

КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КОРДИНОРМОМ И ВАЛЗОМ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Савина О.В.¹, Бурмистрова Л.Ф.¹, Рахматуллов Ф.К.¹, Сисина О.Н.²

¹ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия (440026, Пенза, ул. Красная, 40), e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

²ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России», Пенза, Россия (440060, Пенза, ул. Стасова, 8)

У 110 больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ) II–III степени, изучена кардио- и нефропротективная эффективность, а также переносимость комбинированной терапии кординорма и валз в течение 24 нед. Больным проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), доплер-ЭхоКГ. Для оценки функционального состояния почек применялось определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурии (МАУ). Выявлено, что комбинация кординорма и валза в различных суточных дозах позволяет достичь целевых уровней артериального давления (АД) в 86 % случаев, улучшает суточный профиль АД и уменьшает индекс массы миокарда левого желудочка (в среднем на 18,5 %; $p < 0,01$). Также показана выраженная нефропротективная эффективность терапии. Наиболее выражено уменьшалась микроальбуминурия и нормализовалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Комбинация кординорма и валза способствовала значительному снижению частоты побочных действий каждого компонента за счет уменьшения их доз. Таким образом, комбинация кординорма и валза обладает высокой кардио- и нефропротективной эффективностью, а также хорошей переносимостью, что позволяет рекомендовать ее для лечения больных АГ.

Ключевые слова: кординорм, валз, артериальная гипертензия, нефропротекция, микроальбуминурия, СКФ.

CARDIO- AND RENOPROTECTIVE EFFICIENCY OF COMBINED THERAPY BY CORDINORM AND VALZ WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Savina O.V.¹, Burmistrova L.F.¹, Rakhmatullov F.K.¹, Sisina O.N.²

¹Federal State Educational Institution of Higher Professional Education «Penza State University», Penza, Russia (440026, Penza, 40 Krasnaya str.), e-mail: pgu-vb2004@mail.ru

²State budget educational institution of additional professional education «Penza Institute of Postgraduate Medical of Russian Ministry of Health», Penza, Russia (440060, Penza, 8 Stasova str.).

In 110 patients with arterial hypertension (AH) II - III degree, studied cardiovascular and renal protection efficacy and tolerability of combination therapy Cordinorm and Valz for 24 weeks. Patients underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), Doppler echocardiography. To assess renal function, the determinations of glomerular filtration rate (GFR) and microalbuminuria (MAU) are used. Revealed that Cordinorm and Valz combination in various daily doses can achieve target levels of blood pressure (BP) in 86% of cases, improves circadian blood pressure and reduces the index of left ventricular mass (an average of 18,5%; $p < 0,01$). Also the expressed renoprotective efficacy of therapy is shown. The most pronounced decreases microalbuminuria and normalized glomerular filtration rate (GFR). Combination of Cordinorm and Valz contributed to a significant reduction in the frequency of side effects of each component by reducing their doses. Thus, Cordinorm and Valz combination has high cardio- and renoprotective efficacy and good tolerance that allows to recommend it for the treatment of hypertensive patients.

Keywords: Cordinorm, Valz, hypertension, renoprotection, microalbuminuria, GFR.

Проблема адекватного лечения больных АГ остается актуальной в течение длительного времени. В последние годы внимание при разработке оптимальных подходов к лечению АГ сосредоточено на снижении АД до целевого уровня и уменьшении риска развития осложнений [1]. Для достижения данной цели современная тактика антигипертензивной терапии предполагает применение комбинаций различных классов антигипертензивных препаратов. При обсуждении вопроса об органопротективном эффекте

антигипертензивной терапии в основном уделяется внимание поражению сердца в виде диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда левого желудочка [2, 3]. Способность препаратов оказывать нефропротективное действие рассматривается гораздо реже в связи с меньшим вкладом хронической почечной недостаточности в структуру смертности больных АГ. К сожалению, развитие нефроангиосклероза у больных АГ, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска и сопутствующих заболеваний, приводит к прогрессирующему снижению функции почек вплоть до терминальной хронической почечной недостаточности [4, 5].

Для оценки функционального состояния почек в клинической практике чаще всего применяется определение СКФ. В настоящее время для выявления нефропатии используется определение альбумина в моче. Экскреция альбумина от 20 до 300 мг/сут расценивается как микроальбуминурия. Известно, что блокаторы рецепторов ангиотензина II уменьшают выделение альбумина с мочой и улучшают СКФ, β -адреноблокатор подавляет активность симпатoadреналовой системы и тем самым тоже оказывают нефропротективный эффект [5]. При этом практически не встречается работ, посвященных кардио- и нефропротективному эффектам у больных АГ [6].

Целью нашего исследования явилась оценка кардио- и нефропротективной эффективности, а также переносимости комбинированной терапии кординормом и валзом у больных АГ.

Материал и методы

В открытое клиническое исследование после скринингового исследования и получения письменного согласия пациента на участие в исследовании было включено 110 больных (62 женщины и 48 мужчин) с эссенциальной АГ II–III стадии и II–III степени (по классификации ВНОК, 2009) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $53,6 \pm 2,2$ года). Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина» в отделении нефрологии. Из них у 84 (76,1 %) больных диагностировалась МАУ, у 29 больных (26,1 %) – снижение СКФ.

Критериями исключения из исследования явились перенесенный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт; хроническая сердечная недостаточность выше ПА стадии и II функционального класса (по классификации ОССН, 2003); беременность.

Все больные получали комбинированную терапию кординормом («Актавис», Исландия) и валзом («Актавис», Исландия). В I стадии исследования в течение 5 суток больные не получали препараты, влияющие на уровень АД (период «вымывания»). Затем (II стадия) больные были рандомизированы в 2 группы и в течение 2 нед. получали монотерапию кординормом в дозе 10 мг/сут (53 больных) и валзом 160 мг/сут (57 больных).

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности АГ, типам суточного профиля АД и уровню МАУ и СКФ. Препараты назначали с интервалом 12 часов. При монотерапии у всех больных АД было выше 150/95 мм рт.ст.

После монотерапии перекрестным методом к лечению добавляли 2-й препарат, т.е. проводили комбинированную терапию валзом и кординормом (3 стадия исследования). С учетом переносимости и эффективности лечения титровали дозу препаратов. В результате у 28 (25,6 %) больных была использована лечебная схема: кординормом (5 мг/сут) + валз (160 мг/сут в 2 приема); у 64 (58,1 %) больных: кординормом (10 мг/сут в 2 приема) + валз (80 мг/сут); 18 (16,3 %) больных: кординормом (5 мг/сут) + валз (80 мг/сут). Общая продолжительность комбинированной терапии составила 24 нед., обследование осуществлялось на 2 и 24-й неделях лечения. До лечения и через 4 и 24 нед. начала комбинированной терапии проводили СМАД, рассчитывали СКФ и определяли суточную протеинурию.

СМАД проводили с помощью прибора МнСДП-2 (Россия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД в дневное время составляли 30 мин. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД) за сутки, день и ночь; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД; индекс времени (ИВ) «нагрузки давлением»; средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД [6, 7]. По данным СМАД выявлены следующие типы суточного профиля АД: dipper 45,4 % у больных, non-dipper у 48,3 % и night-peaker у 6,3 %.

ЭхоКГ проводили на аппарате ALOKA 1700 SSD в стандартных позициях и определяли общепринятые показатели. По формуле R.Devereux и соавт. Вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ превышал у мужчин 134 г/м^2 и у женщин 110 г/м^2 . Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО, КСО) вычисляли по формуле L. Teicholz. Также определяли ударный и сердечный индексы (УИ, СИ), фракцию выброса (ФВ). Трансмитральный диастолический поток (ТМДП) изучали в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого и медленного кровенаполнения ЛЖ (V_e , V_a), их соотношение (V_e/V_a), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока (DT) в фазу быстрого кровенаполнения ЛЖ.

Нефропротективное действие данной комбинированной терапии оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемой по формуле Кокрофта – Гоулта [8]. У 76 больных исходно СКФ составила более 60 мл/мин, а у 34 больных – 60 мл/мин. Нами оценивалось наличие микроальбуминурии, которая наблюдалась у 88 больных.

Общая длительность терапии составила 24 нед., обследование осуществляли на 2, 4, 12 и 24-й неделях терапии. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта использовали динамику диастолического АД (ДАД): достижение уровня 90 мм рт. ст. и ниже – полный гипотензивный эффект; снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более, но не до 90 мм рт. ст. – частичный эффект [9, 10].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Excel, Statistica версия 6,0 для Windows. Достоверность различий при сравнении средних значений определяли по критерию t Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с использованием непараметрической корреляции Спирмена. Данные представлены в виде $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне комбинированной терапии валзом и кординормом полный гипотензивный эффект отмечался у 94 (85 %) больных и частичный эффект – у 16 (17,0 %). Выявлена положительная динамика суточных профилей АД: количество больных dipper увеличилось до 72,8 % за счет уменьшения количества типов non-dipper (27,2 %) и night-peaker (0 %).

Для оценки выраженности гипотензивного эффекта терапии учитывали динамику среднесуточных величин систолического АД (САД) и ДАД (САД_{ср} и ДАД_{ср}). При данной комбинированной терапии снижение САД_{ср} составило от 21 до 42 мм рт. ст. ($35,4 \pm 3,1$; $p < 0,001$), а ДАД_{ср} – от 9 до 25 мм рт. ст. ($17,2 \pm 2,4$; $p < 0,01$). При комбинированной терапии кординормом и валзом снижение САД было более выраженным, чем ДАД, что подтверждает высокую эффективность данных препаратов, особенно у больных изолированной систолической АГ. Об адекватности антигипертензивного эффекта терапии свидетельствует более выраженное уменьшение показателей нагрузки давлением, в частности, за сутки ИВ САД снизился в среднем в 2,27 раза ($p < 0,001$) и ИВ ДАД – в 2,09 раза ($p < 0,001$).

Динамика СНС АД под влиянием комбинированной терапии в зависимости от исходного типа суточного профиля АД была различной. Так, у больных с типом dipper СНС САД практически не изменялась, а у 6 больных даже увеличилась, что объясняется более выраженной гипотензивной реакцией в дневные часы. У 14 больных с типом non-dipper в результате терапии СНС САД увеличилась на 8–16 % ($14,6$ %; $p < 0,01$) и СНС ДАД – на 10–19 % ($15,3$ %; $p < 0,01$). У больных с типом non-dipper выраженность и продолжительность гипотензивного эффекта препаратов были более низкими. При этом ни у одного больного не наблюдались эпизоды нагрузки гипотонией. У 8 больных с типом non-dipper СНС АД существенно не изменилась.

Фармакодинамическим критерием продолжительности и стабильности гипотензивного действия препаратов является отношение конечного к пиковому снижению АД-индекс Т/Р, который в при данной терапии составил: у больных с типом dipper $7,8 \pm 5\%$ и с типом – non-dipper $69 \pm 4\%$.

Таблица 1

Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной терапии кординормом и валзом
($M \pm m$)

Показатель	Исходно	Комбинированная терапия	
		через 4 нед.	через 24 нед.
Среднесуточные:			
САД, мм рт. ст.	$170,5 \pm 3,2$	$135,1 \pm 3,0^{***}$	$133,8 \pm 4,1^{***}$
ДАД, мм рт. ст.	$105,5 \pm 2,7$	$88,3 \pm 2,5^{**}$	$87,0 \pm 2,4^{**}$
ИВ САД, %	$80,4 \pm 2,3$	$35,4 \pm 1,2^{***}$	$36,5 \pm 1,6^{***}$
ИВ ДАД, %	$85,1 \pm 2,9$	$40,8 \pm 1,7^{***}$	$37,4 \pm 1,5^{***}$
Среднедневные:			
САД, мм рт. ст.	$166,2 \pm 4,8$	$138,6 \pm 3,1^{***}$	$136,6 \pm 4,5^{***}$
ДАД, мм рт. ст.	$107,9 \pm 3,5$	$92,0 \pm 2,5^{**}$	$90,2 \pm 3,1^{**}$
ИВ САД, %	$83,4 \pm 2,6$	$39,3 \pm 1,4^{***}$	$38,7 \pm 2,0^{***}$
ИВ ДАД, %	$87,9 \pm 3,0$	$43,6 \pm 1,5^{***}$	$41,5 \pm 1,8^{***}$
Средненочные:			
САД, мм рт. ст.	$141,5 \pm 3,8$	$120,2 \pm 2,9^{**}$	$119,2 \pm 2,6^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$93,2 \pm 3,1$	$77,8 \pm 2,1^{**}$	$75,5 \pm 2,4^{**}$
ИВ САД, %	$73,4 \pm 2,1$	$33,9 \pm 1,2^{***}$	$31,1 \pm 1,5^{***}$
ИВ ДАД, %	$77,4 \pm 2,5$	$35,7 \pm 1,4^{***}$	$32,0 \pm 1,7^{***}$
Средняя ЧСС, в 1 мин:			
сутки	$72,5 \pm 2,1$	$70,2 \pm 2,3$	$71,1 \pm 2,5$
день	$76,5 \pm 2,9$	$72,5 \pm 3,2$	$73,6 \pm 2,7$
ночь	$64,0 \pm 2,5$	$62,4 \pm 3,1$	$60,8 \pm 2,8$
СНС САД, %	$11,0 \pm 0,6$	$14,2 \pm 0,7^{**}$	$13,7 \pm 0,5^*$
СНС ДАД, %	$12,6 \pm 0,4$	$14,8 \pm 0,5^*$	$14,1 \pm 0,6^*$
Величина утреннего повышения:			
САД, мм рт. ст.	$48,3 \pm 1,9$	$35,2 \pm 1,4^{**}$	$36,5 \pm 1,5^{**}$
ДАД, мм рт. ст.	$20,5 \pm 0,7$	$15,4 \pm 0,5^{**}$	$14,9 \pm 0,6^{**}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными. ИВ – индекс времени; СНС – степень ночного снижения. "+" – увеличение показателя на фоне лечения; "-" – его уменьшение.

Современный подход к комбинированной терапии артериальной гипертензии основывается на действии ее компонентов на различные отделы сердечно-сосудистой системы, а также на другие органы и системы, осуществляя тем самым протективное действие. Прежде всего, это относится к воздействию на функцию сердца и почек.

Нами оценивалось изменение ИММЛЖ на фоне комбинированной терапии кординормом и валзом при их шестимесячном приеме. Выявлено уменьшение ИММЛЖ от 19,0 до 35,0 г/м² ($p < 0,01$). Данный эффект объясняется как уменьшением толщины стенок ЛЖ, так и его КДР. Выявлена была и прямая достоверная корреляционная взаимосвязь абсолютной величины снижения ИММЛЖ с исходным уровнем САД ($r=0,68$; $p < 0,05$), независимая от применяемой лечебной схемы. Особенностью кардиогемодинамических сдвигов является то, что у больных с концентрической ГЛЖ на фоне комбинированной терапии по сравнению с исходным состоянием достоверно увеличивается СИ: в среднем на 10,1 % ($p < 0,05$). Кроме того, величина КСО при комбинированной терапии составила в среднем на 10,2 % ($p < 0,05$) меньше, чем при монотерапии кординормом. Увеличение ФВ левого желудочка оказалась статистически достоверным только при комбинированной терапии (в среднем на 13,3 %; $p < 0,05$). У больных с эксцентрической ГЛЖ также достоверно увеличилась ФВ (в среднем на 17,1 %; $p < 0,01$), а КСО уменьшилось (в среднем на 16,8 %; $p < 0,01$). Влияние комбинированной терапии валзом и эсморди кором проявлялось в уменьшении числа случаев концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка в 1,5 раза, а количество случаев нормальной геометрии выросло в 3 раза. Было выявлено и различие в темпах регресса гипертрофии левого желудочка в зависимости от ее формы. При эксцентрической форме гипертрофии левого желудочка на фоне стабильного гипотензивного эффекта отмечалась быстрая динамика по времени, что обусловлено перестройкой внутрисердечной и системной гемодинамики. При концентрической гипертрофии левого желудочка достоверное уменьшение индекса массы миокарда связано с уменьшением толщины его стенок и происходило в течение более 6 месяцев и в большинстве случаев имело частичный регресс гипертрофии.

На фоне комбинированной терапии улучшились показатели диастолической функции ЛЖ: V_e уменьшилась в среднем на 16,1 % ($p < 0,01$), соотношение V_e/V_a – на 23,4% ($p < 0,01$), наоборот, V_a , ВИВР и $T_{зам}$ увеличились на 14,7; 17,0 и 11,5 % соответственно. При оценке действия монотерапии валзом и кординормом, а также их комбинации на кардиогемодинамику в зависимости от типов ДДЛЖ выявлены некоторые различия.

Показано, что у больных с классическим типом ДДЛЖ предпочтительнее использование кординорма, способствующего улучшению активной релаксации ЛЖ за счет урежения сердечного ритма и удлинения периода диастолы. Это приводит к укорочению ВИВР и нормализации спектра ТМДП, т. е. увеличению доли раннего (быстрого) диастолического наполнения ЛЖ и, наоборот, уменьшению роли систолы левого предсердия. У больных с псевдонормальным и рестриктивным типом ДДЛЖ ведущим фактором является увеличение преднагрузки, снижение (исчезновение) компенсаторной роли систолы левого предсердия, и поэтому при данных типах ДДЛЖ существенное значение в корреляции диастолической или систолодиастолической дисфункции (недостаточности) играет валз, который в большей степени влияет на скоростные показатели диастолы. Важно отметить, что комбинация валза и кординорма не вызывала ухудшения показателей диастолической функции ЛЖ независимо от типа ДДЛЖ. Это объясняется разнонаправленными кардиогемодинамическими эффектами блокаторов рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокаторов, в том числе на частоту сердечных сокращений и активность симпатoadреналовой системы, что позволяет им удачно дополнять друг друга в комбинированной терапии.

Очень важным в лечении артериальной гипертензии является нефропротекция. В связи с этим нами проведен анализ влияния комбинированной терапии кординормом и валзом на скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурию. Учитывая исходную величину СКФ, больных разделили на две группы: в 1-ю группу вошли больные со СКФ ≥ 70 мл/мин и колебалась от 69,8 мл/мин до 120 мл/мин (в среднем $80,2 \pm 2,5$ мл/мин), а во 2-й группе СКФ была более 120 мл/мин и колебалась от 121 до 187 мл/мин ($130,4 \pm 2,3$ мл/мин). В 1-й группе монотерапию начинали с валза, а во 2-й группе – с кординорма, что позволило оценить действие монотерапии. В каждой группе после монотерапии была назначена комбинированная терапия с использованием другого препарата.

Динамика показателей СКФ у больных 1-й группы на фоне монотерапии валзом выявила достоверное увеличение СКФ в среднем на 15,8 % ($p < 0,01$). Также отмечалось снижение уровня МАУ в среднем на 10,5 %; $p < 0,05$.

У больных 2-ой группы на фоне монотерапии кординормом СКФ уменьшилась в среднем на 10,4 % ($p < 0,05$), а также достоверно уменьшилась МАУ (в среднем на 9,8 %; $p < 0,05$). Но наибольшая нормализация анализируемых показателей отмечалась при комбинированной терапии кординорма и валза.

Нами также была выявлена зависимость уровня СКФ и МАУ от суточного индекса АД. Так, у больных с суточным профилем «night-peaker» величина МАУ и СКФ были выше, чем у пациентов с профилем «dipper» в среднем на 4,3 % ($p > 0,05$) и 5,1 % ($p > 0,05$) соответственно, а с суточным профилем «non-dipper» величина МАУ – в среднем на 6,3 %

($p > 0,05$), СКФ же была ниже на 3,2 % ($p > 0,05$). При этом наиболее высокий уровень МАУ выявлялся у больных с диастолическим АД 100 мм рт. ст. и более и составил в среднем $256,7 \pm 3,2$ мг/сут. Анализ изменения МАУ выявил достоверную связь ее выраженности от ИВСАД. При уменьшении ИВСАД величина МАУ снижалась в среднем на 9,6 % ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ сдвигов показателей СКФ и МАУ на фоне комбинированной терапии показал, что независимо от исходных их величин происходят изменения с тенденцией к нормализации.

Заключение

Таким образом, комбинация кординорма и валза у больных умеренной АГ обладает высокой гипотензивной эффективностью, способствует нормализации АД и вызывает сбалансированный эффект со стороны сердца и почек, оптимизирует диастолическую функцию сердца, клубочковую фильтрацию в почках при наличии исходных нарушений.

Список литературы

1. Карпов, Ю.А. Фармакотерапия в кардиологии / Ю.А. Карпов // Consilium Medicum. – 2010. – № 5. – Р. 330-333.
2. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия больных артериальной гипертонией / И.Е. Чазова // Методическое письмо. – М., 2011.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Российские национальные рекомендации ВНОК. – М., 2011.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
5. Ощепкова, Е.В. Возможности нефропротекции при артериальной гипертонии /Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 85-88.
6. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н.А. Мухин // Вестник РАМН. – 2008. – № 11. – С. 50-55.

Рецензенты:

Лохина Т.В., д.м.н., профессор кафедры «Терапия, кардиология и функциональная диагностика» ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России», г. Пенза;

Морозова О.И., д.м.н., профессор кафедры «Терапия, кардиология и функциональная диагностика» ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России», г. Пенза.