

С.В. Шешунова, А.А. Павлов, С.Е. Скрипин

## ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ТИАЗИДОВОГО ДИУРЕТИКА С $\alpha$ АПФ И КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НОЛИПРЕЛ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

*Новокуйбышевская центральная городская  
больница*

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее распространенных и актуальных заболеваний человека [2].

Около 35% россиян имеют АГ. Повышение показателей артериального давления (АД) начинается уже с 20-летнего возраста. Резкое увеличение вероятности появления АГ приходится на очень узкий возрастной диапазон 32–35 лет, затем наблюдается крутой линейный рост до 55–60 лет с небольшим снижением скорости этого роста после 60 лет. Таким образом, можно выделить три возрастных диапазона, для которых характерны особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и метаболического статуса больных [3].

Комбинация факторов риска, влияющих на манифестацию АГ, и связанных с нею патологических изменений в организме (поражения органов мишеней, метаболических нарушений, ассоциированных клинических состояний) в различных возрастных диапазонах имеет разный характер. АГ у пациентов моложе 35 лет достоверно ассоциирована со всеми компонентами метаболического синдрома (абдоминальным ожирением, базальной гиперинсулинемией, повышенным индексом инсулинорезистентности, гипертриглицеридемией, снижением уровня холестерина на липопротеидов высокой плотности), поражением крупных сосудов и сердца (гипертрофией миокарда левого желудочка, диастолической дисфункцией левого желудочка). В средней подгруппе (35–55 лет) повышенное давление тоже достоверно связано со всеми компонентами метаболического синдрома, но в отличие от младшей подгруппы присутствует отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность. В возрасте старше 55 лет также присутствует весь комплекс метаболического синдрома, но при этом гипергликемия меньше, чем в средней подгруппе, а абдоминальное ожирение чаще, чем в младшей. Значительно реже в этом возрасте выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка по сравнению с другими возрастными группами [8]. Во всех возрастных диапазонах липидные нарушения и поражения сосудов примерно в равной степени связаны с артериальной гипертензией [1–3, 8].

Механизм регуляции АД можно разделить на две группы: систему быстрого реагирования и длительно действующую систему. К первой группе относятся системы барорецепторов, ишемической реакции ЦНС, хеморецепторов, стрессовой релаксации и смещение жидкости в капиллярах, а также в качестве промежуточной группы ренин-ангиотен-

зинная система. В группу длительного реагирования включены система управления давлением через почечный кровоток или Na-объемзависимая и система альдостерона, которая носит вторичный характер и является следствием повышения активности ренин-ангиотензинового механизма [1, 5, 6]. К закреплению хронической гипертензии имеют отношение только длительно действующие системы [2].

Образующийся в клетках ЮГА ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Он не обладает прессорной активностью, под воздействием превращающего фермента расщепляется до ангиотензина II. Вот он-то и является мощнейшим вазоконстриктором и стимулятором высвобождения альдостерона. Секреция ренина регулируется рецепторами почечных сосудов, реагирующих на изменение напряжения стенки, приносящих артериол, рецепторами macula densa чувствительных к концентрации NaCl дистальных канальцев, отрицательной обратной связью между концентрацией в крови ангиотензина и секрецией ренина, симпатической нервной системой. Возбуждение симпатических нервов вызывает освобождение ренина; ангиотензин II стимулирует симпатическую активность и увеличивает продукцию альдостерона, что ведет к задержке Na в организме, который повышает чувствительность гладких мышц сосудов к симпатической стимуляции. Возникает порочный круг. Гипертензия порождает гипертензию [1, 4].

Патогенетические механизмы АГ ведут к увеличению общего периферического сопротивления, а это в свою очередь обуславливает усиление работы сердца и нарастание мышечной массы левого желудочка. Гипертрофия миокарда левого желудочка – весьма частое осложнение АГ. Эхокардиографические признаки гипертрофии обнаруживаются у 30% пациентов с АГ и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [1, 3, 10].

Гипертрофия миокарда отражает способность сердечной мышцы приспосабливаться к гемодинамической перегрузке. Любое стабильное повышение нагрузки на сердце (физиологический стимул или патологический процесс) обязательно приведет к увеличению мышечной массы. В ответ на гемодинамическую перегрузку в сердце включается множество пересекающихся и взаимовлияющих ростовых факторов и сигнальных путей. И все они приводят к гипертрофии миокарда.

На начальной стадии АГ гипертрофический процесс носит адаптивный характер, так как имеет место дисбаланс между гемодинамической нагрузкой и сократительной работой сердца. По мере утолщения миокарда это несоответствие исчезает и наступает длительная фаза компенсаторной гипертрофии. В этот период в миокарде наблюдаются диастолическая дисфункция, снижение скорости сокращения мышечных волокон, снижение коронарного резерва [1, 3, 10]. Все эти процессы приводят к ухудшению нагнетания крови в систолу и снижению наполняемости кровью в диастолу, то есть к сердечной недостаточности. Тяжесть гипертрофии зависит от величины АД, чем оно выше, тем толще становится миокард, независимо от

того, насколько устойчивый характер носит повышение АД. Масса миокарда в большей степени зависит от повышения диастолического, чем от систолического АД [1, 3, 10].

Гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [5, 7, 10]. При данной патологии в два раза возрастает риск желудочковых нарушений сердечного ритма. Уменьшение массы левого желудочка ведет к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшению прогноза. В основе этого процесса улучшение систолической функции левого желудочка, уменьшение миокардиального фиброза, улучшение диастолической функции. Остановить процесс гипертрофии можно двумя способами: 1) нормализовать или понизить АД; 2) заблокировать рецепторы к ангиотензину II.

Предпочтительнее второй способ воздействия на гипертрофию и фиброз миокарда, в частности с помощью иАПФ, которые кроме воздействия на ренин-ангиотензинную систему обладают еще одним уникальным эффектом. Они повышают уровень кининов (прежде всего брадикинина), способных оказывать самостоятельные антигипертрофический и антифибротический эффекты [1, 3, 10].

Известно, что при АГ имеет место дисфункция эндотелия. Основным регулятором функции эндотелия является оксид азота, о количестве которого

можно судить по уровню его метаболитов (МОА) в крови. иАПФ увеличивают образование оксида азота, улучшая функцию эндотелия [4, 6, 10].

Один из механизмов регуляции АД – это Na-объемзависимая система и система альдостерона. Поэтому у многих пациентов с АГ в условиях реальной клинической практики не удается достичь целевого АД без применения диуретиков. Основными представителями этой группы препаратов являются тиазидовые диуретики [2, 7]. Но стремясь достичь выраженного антигипертензивного эффекта, нельзя забывать об их побочных метаболических действиях (гипокалиемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипергликемия) [9].

С суточной дозы гидрохлортиазида 50 мг антигипертензивный эффект возрастает незначительно, а частота побочных эффектов увеличивается существенно (табл. 1). И главный побочный эффект диуретиков – гипокалиемия [9]. Не менее 50% пациентов с АГ, принимающие тиазидные диуретики, имеют низкий (менее 3,5 ммоль/л) уровень калия в крови. Потеря калия в клетках поджелудочной железы ведет к нарушению секреции инсулина и гипергликемии. Риск развития гипергликемии наиболее высок у лиц старше 40 лет. Чем больше выводится калия, тем больше его диабетогенный эффект. А калийвыводящий эффект носит исключительно дозозависимый характер.

Таблица 1

#### Зависимость калийвыводящего эффекта гидрохлортиазида от его дозы

ДОЗА ГИДРОХЛОРТИАЗИДА	СНИЖЕНИЕ КАЛИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ
50–100 мг/сутки	На 0,5–0,8 ммоль/л
25 мг/сутки	На 0,3–0,4 ммоль/л
12,5 мг/сутки	Незначительно

Опасность развития сахарного диабета при длительном применении тиазидных диуретиков минимальна при их дозе не выше 25 мг/сутки [11].

С одной стороны, трудно обойтись без диуретиков при лечении АГ, с другой хотелось бы избежать негативных последствий их применения. Одним из диуретиков, удовлетворяющим оба эти требования, является индапамид. Он обладает незначительной диуретической активностью, но выраженным антигипертензивным свойством, связанным с его вазодилатирующим действием. Этот препарат обладает минимальным калийвыводящим эффектом, то есть не оказывает диабетогенного действия и безопасен у пациентов с высоким риском развития сахарного диабета и страдающих им.

Традиционный подход к терапии больных с АГ заключается в первоначальном назначении монотерапии антигипертензивным препаратом выбора с титрацией дозы до максимально эффективной (рис. 1), затем добавляется второй и третий препарат. Но монотерапия эффективна лишь у 50% больных и только при умеренном повышении АД. Несмотря на это комбинированную терапию получает незначительное число больных.

Клинические исследования показывают, что для

достижения целевых значений АД требуется назначение от 2,5 до 4 препаратов различных групп. Преимущества комбинированной терапии АГ перед монотерапией очевидны:

- она позволяет воздействовать на несколько механизмов развития АГ, что делает ее более эффективной;
- дает возможность использовать меньшие дозы назначаемых препаратов без ущерба для антигипертензивного действия;
- некоторые комбинации препаратов ослабляют или устраняют побочные эффекты отдельных компонентов.

Седьмой объединенный национальный комитет США по профилактике и лечению АГ в 2003 году рекомендовал назначать комбинированную терапию любому пациенту, у которого АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевые назначения [11].

Клиническое наблюдение проводилось в ММУ НЦГБ за 33 больными в возрасте 42–70 лет с АГ в сочетании с сахарным диабетом, ИБС, сердечно-сосудистой недостаточностью, дислипидемией в течение 9 месяцев в амбулаторных и стационарных условиях. Больные были разделены на две группы (табл. 2).

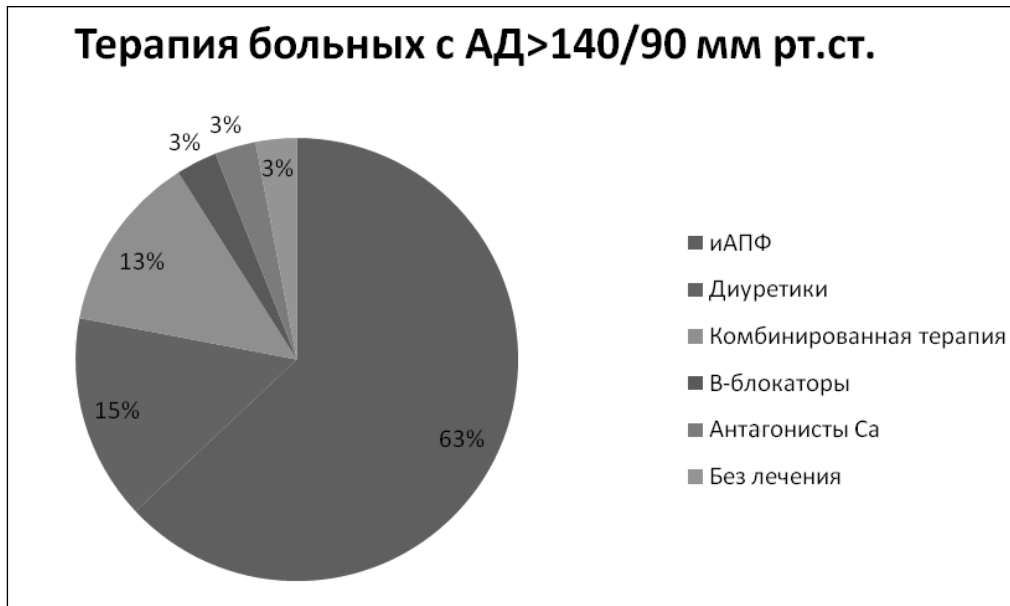


Рис. 1. Структура антигипертензивной терапии

Таблица 2

**Характеристика групп наблюдения**

Показатели (средние значения)	1 группа n=19	2 группа n=14
Средний возраст	54,8 лет	58,7 лет
АД	157,8 и 96,5 мм рт.ст.	164,3 и 101,8 мм рт.ст.
Дислипидемия (общ. холестерин) в среднем	5,31 ммоль/л	5,47 ммоль/л
Гликемия в среднем	5,82 ммоль/л	6,19 ммоль/л
ГЛЖ в % от числа б-х в гр ЭКГ / ЭХОКГ	63,2/26,3	71,4/57,1

Первую группу составили 19 больных с АД в среднем 158 и 96 мм рт. ст. в возрасте 42–68 лет. Из них 8 человек страдают сахарным диабетом (6 – легкой формой, 2 – средней степени выраженности), 7 больных имеют сердечно-сосудистую недостаточность, 14 – дислипидемию. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 12 больных этой группы по ЭКГ, а у 5 подтверждено ЭХОКГ.

Во вторую группу вошло 14 пациентов с АД в среднем 164 и 102 мм рт. ст., в возрасте 45–70 лет. Из них у 10 человек выявлена гипертрофия левого желудочка по ЭКГ (у 8 подтверждено ЭХОКГ) и сердечно-сосудистая недостаточность, 7 больных страдают сахарным диабетом, в том числе 1 – инсулинопотребным.

В 1-й группе всем больным были назначены тиазидовые диуретики (гипотиазид или гидрохлортиазид в начальной дозе по 12,5 мг 2 раза в сутки) и иАПФ (эналаприл в начальной дозе по 10 мг 2 раза в сутки, а также периодически короткими курсами энапН и энапНЛ в равноценной дозе). Пациенты 2-й группы получали комбинированный препарат нолипрел, содержащий фиксированные дозы иАПФ и тиазидоподобного диуретика (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) 1 раз в сутки.

Через 3 недели лечения (рис. 2) в обеих группах произошло снижение систолического АД в среднем

на 10–15 мм рт. ст., а диастолического АД на 5–10 мм рт.ст. Это потребовало увеличения доз антигипертензивных препаратов некоторым больным. В 1-й группе увеличили дозу эналаприла до 40 мг в сутки 14 пациентам (73% от общего числа в группе), во второй группе заменили нолипрел на нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) 8 больным (57% от общего числа в группе).

Через 8 недель наблюдения АД достоверно снизилось в обеих группах: в 1-й – на 15–20 мм рт. ст. систолическое и 10–12 мм рт. ст. диастолическое, во 2-й – систолическое на 20–25 мм рт.ст. и диастолическое на 10–15 мм рт. ст. При этом 3 больных из второй группы были переведены на двухкратный прием нолипрела форте с увеличением суточной дозы в два раза. В 1-й группе 12 больным, получавшим до 50 мг гипотиазида в сутки, для предупреждения гипокалиемии были назначены препараты калия. Одновременно все больные данной группы продолжали получать 40 мг эналаприла.

Пациентам обеих групп регулярно не реже 1 раза в месяц проводился контроль уровня глюкозы, холестерина, В-липопротеидов. Не было зафиксировано не одного случая ухудшения биохимических показателей крови по сравнению с исходными.

По результатам ЭХОКГ, проведенным через 6 месяцев после начала лечения и наблюдения, было

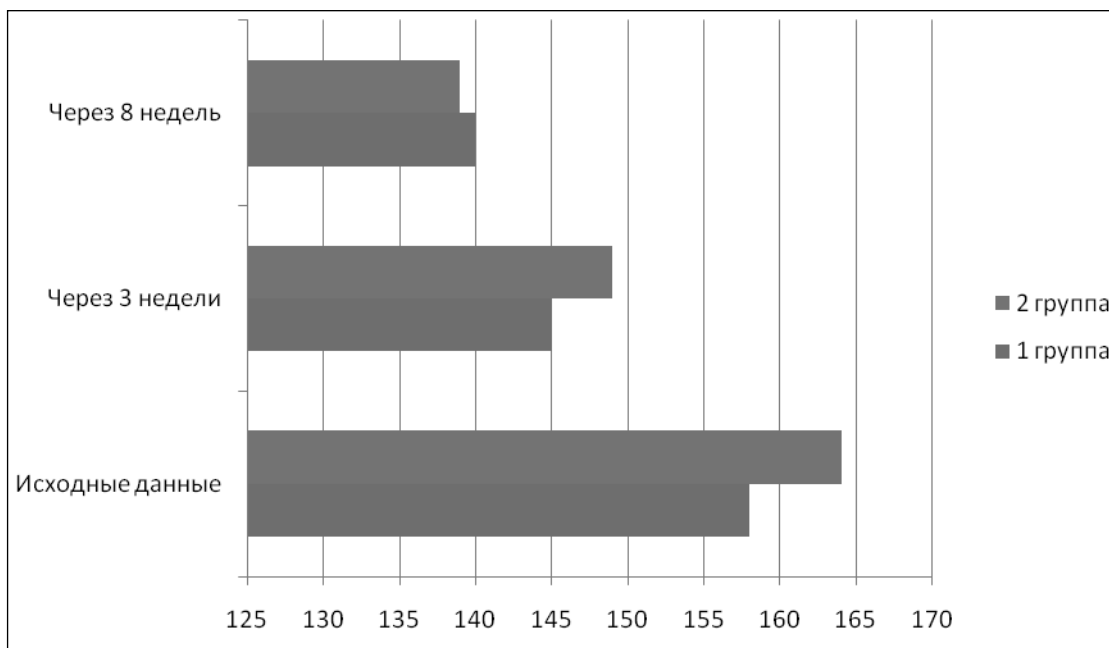


Рис. 2. Динамика АД в процессе лечения

достоверным уменьшение гипертрофии левого желудочка у 4 из 12 пациентов в 1-й группе (30% от об-

щего числа больных с ГЛЖ), у 6 человек из 8 во 2-й группе (75%) (рис. 3).

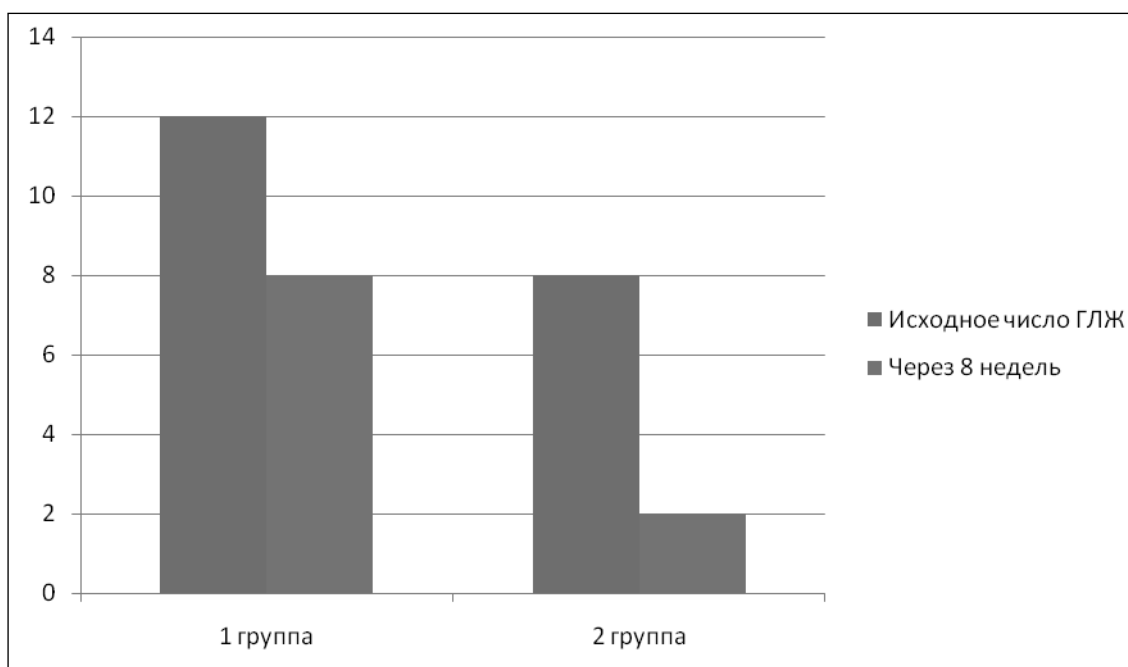


Рис. 3. Регрессия ГЛЖ в процессе терапии

При дальнейшем наблюдении пациентам 2-й группы не требовалась коррекция лечения. АД оставалось стабильным, не было «скачков» давления в течение суток, гипертонические кризы случались не более, чем у 15% больных и были редкие, непродолжительные с минимальной симптоматикой. Больным сахарным диабетом не требовалось увеличение дозы сахароснижающих препаратов.

В 1-й группе наблюдаемых больных постоянно требовалась коррекция доз антигипертензивных

препаратов. К 6 месяцам лечения доза эналаприла составила 40 мг в сутки, гипотиазида 50 мг в сутки. Всем пациентам были добавлены препараты калия. У больных данной группы гипертонические кризы были чаще, более продолжительные, с более выраженной симптоматикой.

У больных обеих групп за весь период лечения и наблюдения не было ни одного случая тяжелых сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов).

На основании проведенного наблюдения можно

сделать следующие выводы: назначение комбинированных антигипертензивных препаратов позволяет повысить комплаентность больных и эффективность терапии, тем самым существенно снизить частоту развития тяжелых инвалидизирующих осложнений, сохранить трудоспособность больных и увеличить продолжительность их жизни. Обе комбинации антигипертензивных препаратов являются достоверно эффективными при терапии пациентов с сочетанной патологией (АГ с сахарным диабетом, ИБС, сердечно-сосудистой недостаточностью, дислипидемией). Но предпочтительнее применение комбинированного препарата нолипрела форте (периндоприл + индапамид), который обеспечивает устойчивый антигипертензивный эффект в течение суток после однократного приема, обладает одинаково хорошей переносимостью у пациентов разных возрастных групп, достоверно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у всех больных артериальной гипертензией независимо от сопутствующих заболеваний. А это существенно улучшает качество жизни больного.

#### Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинникова А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. // Сердечная недостаточность. – 2008. – № 1. – С. 16–22.
2. Руководство по медицине «Диагностика и терапия»: Пер. с англ. / Под ред. Р. Бёркоу. – Т. 1. – М.: изд-во МИР, 1998. – 896 с.
3. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. // Кардиология. – 2009. – № 4. – С. 19–24.
4. Галявич А.С., Хамидуллина А.Р., Галявич Р.А. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия. // Кардиология. – 2009. – № 5. – С. 30–32.
5. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии. Диагностика и лечение внутренних болезней / Под ред. Ф.И. Комарова. – Т. 1. – М.: изд-во Медицина, 1991. – 688 с.
6. Карлов Ю.А. Эндотелий – новая мишень для действия ингибиторов АПФ. // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 77–79.
7. Лебедев П.А. Как мы лечим гипертоническую болезнь // Самарский медицинский журнал. – 2002. № 5–6. – С. 50–52.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик И.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возрастов: этиология, клиника, диагностика, лечение. // Клиническая медицина. – 1997. – № 12. – С. 8–14.
9. Недогода С.В. Тиазидные диуретики и проблема гипокалиемии: клинические последствия. // Сердце. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 190–194.
10. Преображенский А.В., Сидоренко Б.А., Алёхин М.И., Батырлиев Т.А. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Возможность обратного развития гипертрофии левого желудочка с помощью гипертензивных препаратов. // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 89–92.
11. Шестакова М.В. Комбинированная антигипертензивная терапия – принципиальный подход к лечению артериальной гипертензии при сахарном диабете // Сердце. – 2007. – Т. 6. – № 3. – С. 143–145.

#### SUMMARY

Sheshunova S.V., Pavlov A.A., Skripin S.E.

### COMBINATION THIAZIDE DIURETIC WITH IACE AND COMBINED MEDICATION NOLIPREL APPLICATION IN AN OUTPATIENT PRACTICE

Clinical efficacy of arterial hypertension associate with pancreatic diabetes combined pharmacotherapy has studied in the work. Had revealed that prolonged combination with fixed dose iACE and diuretic noliprel forte (perindopril + indapamide) is more effective then classic combination (enalapril + hypothiazid).