составил $29,0 \pm 0,8$ кг/м².

Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, с пороками сердца, обострениями ИБС, перенесшие в течение ближайших 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, с почечной, печеночной, легочной, тяжелой сердечной (III-IV функциональные классы) недостаточностью, сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и обострения, с подагрой, гиперкалиемией, стенозом почечных артерий, известной непереносимостью и АПФ в анамнезе. Для женщин критериями исключения были беременность и лактация. Титрование и увеличение дозы проводилось при необходимости на 2-й и 4-й неделе исследования до достижения целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.). На 4-й неделе у лиц, получающих 2 таблетки Листрила® Плюс (лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг) добавлялись препараты других групп. Завершили исследование на фоне приема лизиноприла 5 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг – 78,6% пациентов; лизиноприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг – 21,4% исследуемых.

Общеклиническое исследование включало сбор анамнеза, общий осмотр, общий анализ крови и мочи, анализ крови на сахар, биохимический анализ крови с определением общего холестерина и фракций, креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, электрокардиографии. Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартной методике с определением массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле Devereux [16] и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ, м²). Критериями гипертрофии левого желудочка считали индекс массы миокарда более 110 г/м² для женщин и более 125 г/м² для мужчин [1]. Диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась при исследовании трансмитрального кровотока (ТМК) в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции [17].

Жесткость артерий исследовалась методом сфигмографии на артериографе TensioClinic (Венгрия). Исследование проводилось исходно и через 12 недель терапии.

Прибор Tensio Clinic TL1 и программное обеспечение TensioMed применяли для измерения АД (осциллометрическим методом), а также для анализа формы

и величины параметров пульсовой волны.

Работа артериографа TensioClinic основана на возможности математической обработки записей осциллограмм АД, в результате которых могут быть получены скорость распространения пульсовой волны (Pulse Wave Velocity, PWV) и индекс аугментации на плечевой артерии (Aix) и аорте (Aix80). В артериографе реализован метод, не требующий регистрации ЭКГ, основанный на идентификации в записи сфигмограммы, отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны. Длина пути отраженной волны отличается от длины пути прямой на удвоенную длину аорты (за длину аорты принимается расстояние между югулярной выемкой и симфизом). За время распространения пульсовой волны принимают время запаздывания отраженной волны. Индекс отражения (прироста, индекс аугментации, Augmentation index, Aix, %) характеризует соотношение амплитуды прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. Определяется соотношением: $Aix = ((B - A) / \text{ПАД}) \times 100\%$, где А и В — амплитуды, соответственно, прямой и отраженной составляющих, ПАД — пульсовое артериальное давление. В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, индекс аугментации — отрицательный. В случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, величина Aix становится положительной.

Оценка качества жизни проводилась по Миннесотскому опроснику [лучшее качество жизни — 0 баллов, худшее — 105 баллов].

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ BIOSTAT. Полученные данные представлены в виде среднего (М) ± стандартного отклонения (SD). Анализ связи двух признаков проводился методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения статистической значимости различий использовали критерий t Стьюдента. Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 28 пациентов (17 женщин и 11 мужчин). Одна пациентка была выведена из исследования в связи с появлением сухого кашля. Второй пациент выбыл из исследования в связи с плохой приверженностью к лечению и нарушением протокола.

Исходно средние значения САД и ДАД составили, соответственно, $161,8 \pm 18,6$ мм рт.ст. и $93,9 \pm 8,9$ мм рт.ст., а через 12 недель лечения — $137,3 \pm 12,2$ мм рт.ст. ($p < 0,05$) и $84,1 \pm 6,5$ мм рт.ст. ($p < 0,05$). У 6 пациентов с 3-й степенью АГ проведения артериографии было нецелесообразно в связи с выраженным влиянием высокого АД на СРПВ. Поэтому в заключительный статистический анализ вошли 22 пациента, которым ар-

териография была проведена.

На фоне лечения наблюдалось статистически значимое снижение САД, ДАД, пульсового артериального давления (ПАД), скорости распространения пульсовой волны (PWV) и индекса аугментации на аорте (Aix80 (%)) ($p < 0,05$) (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о высокой антигипертензивной и органопротективной эффективности Листрила® Плюс.

По данным ЭхоКГ, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) исходно составил $119,6 \pm 2,4$ г/м², гипертрофию левого желудочка имели 70,7% пациентов. За 12 недель лечения статистически значимых изменений ИММЛЖ не произошло (на последнем визите $117,9 \pm 2,7$ г/м²). Отмечены позитивные изменения трансмитральных потоков. Пик Е увеличился на 6,8% ($p < 0,05$), соотношение Е/А увеличилось на 9,6%, уменьшился интервал IVRT на 11,2% ($p < 0,05$). Из 28 пациентов, закончивших исследование, у 7 (25%) отмечалась нормализация диастолической функции.

Биохимические показатели крови за время терапии значимо не изменялись. Подтвердилась нейтральность действия Листрила® Плюс в отношении липидного, углеводного обменов и электролитов крови.

Улучшилось качество жизни и удовлетворенность лечением к концу наблюдения — на 47,1% (табл. 2).

Для оценки влияния уровня АД на эластические свойства магистральных артерий был проведен корреляционный анализ (по методу Спирмена) между параметрами офисного измерения АД и показателями эластичности аорты — выявлена умеренная положительная связь между САД и СРПВ в аорте ($R = 0,54$;

Таблица 1. АД, СРПВ и индекс аугментации (М±SD) исходно и через 12 недель лечения

Показатель	Исходные данные (n=22)	Через 12 недель (n=22)
САД (мм рт.ст.)	$153,1 \pm 4,2$	$130,7 \pm 4,5^*$
ДАД (мм рт.ст.)	$90,5 \pm 4,2$	$81,5 \pm 3,9^*$
АД ср. (мм рт.ст.)	$111,5 \pm 2,7$	$97,9 \pm 2,3^*$
ПАД (мм рт.ст.)	$62,6 \pm 2,8$	$49,2 \pm 2,7^*$
ЧСС (в мин)	$67,6 \pm 1,9$	$68,2 \pm 2,0$
PWV (м/с)	$10,8 \pm 0,3$	$9,9 \pm 0,2^*$
Aix80 (%)	$23,3 \pm 3,2$	$15,1 \pm 1,9^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Таблица 2. Показатели качества жизни у пациентов на фоне приема Листрила плюс

Показатель	Исходно	Через 4 недели	Через 12 недель
Суммарный индекс по Миннесотскому опроснику качества жизни	$58,9 \pm 8,1$	$57,1 \pm 7,9$	$31,2 \pm 8,2^*$

* $p < 0,05$ — различия значимы по сравнению с исходными данными

$p=0,036$).

Была выявлена умеренная положительная корреляция между ИММЛЖ и СРПВ в аорте ($R=0,40$; $p=0,04$).

Необходимо отметить, что полученные результаты согласуются с данными, опубликованными в других исследованиях по лечению АГ с помощью фиксированных комбинаций препаратов [11–13]. С.В. Недогода и соавторы [4] отметили эффективность фиксированных комбинаций в уменьшении СРПВ. Нолипрел-форте, тарка, капозид, ко-ренитек при долгосрочной терапии снижали СРПВ, соответственно, на 28,7%, 32,6%, 13,5%, 17,8% [4]. В проведенном исследовании комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом Листрил® Плюс привела к уменьшению СРПВ на 9,4% в течение 12 недель терапии. Для определения долгосрочного влияния данной терапии на СРПВ требуется проведение исследования не менее 1 года.

Заключение

Таким образом, комбинированный препарат Листрил® Плюс является высокоэффективным антигипертензивным средством, которое соединяет в себе многие достоинства, присущие его отдельным компонентам — лизиноприлу и гидрохлортиазиду. Листрил® Плюс вызывает значимое снижение САД и ДАД при отсутствии нарастания ЧСС, а следовательно, и признаков увеличения симпатической активности. При терапии Листрилом® Плюс отмечено статистически значимое уменьшение СРПВ в аорте, что свидетельствует об улучшении эластичности крупных артерий.

Препарат не влияет на липидный и углеводный обмен, положительно сказывается на качестве жизни. Листрил® Плюс характеризуется хорошей переносимостью и прост для применения.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 приложение):3–32.
2. Зимин Ю.В. Современные представления о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии. Кардиология 1996;(9):83–9.
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва. 2004.
4. Недогода С.В., Эластичность крупных сосудов – новая мишень фармакотерапии. Волгоград, 2007.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. Справочник для практикующих врачей. М., 2002.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Клиническая фармакология и терапия 2000;(3):5–30.
7. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium Medicum 2004;(2):18–23.
8. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:2413–46.
9. Крюков Н.Н., Крачковский М.А. Комбинированные антигипертензивные препараты: преимущества и недостатки. Кардиология 1999;(2):92–6.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология. 1997;(2):84–9.
11. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Савченко М.В. Подходят ли комбинированные антигипертензивные препараты для начальной терапии гипертонической болезни? Кардиология 2001;(6):80–7.
12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления. Consilium Medicum 2007;9(5):5–10.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755–62.
14. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: плацдарм и мишень артериальной гипертензии. Болезни сердца и сосудов 2006;(4):10–3.
15. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. 2006;27:2588–605.
16. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. Circulation 1977;55:613–8.
17. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426–40.