

На правах рукописи

САВИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА

**КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
В-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ И БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов – 2015

Работа выполнена на кафедре «Внутренние болезни» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Г.А. Захарьина».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор
Рахматуллов Фагим Касымович.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Бартош Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор; ГБОУ ДПО «ПИУВ» Минздрава России; кафедра терапии, общей врачебной практики, эндокринологии, гастроэнтерологии; заведующий кафедрой;

Котляров Андрей Александрович – доктор медицинских наук, профессор; ИАТЭ НИЯУ МИФИ, медицинский факультет; кафедра внутренних болезней; заведующий кафедрой.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 11 марта 2015 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» и на сайте организации www.sgtmu.ru.

Автореферат разослан

2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кодочигова А.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Одной из самых важных проблем современной кардиологии является артериальная гипертензия (АГ), которая сочетается с высокой частотой различных осложнений, является причиной смертности и инвалидизации взрослого населения (Бойцов С.А., 2004; Шальнова С.А. и соавт., 2006; Рекомендации РМОАГ и ВНОК, 2010; Bangalore S. et al., 2008; Mulder B.A. et al., 2012). Благодаря интенсивному изучению теоретических и практических аспектов АГ, появлению новых методологических подходов к ее лечению, а также внедрению образовательных и информационных программ наблюдается тенденция к улучшению прогноза и качества жизни больных АГ (Карпов Ю.А., 2007; Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., 2008; Schmieder R., Hua T., 2006; Matchar D.V. et al., 2008).

Однако несмотря на большой арсенал эффективных гипотензивных препаратов у отдельных категорий больных с АГ результаты лечения можно считать недостаточно успешными, что требует поиска новых режимов антигипертензивной терапии. В последнее время большое внимание уделяется органопротективному эффекту антигипертензивной терапии, в частности, поражению сердца в виде гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Способность препаратов оказывать нефропротективное действие рассматривается гораздо реже в связи с тем, что смертность от хронической почечной недостаточности как исход артериальной гипертензии значительно меньше, чем таковая от сердечно-сосудистых осложнений. Однако развитие нефроангиосклероза у больных АГ, независимо от наличия или отсутствия других факторов риска, приводит к прогрессирующему снижению функции почек. Экспертным комитетом Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества артериальной гипертензии (ЕОАГ) рекомендуются рациональные двухкомпонентные комбинации гипотензивных препаратов, а также определение групп менее рациональных и нерациональных комбинаций препаратов. Необходимость комбинированной антигипертензивной терапии показана более чем у 60-80% больных.

Необходимо отметить, что многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности и нефропротективному действию, безопасности комбинации β -

адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II, не проводили (Карпов Ю.А., Шубина А.Т., 2005). Имеющиеся в литературе единичные сообщения по изучению гипотензивной и нефропротективной эффективности комбинации β -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II характеризуются небольшой численностью обследуемых и непродолжительностью лечения, а также различаются критериями эффективности, режимом дозирования и популяцией больных. Это послужило основанием для проведения данной диссертационной работы.

Цель исследования: обосновать кардио- и нефропротективную эффективность антигипертензивной терапии комбинацией β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных с умеренной артериальной гипертонией.

Для реализации этой цели в работе решали, следующие **задачи:**

1) изучить кардиогемодинамические эффекты моно- и комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) в зависимости от ремоделирования левого желудочка;

2) оценить влияние моно- и комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на показатели трансмитрального диастолического потока при различных типах диастолической дисфункции левого желудочка;

3) изучить динамику показателей суточного мониторирования АД при различных типах суточного профиля АД на фоне комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана);

4) оценить действие моно- и комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на показатели функции почек;

5) изучить динамику морфо-функциональных показателей сердца и клиническую эффективность длительной комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных АГ.

Научная новизна

Выявлена высокая гипотензивная и нефропротективная эффективность комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных

артериальной гипертонией независимо от типов суточного профиля АД и структурно-геометрического ремоделирования сердца.

Впервые изучено влияние комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на функцию почек и установлено, что данная комбинация лекарств оптимизирует показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает уровень микроальбуминурии (МАУ).

Впервые исследовали влияние комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на спектр трансмитрального диастолического потока крови и выявили, что при диастолической дисфункции гипертрофического (классического) типа преимущественно показан бисопролол, при псевдонормальном и рестриктивном типах – валсартан. Комбинация данных препаратов оказывает сбалансированное влияние при диастолической дисфункции различного генеза.

Впервые показано, что при комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных АГ частота нежелательных побочных действий в 1,5-4 раза меньше, чем при монотерапии отдельными компонентами, что обусловлено использованием меньших доз препаратов по сравнению с монотерапией.

Выявлено клинически значимое кардиопротективное влияние длительной комбинированной терапии β -адреноблокатором и блокатором рецепторов ангиотензина II, проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования сердца, улучшением диастолической и систолической функций сердца, а также оптимизацией показателей, отражающих функцию почек.

Практическая значимость

Выявлено потенцирующее антигипертензивное действие комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) при стабильной АГ II степени, обусловленное особенностями кардиогемодинамических эффектов отдельных компонентов.

Установлено сбалансированное влияние комбинированной терапии β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) на суточный профиль АД, что

способствовало его нормализации и улучшению прогностических показателей СМАД.

Предлагаемая двухкомпонентная комбинированная терапия β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II позволяет минимизировать риск развития нежелательных побочных действий и обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект.

Изучение особенностей действия β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II на спектр трансмитрального диастолического потока крови решает вопросы дифференцированного подхода к выбору препарата с учетом типа диастолической дисфункции ЛЖ.

У больных АГ, сочетающейся с морфофункциональным ремоделированием сердца, длительная антигипертензивная терапия комбинацией β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II оказывает кардиопротективное влияние и не вызывает развития и/или прогрессирования сердечной недостаточности и нарушений проводимости сердца.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинация β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных стабильной артериальной гипертензией обладает высокой потенцирующей гипотензивной эффективностью и хорошей переносимостью по сравнению с монотерапией этими препаратами.

2. Комбинированная терапия β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока крови и улучшает диастолическую функцию левого желудочка при различных типах диастолической дисфункции.

3. Сочетанное применение β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II уменьшает уровень МАУ и оптимизирует СКФ.

4. Длительная комбинированная терапия β -адреноблокатора и блокатора рецепторов ангиотензина II у больных умеренной артериальной гипертензией вызывает достоверное кардиопротективное влияние, проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования, улучшением диастолической функций сердца.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в работу кардиологических и нефрологического отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина» г. Пензы. Материал диссертации используется в учебном процессе на кафедре «Внутренние болезни» Медицинского института ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет».

Апробация диссертации

Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII Международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья, диагностике, лечении и реабилитации больных» (Пенза, 2012); II Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Молодежь и наука: модернизация и инновационное развитие страны» (Пенза, 2012); II Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциалов» (Пенза, 2012); XVII Международной конференции «Университетское образование» (Пенза, 2013); III Международной научно-практической конференции «Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциалов Пензенской области» (Пенза, 2013); конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014).

По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах печатного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материала и метода исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 152 источника, из них 64 отечественных и 88 зарубежных источников. Диссертация содержит 31 таблицу и 4 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В диссертации обобщены результаты обследования и лечения 110 больных (61 женщины и 49 мужчин) в возрасте от 40 до 63 лет (средний возраст – $53,4 \pm 2,5$ года), страдающих гипертонической болезнью – эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III стадий и II степени (по классификации ВНОК, 2011). Динамические наблюдения за больными составили от 2 месяцев до 14 мес. и в среднем – $6,9 \pm 0,4$ мес. Обследование и лечение больных проводили в нефрологическом отделении ГБУЗ «ГКБ СМП им. Г.А. Захарьина». Клинические исследования проводили после получения информированного согласия больных; протокол исследования и условия его проведения одобрены решением локального этического комитета при Пензенском государственном университете.

Давность АГ с момента установления диагноза, а также по анамнестическим данным, колебалась от двух до 12 лет и в среднем составила $7,3 \pm 2,4$ года. Из 110 больных АГ в момент включения в исследование у 82 (74,6%) диагностировали II стадию и у 28 (25,5%) - III стадию. Метаболический синдром, т.е. сочетание АГ, сахарного диабета, дислипидемии и ожирения обнаружен лишь у 11 больных (10,4%); у 68% больных отмечались отдельные метаболические нарушения.

Больных, перенесших инфаркт миокарда и мозговой инсульт, а также страдающих хронической застойной сердечной недостаточностью выше IIА стадии и II функционального класса в исследование не включали. Исключали из исследования больных с хронической почечной недостаточностью; с симптоматическими артериальными гипертензиями; высокой суточной вариабельностью АД и/или кризовым течением АГ; имеющих синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярные блокады, частые пароксизмы мерцательной аритмии; беременность; АГ «белого халата»; рефрактерную АГ; идиосинкразию к изучаемым препаратам.

Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) выявляли у 62,3% больных и при этом в 33,9% случаев диагностировали концентрическую ГЛЖ и в 28,3% случаев – эксцентрическую ГЛЖ. У 15 (14,2%) больных была нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ) и у 25 (23,6%) – концентрическое ремоделирование ЛЖ.

По данным суточного мониторирования АД (СМАД), в исходном состоянии выявлены следующие типы суточного профиля

АД: диппер - у 40,6% больных; нон-диппер - у 49,1% больных и найт-пикер - у 10,3% больных.

После скрининга больных АД, исходя из фармакокинетических и фармакодинамических характеристик используемых антигипертензивных препаратов, назначали период «вымывания» (отмена препаратов) на 2-5 суток, после чего больные были разделены на две группы: 1-я группа (51 больной; 46,2%) – больные с ЧСС ≥ 75 уд/мин; 2-я группа (59 больных; 53,8%) – больные, имевшие ЧСС от 60 до 74 уд/мин. По всем остальным критериям сравниваемые группы были сопоставимыми.

Вначале в течение двух недель проводили монотерапию: в 1-й группе больные получали β -адреноблокатор бисопролол (кординорм, фирма «Actavis», Исландия); во 2-й группе – блокатор рецепторов ангиотензина II валсартан (валз, фирма «Actavis», Исландия). При необходимости титровали дозы препаратов с учетом их эффективности и переносимости. После этого больным обеих групп проводили комбинированную терапию – сочетание кординорма и валза; при необходимости титровали дозы каждого компонента. В результате мы использовали следующие схемы терапии: у 31 (28,3%) больного – кординорм – 10 мг/сут + валз 80 мг/сут; у 60 больных (54,7%) – кординорм – 5 мг/сут + валз 160 мг/сут; у 19 больных (17,0%) – кординорм – 10 мг/сут + валз 160 мг/сут.

Необходимо отметить, что в исследование включали больных, у которых при монотерапии не удалось достичь целевых уровней АД. Комбинированную терапию кординормом и валзом больные получали от двух до 14 месяцев (в среднем – $6,9 \pm 0,4$ мес.). Инструментальные диагностические исследования проводили в исходном состоянии, в конце монотерапии и на фоне комбинированной терапии. Ни одного случая выбытия больных из исследования в связи с плохой переносимостью и/или недостаточной эффективностью терапии не наблюдали.

Состояние кардиогемодинамики изучали с помощью доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате Sonos-100 CF (фирма “Hewlett Packard”, США) из стандартных позиций с помощью датчика 3,5 МГц. Определение размеров левых камер сердца и толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) проводили в парастернальной позиции датчика в положении больного лежа на левом боку в М-режиме после 10-минутного отдыха. Вычисляли общеизвестные показатели

эхокардиограммы, в частности, фракцию выброса (ФВ), конечный систолический и конечный диастолический размеры (КСР, КДР) и соответствующие объемы (КСО, КДО) ЛЖ (L. Teicholz и соавт., 1972), а также скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (V_{cf}), ударный и сердечный индексы (УИ, СИ).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux et al. (1977):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) вычисляли по следующей формуле: $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} \text{ (г)} / S \text{ поверхности тела (м}^2\text{)}$, который при ГЛЖ составляет у мужчин более 134 г/м^2 и у женщин - более 110 г/м^2 (Devereux R., 1977).

Для определения геометрии ЛЖ вычисляли относительную толщину стенок (ОТС) по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times 3\text{СЛЖ} / \text{КДР ЛЖ}$.

С учетом величин ИММЛЖ и ОТС определяли характер геометрии ЛЖ: 1) нормальная геометрия – $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ; 2) концентрическое ремоделирование – $\text{ОТС} > 0,45$ при нормальном ИММЛЖ; 3) концентрическая ГЛЖ – $\text{ОТС} > 0,45$ при наличии ГЛЖ; 4) эксцентрическая ГЛЖ – $\text{ОТС} < 0,45$ при ГЛЖ.

Среднее гемодинамическое давление (СГД) рассчитывали по формуле Бецлера и Богера: $\text{СГД} = 0,42 \times \text{САД} + 0,58 \times \text{ДАД}$.

Величину общего периферического сопротивления (ОПСС) вычисляли по формуле Франка-Пуазеля: $\text{ОПСС} = \text{СГД} \times 79920 / \text{МОК}$, $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$. По известным критериям определяли типы кровообращения: гиперкинетический тип – $\text{ОПСС} \leq 1500 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ и $\text{СИ} \geq 3,2 \text{ л/мин/м}^2$; эукинетический тип – ОПСС от 1501 до 1900 $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ и СИ от 2,7 до 3,1 л/мин/м^2 и гипокинетический тип – $\text{ОПСС} \geq 1901 \text{ дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ и $\text{СИ} \leq 2,6 \text{ л/мин/м}^2$.

Измерение показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) крови проводили в апикальной четырехкамерной позиции датчика в режиме импульсного доплеровского излучения. Определяли максимальные скорости быстрого кровенаполнения левого желудочка (V_E) и медленного кровенаполнения во время систолы левого предсердия (V_A) и их соотношение (V_E/V_A), а также время изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР) и время замедления потока в период быстрого кровенаполнения (Тзам.). Вычисляли средние величины показателей эхокардиограммы из расчета их в десяти последовательных кардиоциклах. По

известным критериям диагностировали типы ДДЛЖ: классический (гипертрофический); псевдонормальный и рестриктивный.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью монитора МнСДП-2 (г. Нижний Новгород, Россия) и для исключения “гипертонии белого халата” и больных – «плацебо-реакторов»; уточнения течения (транзиторная или стабильная) и степени АГ; оценки особенностей суточного профиля АД и эффективности антигипертензивной терапии. В дневные часы интервал измерений АД составил 15 мин и в ночные часы (22.00–7.00) – 30 мин, что позволило адекватно оценить степень variability АД.

С учетом величины суточного индекса (СИ), который оценивали по разнице средних значений АД, рассчитанных за периоды бодрствования и сна, определяли типы суточного профиля АД: диппер – СИ 10-20% (нормальный суточный биоритм АД); овердиппер – СИ >20% (чрезмерное ночное падение АД); нон-диппер – СИ <10% (недостаточное ночное снижение АД); найт-пикер – устойчивое повышение ночного АД (СИ имеет отрицательное значение). Также вычисляли индекс времени (ИВ), variability АД, величину утреннего подъема АД систолического и диастолического.

Выявление микроальбуминурии (МАУ) проводили используя индикаторные тест-полоски – стрип-тест. Возможны 6 вариантов при определении альбуминурии тест-полосками: «альбумин в моче не определяется»; «следы альбуминов» (около 150 мг/л); 300 мг/л; 1000 мг/л; 2000 мг/л; более 2000 мг/л.

По данным URSIP-теста МАУ считается уровень экскреции альбуминов с мочой не более 300 мг/л, а макроальбуминурией – не более 1000 мг/л. Чувствительность и специфичность теста превышают 90%. На результаты теста не влияют ни содержание в моче глюкозы, ни ее РН, ни наличие кетонурии, ни продолжительность хранения мочи.

Расчет скорости клубочковой фильтрации. Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. На практике часто используются формулы для расчета СКФ. Они учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, валидированы: их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. У

взрослых наиболее широко используется формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault):

для мужчин: СКФ={1,23x[(140-возраст (годы)] x масса тела (кг)}/ креатинин крови в (мкмоль/л)

(норма для мужчин – 100-150 мл/мин);

для женщин: СКФ={1,05x[(140-возраст (годы)] x масса тела (кг)}/ креатинин крови в (мкмоль/л)

(норма для женщин – 85-130 мл/мин).

Статистическая обработка результатов исследования. Для количественной обработки данных использовали методы вариационной статистики, применяя стандартные пакеты биостатистики STATISTICA 6 для Windows. При нормальном распределении признака для проверки нулевой гипотезы применяли параметрический критерий t Стьюдента. Для оценки достоверности различий между выборочными показателями учитывали доверительную вероятность (P) и уровень значимости (α). Сопряженность переменных величин изучали методом корреляционного анализа по Спирмену, определяя коэффициент корреляции (r). Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинация β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных стабильной артериальной гипертонией обладает высокой потенцирующей гипотензивной эффективностью. Нормализация суточного профиля АД, улучшение показателей СМАД являются одним из критериев для оценки эффективности антигипертензивной терапии, которые ассоциируются кардиопротективными эффектами со стороны органов-мишеней. Нами выявлено, что динамика показателей СМАД в зависимости от суточного профиля АД имеет некоторые различия. У больных с суточным профилем типа нон-диппер и найт-пикер на фоне комбинированной терапии кординормом и валзом уменьшение величины утреннего подъема АД, снижение вариабельности АД и частоты сердечных сокращений в ночные часы оказалось статистически достоверным, а также достоверно уменьшились средненочные величины САД и ДАД. Индексы времени САД и ДАД днем, ночью и за сутки в целом на фоне приема кординорма и валза по сравнению с исходными показателями снизились в 3-4 раза, и у

некоторых больных практически приблизились к пороговым критериям АГ (в 20-25%). При адекватно индивидуально подобранной комбинированной терапии кординормом и валзом соотношение остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному, индекс Т/Р, у больных с суточным профилем типа диппер колебался от 76 до 87% ($82,3 \pm 4,5\%$), а у больных с профилем типа нон-диппер и найт-пикер составил в среднем $69,1 \pm 2,3\%$ и $76,4 \pm 2,8\%$ соответственно. В результате комбинированной терапии кординормом и валзом число больных с нормальным суточным профилем АД (диппер) увеличилось в результате снижения числа больных с типом нон-диппер и исчезновения больных с профилем найт-пикер (рис. 1).

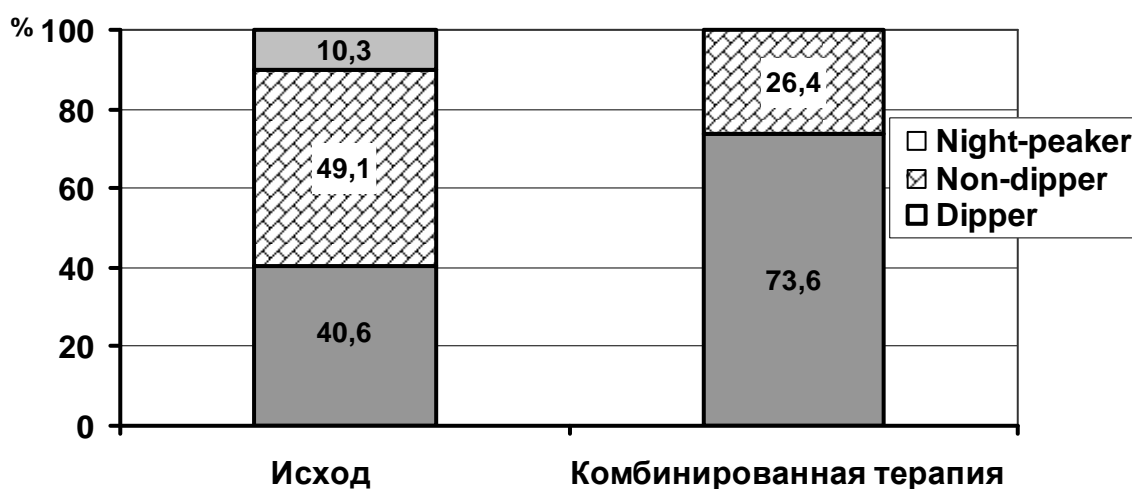


Рис. 1. Сравнение частоты типов суточного профиля АД в исходе и при комбинированной терапии

Комбинированная терапия β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) оптимизирует показатели трансмитрального диастолического потока крови и улучшает диастолическую функцию левого желудочка при различных типах диастолической дисфункции. β -адреноблокаторы и блокаторы рецепторов ангиотензина II имеют различия в фармакологических эффектах и поэтому по-разному влияют на активность симпатoadрeнaлoвoй системы, частоту сердечного ритма, а также кардиоселективность. Изучение влияния моно- и комбинированной терапии кординормом и валзом на показатели трансмитрального диастолического потока (ТМДП) при различных типах диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) представляет большой практический интерес.

Комбинированная терапия кординормом и валзом по сравнению с монотерапией значительно улучшает показатели ТМДП. Это происходит в результате потенцирования гипотензивного эффекта и за счет снижения преднагрузки (рис. 2). Нами выявлено, что при рестриктивном типе ДДЛЖ ведущим компонентом в комбинированной терапии должен быть валз, а кординорм применяется в сниженных дозах; при ДДЛЖ I типа, т.е. связанной с нарушением активной релаксации ЛЖ, наоборот, кординорм назначается в больших дозах, чем валз. При псевдонормальном типе ДДЛЖ комбинация кординорма и валза также, как и при остальных типах ДДЛЖ оказывает сбалансированное влияние на показатели ТМДП. Таким образом, при комбинированной терапии изучаемыми препаратами улучшается структура ДДЛЖ по сравнению с исходными данными.

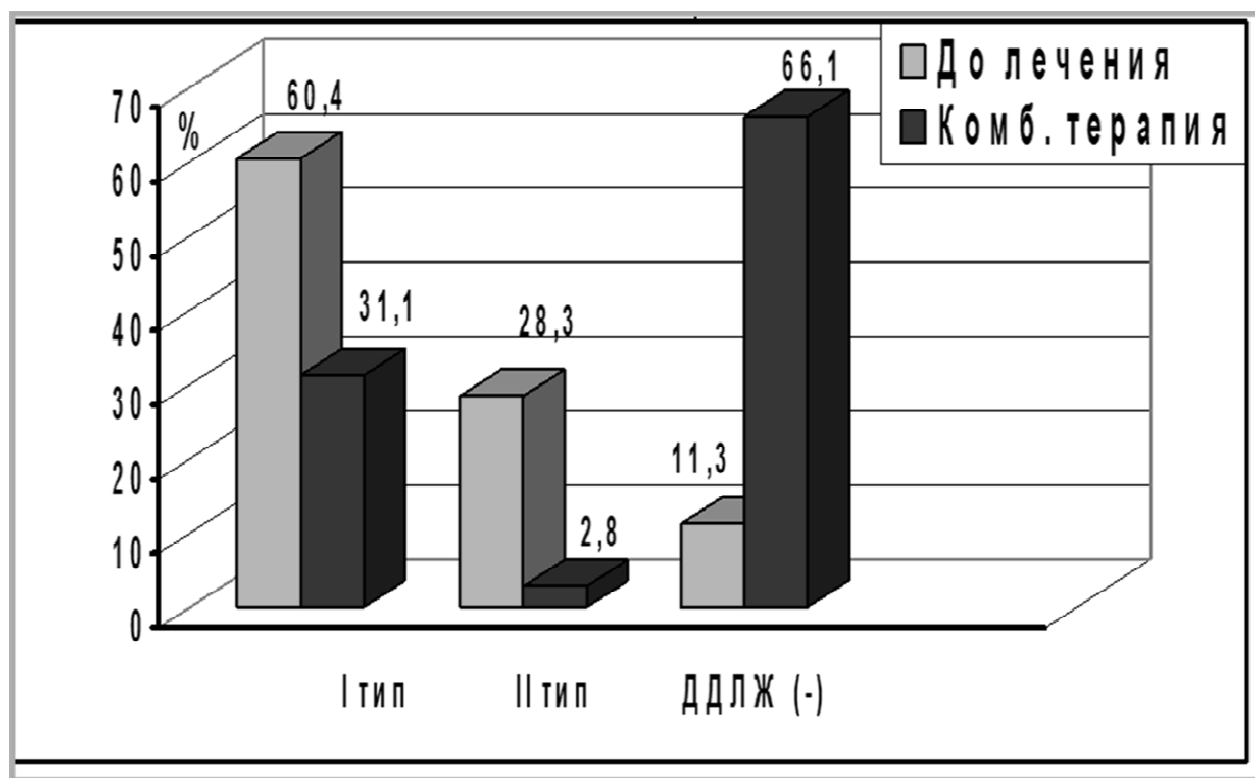


Рис. 2. Сравнение типов ДДЛЖ в исходе и при комбинированной терапии

Сочетанное применение β -адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II улучшает функцию почек. 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 почек. Показано достоверное увеличение СКФ в среднем на 15,8% и снижение уровня МАУ в среднем на 10,5 % у больных с исходной СКФ от 70 до 120 мл/мин (табл.1). У больных с исходной СКФ более 120 мл/мин СКФ уменьшилась в среднем на 10,4%, а МАУ в среднем на 9,8% (табл. 2). В первом случае в большей дозе назначался валз, а во втором – кординорм. Из таблиц видно, что наибольшая нормализация анализируемых показателей отмечалась при комбинированной терапии валза и кординорма.

Таблица 1

Влияние монотерапии валза и комбинированной терапии на СКФ, МАУ ($M \pm m$)

Показатели	Исход p_1	Валз p_2	Комбинированная терапия p_3	Достоверность, p		
				p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
САД, мм рт. ст.	$174,0 \pm 5,5$	$137,2 \pm 4,1$	$130,6 \pm 3,5$	$< 0,01$	$< 0,05$	$> 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$107,8 \pm 3,1$	$89,0 \pm 2,5$	$85,4 \pm 2,3$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ИВСАД, %	$98,5 \pm 3,4$	$33,6 \pm 1,4$	$28,7 \pm 0,9$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ИВДАД, %	$100,0 \pm 0,2$	$35,1 \pm 1,6$	$25,1 \pm 0,8$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
СКФ, мл/мин	$80,2 \pm 2,5$	$92,9 \pm 2,5$	$102,9 \pm 2,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
МАУ, мг/сут	$248,3 \pm 5,6$	$222,2 \pm 6,1$	$171,1 \pm 6,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таблица 2

Влияние монотерапии кординорма и комбинированной терапии на СКФ, МАУ ($M \pm m$)

Показатели	Исход p_1	Кординорм p_2	Комбинированная терапия p_3	Достоверность, p		
				p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
САД, мм рт. ст.	$172,9 \pm 5,3$	$168,0 \pm 5,0$	$134,5 \pm 4,3$	$< 0,01$	$< 0,05$	$> 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$106,4 \pm 3,4$	$104,9 \pm 3,6$	$90,2 \pm 3,1$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ИВСАД, %	$92,7 \pm 3,5$	$96,5 \pm 3,2$	$40,6 \pm 1,4$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ИВДАД, %	$95,8 \pm 3,7$	$97,2 \pm 3,4$	$43,5 \pm 1,5$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
СКФ, мл/мин	$130,4 \pm 2,3$	$116,8 \pm 2,5$	$103,9 \pm 2,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
МАУ, мг/сут	$242,3 \pm 5,5$	$218,6 \pm 6,1$	$190,7 \pm 6,3$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Длительная комбинированная терапия β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных умеренной артериальной гипертонией вызывает достоверное кардиопротективное влияние. Изучение отдаленных результатов комбинированной терапии кординормом и валзом при приеме данных препаратов до 14 месяцев выявило наличие кардиопротективного эффекта, который проявлялся регрессом структурно-функционального ремоделирования сердца, и нефропротективным действием, выраженным в уменьшении уровня МАУ и улучшении показателей СКФ. При сравнении с исходными показателями число больных с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось в 3 раза за счет уменьшения случаев ГЛЖ (рис. 3).

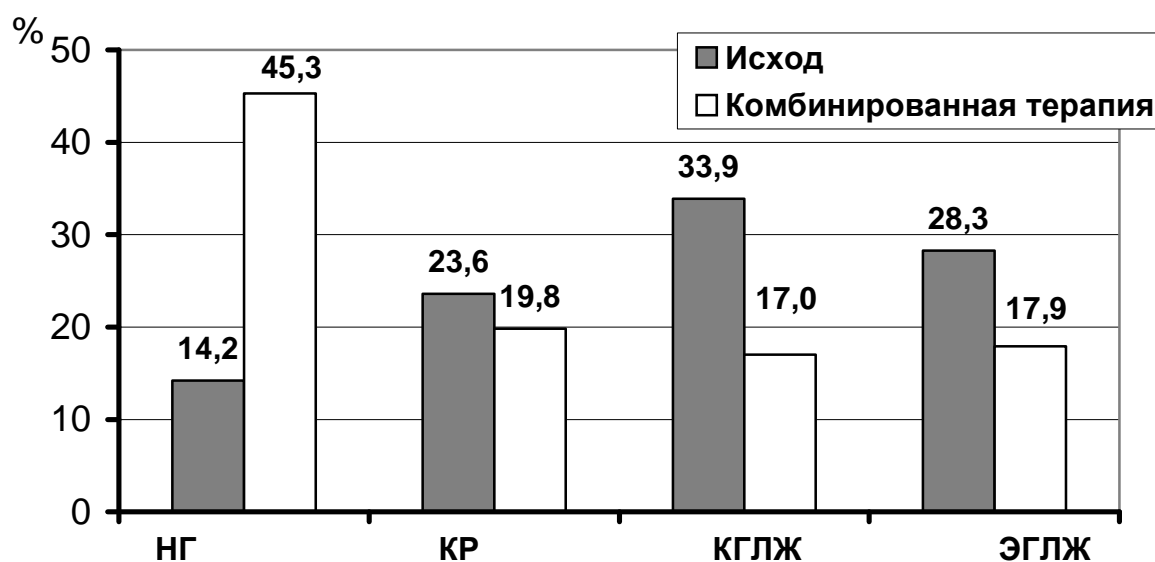


Рис. 3. Типы структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ в исходе и после комбинированной терапии.

НГ – нормальная геометрия; КР – концентрическое ремоделирование; КГЛЖ – концентрическая ГЛЖ; ЭГЛЖ – эксцентрическая ГЛЖ.

При этом необходимо отметить, что на фоне комбинированной терапии данными препаратами у больных развития и/или прогрессирования хронической сердечной недостаточности, а также дестабилизация течения ИБС – возникновения острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда или мозгового инсульта не наблюдалось.

Нами выявлено, что при комбинированной терапии в течение в среднем 7 месяцев не происходило развития феномена «ускользания эффекта», что не требовало замены препаратов или перехода в

трехкомпонентную терапию. Это может свидетельствовать о достаточно стабильном антигипертензивном эффекте данной комбинации препаратов.

Таким образом, проведенное нами исследование кардио- и нефропротективной эффективности антигипертензивной терапии комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) у больных умеренной артериальной гипертонией позволяет убедительно говорить о возможности и целесообразности использования указанной двухкомпонентной антигипертензивной терапии. В результате установлены высокая гипотензивная эффективность, выраженное кардио- и нефропротективное действие и хорошая переносимость комбинации β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) в лечении стойкой и выраженной артериальной гипертонии, что позволяет рассматривать ее как рациональную комбинацию антигипертензивных препаратов, отвечающую всем требованиям комбинированной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная терапия β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) по сравнению с монотерапией обладает потенцирующим гипотензивным эффектом независимо от структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка у больных стабильной артериальной гипертонией. Наиболее оптимальной схемой терапии является комбинация бисопролола в дозе 5 мг/сут и валсартана в дозе 160 мг/сут. На фоне комбинированной терапии и хорошей переносимости препаратов достижение целевых уровней АД у разных категорий больных составило 77,5-95,8%.

2. Комбинация β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) улучшает показатели трансмитрального диастолического потока крови у больных диастолической дисфункцией левого желудочка влияя на различные патогенетические механизмы. При гипертрофическом типе диастолической дисфункции левого желудочка преимущественную роль играет бисопролол, а при псевдонормальном и рестриктивном типах – валсартан.

3. Сочетанное применение β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) нормализует суточный профиль АД у больных типами нон-диппер и найт-пикер, и по сравнению с монотерапией максимально переносимыми дозами этих препаратов достоверно уменьшает прогностически неблагоприятные показатели суточного мониторирования АД – среднесуточные величины и вариабельность систолического и диастолического АД, индекс времени «нагрузки давлением» и величину утреннего подъема АД.

4. Комбинация β -адреноблокатора (бисопролола) и блокатора рецепторов ангиотензина II (валсартана) уменьшает микроальбуминурию, оптимизирует показатели скорости клубочковой фильтрации при исходных отклонениях.

5. Длительная комбинированная терапия β -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) у больных умеренной артериальной гипертонией обеспечивает стабильный антигипертензивный эффект, оказывает клинически значимое кардиопротективное действие, проявляющееся регрессом структурно-геометрического ремоделирования,

улучшением диастолической и/или систолической функции левого желудочка.

6. При комбинированной терапии β -адреноблокатором (бисопрололом) и блокатором рецепторов ангиотензина II (валсартаном) частота нежелательных побочных действий в 1,5-4 раза меньше, чем при монотерапии отдельными компонентами, что обусловлено использованием меньших доз препаратов. Выявленные побочные эффекты препаратов носили невыраженный характер и ни в одном случае не послужили показанием для прекращения лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать выраженный потенцирующий гипотензивный эффект комбинации бисопролола и валсартана при лечении больных со стойкой артериальной гипертензией. Выбор препарата для монотерапии определяется с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое: при ЧСС выше 75 уд/мин предпочтительно лечение начать с бисопролола, а при ЧСС ниже 60 уд/мин – с валсартана. При отсутствии нормализации АД (АД выше 140/90 мм рт.ст.) на фоне максимально переносимой дозы препарата добавляется второй препарат и в дальнейшем проводится титрование дозы каждого препарата с учетом их специфических побочных действий. В нашем исследовании эквивалентными в фармакодинамическом отношении дозами оказались 5 мг/сут бисопролола и 160 мг/сут валсартана.

2. В зависимости от типа диастолической дисфункции левого желудочка и сохранности систолической функции сердца целесообразно определять «ведущий» компонент комбинированной терапии, который используется в максимально переносимых дозах, а другой препарат – в меньших дозах. Мы использовали следующие режимы комбинированной терапии: у 31 (28,3%) больного – бисопролол – 10 мг/сут + валсартан 80 мг/сут; у 60 больных (54,7%) – бисопролол – 5 мг/сут + валсартан 160 мг/сут; у 19 больных (17,0%) – бисопролол – 10 мг/сут + валсартан 160 мг/сут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Комбинация блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии / Л. Ф. Бурмистрова, О. В. Савина, Ф. К. Рахматуллов и др. // Инновационный потенциал, состояние и тенденции развития в экономике, проектном менеджменте, образовании, политологии, юриспруденции, психологии, экологии, медицине, филологии, философии, социологии, технике, физике, математике: сборник научных статей международной научно-практической конференции. – СПб., 2013. – С. 95-99.
2. Комбинация валза и кординорма в лечении артериальной гипертензии / Л. Ф. Бурмистрова, О. В. Савина, Ф. К. Рахматуллов и др. // Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской области: материалы III международной научно-практической конференции. – Пенза, 2013. – С. 116-120.
3. Клинико-гемодинамическая и нефропротективная эффективность антигипертензивной терапии комбинацией бета-адреноблокаторов и блокаторов рецепторов ангиотензина II у больных умеренной артериальной гипертензией / Л. Ф. Бурмистрова, О. В. Савина, Ф. К. Рахматуллов и др. // Открытые инновации – вклад молодежи в развитие региона: сборник материалов регионального молодежного форума. – Пенза, 2013. – С. 70-72.
4. Гипотензивная и нефропротективная эффективность комбинации кординорма и валза у больных артериальной гипертензией / О. В. Савина, Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 1. – С. 81-90.
5. Показатели суточного мониторирования артериального давления и функции почек на фоне комбинированной терапии кординормом и валзом при артериальной гипертензии / О. В. Савина, Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2014. – № 4. – С. 85-94.
6. Савина О. В., Бурмистрова Л. Ф., Рахматуллов Ф. К./ Кардио- и нефропротективные действия комбинированной терапии β -

адреноблокаторами и блокаторами ангиотензин II рецепторов у больных артериальной гипертензией// Инновации и прогресс в кардиологии: материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2014. – С. 277.

- 7. Кардио- и нефропротективная эффективность комбинированной терапии кординормом и валзом у больных артериальной гипертензией / О. В. Савина, Л. Ф. Бурмистрова, Ф. К. Рахматуллов и др. // Современные проблемы науки и образования. Электронный научный журнал. – 2014. – № 6.**

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
ББ – β -адреноблокаторы
БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II
Вар АД – вариабельность артериального давления
ВИВР – время изоволюмического расслабления
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИУРЛЖ – индекс ударной работы ЛЖ
КДД ЛЖ – конечно-диастолическое давление в левом желудочке
КДО – конечный диастолический объем
КСО – конечный систолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
САД – систолическое артериальное давление
СИ – сердечный индекс
СМАД – суточное мониторирование АД
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТМДП – трансмитральный диастолический поток
ЧСС – частота сердечных сокращений
СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД
СНС САД – степень ночного снижения САД
ФВ – фракция выброса

На правах рукописи

САВИНА ОЛЬГА ВАЛЕРЬЕВНА

**КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
В-АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ И БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

14.01.05 – кардиология

Подписано в печать 29.12.2014г.
Усл.-печ.л. 1,56. Заказ №53. Тираж 100.

Отпечатано в ОАО «Областной издательский центр».
г.Пенза. ул. Кирова 65/2,
тел.факс 52-04-87 (приемная), 52-06-64 (производ. отдел).