

Влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и недигидропиридинового антагониста кальция на дисфункцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией

О.Д. Остроумова^{1*}, О.В. Жукова¹, И.В. Хворостяная², В.В. Викентьев², Г.И. Барило³, Т.Ф. Тремасова³

¹Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²Московский государственный медико-стоматологический университет; ³Городская клиническая больница № 70 г. Москвы. Москва, Россия

Effects of a fixed-dose combination of ACE inhibitor and non-dihydropyridine calcium antagonist on endothelial dysfunction in patients with essential arterial hypertension

O.D. Ostroumova^{1*}, O.V. Zhukova¹, I.V. Khvorostyanaya², V.V. Vikentyev², G.I. Barilo³, T.F. Tremasova³

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow State Medico-Stomatological University; ³Moscow City Clinical Hospital No. 70. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации трандолаприла 2 мг/верапамила 120 мг на показатели функции эндотелия у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III степени (ст.).

Материал и методы. Обследованы 39 больных с АГ II-III ст., средний возраст 66,7±6,9 лет, АГ II ст. — 41,0% и III ст. — 59,0%. Исходно и на фоне лечения выполнено измерение артериального давления (АД) и суточное мониторирование (СМ) АД и исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Всем пациентам был назначен препарат в дозе 1 табл. 1 раз в сутки утром, при недостижении целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) по рутинному измерению через 4 нед. дозу увеличивали до 2 табл. 1 раз в сут. Срок наблюдения — 24 нед.

Результаты. Отмечено достоверное (p<0,05) снижение “офисного” АД: систолического АД (САД) — на 36,3 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) — на 24,4 мм рт.ст. Исходно эндотелиальная дисфункция обнаружена у 15 пациентов. Через 24 нед. лечения достоверно улучшилась функция эндотелия: ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15. ЭЗВД улучшилась, но не пришла к норме у 6 (40,0%) пациентов.

Заключение. Назначение фиксированной антигипертензивной комбинации у больных АГ II-III ст. в течение 24 нед. приводит к достоверному снижению САД и ДАД, а также улучшению функции эндотелия.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, дисфункция эндотелия.

Aim. To study the effects of the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg medication on endothelial function in patients with Stage II-III essential arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 39 AH patients were examined (mean age 66,7±6,9 years; Stage II and III AH — in 41,0% and 59,0%, respectively). At baseline and during the treatment phase, blood pressure (BP) measurement, 24-hour BP monitoring (BPM), and endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) assessment were performed. All patients received the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg in the dose of 1 tablet once a day, in the morning; if after four weeks, routinely measured BP did not achieve target levels (<140/90 mm Hg), the dose was increased up to 2 tablets once a day. The follow-up period lasted for 24 weeks.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[¹Остроумова О.Д. (*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ¹Жукова О.В. — ассистент этой же кафедры, ²Хворостяная И.В. — аспирант кафедры факультетской терапии и профболезней, ²Викентьев В.В. — доцент этой же кафедры, ³Барило Г.И. — врач-терапевт, ³Тремасова Т.Ф. — врач-терапевт].

Results. A significant reduction ($p < 0,05$) in “office” systolic and diastolic BP (SBP, DBP) levels – by 36,3 and 24,4 mm Hg, respectively – was observed. At baseline, endothelial dysfunction was registered in 15 individuals. After 24 weeks of the therapy, EDVD normalized in 9 out of 15 patients (60,0%), and improved in other 6 (40,0%).

Conclusion. The fixed-dose combined medication, the fixed combination trandolapril 2 mg + verapamil 120 mg, administered to patients with Stage II-III AH for 24 weeks, significantly reduced SBP and DBP levels and improved endothelial function.

Key words: Essential arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, endothelial dysfunction.

В последнее время у больных артериальной гипертонией (АГ) уделяется большое внимание изучению дисфункции эндотелия (ДЭ) и возможностям ее коррекции [1,2]. Это связано с тем, что ДЭ играет важную роль в развитии различных осложнений у больных АГ и, в конечном итоге, влияет на прогноз заболевания [3,4].

В третьей редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 значительно расширены показания к комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ). С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии (МАГТ), больным даже с I степенью (ст.) АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [5]. При этом приоритет отдают применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [5]. К их преимуществам над произвольными комбинациями относятся, в т.ч. простоту назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению, а также меньшую стоимость.

В настоящее время известно влияние на ДЭ практически всех классов АГП [6-9]. Эффективность фиксированных комбинаций АГП в отношении ДЭ изучена мало и требует дальнейшего исследования.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния препарата фиксированной комбинации (ПФК) трандолаприла 2 мг и верапамила 180 мг, на ДЭ у пациентов с АГ II-III ст. согласно классификации JNC-VI (Joint National Committee USA), США, 1997.

Материал и методы

Были обследованы 39 больных АГ II-III ст. в возрасте 45-71 года (средний возраст $66,7 \pm 6,9$), АГ II ст. ($n=16$; 41,0%) и III ст. ($n=23$; 59,0%). Из них 20 женщин (51,3%) и 19 мужчин (48,7%). Из женщин АГ II ст. у 9 (45,0%) и III ст. у 11 пациентов (55,0%); из мужчин АГ II ст. у 7 (36,8%) и АГ III ст. у 12 пациентов (63,2%).

Критерии исключения: зависимость от алкоголя, лекарственных препаратов; психические заболевания или недееспособность; отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству; прогрессирование АГ в течение последнего месяца; наличие в анамнезе инсульта; преходящего нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда; нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения I-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов; сердечная недостаточность I-IV ФК по классификации Нью-

Йоркской ассоциации сердца (NYHA); нарушения ритма и проводимости сердца; сахарный диабет (СД); курение; клинически значимое заболевание дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическое заболевание, тяжелые эндокринные нарушения; паркинсонизм или другие заболевания, сопровождающиеся дрожанием мышц; беременность, лактация; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

Всем пациентам в начале исследования и через 24 нед. лечения проводили общеклиническое обследование, измерение “офисного” артериального давления (АД) по Короткову, суточное мониторирование АД (СМАД), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с использованием системы Esaote Megas (Италия), оснащенной линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц, эндотелий-зависимую реакцию оценивали по пробе с реактивной гиперемией (ПРГ) [10,11].

В режиме двухмерного сканирования фиксировали изменения диаметра плечевой артерии (ДПА) в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция) и в ответ на действие нитроглицерина (эндотелий-независимая реакция). Эндотелий-зависимый ответ оценивали при проведении ПРГ. На верхнюю треть плеча накладывали манжету, давление в которой нагнетали на 20-30 мм рт.ст. выше систолического АД (САД) в ПА, что блокировало кровоток в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Эндотелий-независимый ответ изучали на фоне сублингвального приема 0,01 мг нитроглицерина. Промежуток времени между ПРГ и приемом нитроглицерина составил 10 мин.

ДПА измеряли исходно в покое после 10 мин отдыха; через 4,5 мин после наложения манжеты в ПРГ; через 30 и 60 с после снятия манжеты; снова в покое после 10-минутного перерыва; через 1 и 5 мин после сублингвального приема нитроглицерина. Скорость кровотока оценивали в покое и в течение 15 с после снятия манжеты [10,11]. ДПА измеряли по границе между средним и адвентициальным слоем передней и задней стенок в непосредственной близости от выбранного исследователем анатомического маркера [10,11]. Измерения проводили линейным методом, который заключается в непосредственном измерении D артерии с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором: одной – на границе адвентиция-медия передней стенки артерии, другой – на границу медиа-адвентиция задней стенки. Изображение сосуда было автоматически синхронизировано с зубцом R. ЭЗВД рассчитывали как отношение изменения ДПА во время ПРГ к ее D в покое в процентном соотношении относительно исходного D, принятого за 100%. Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗВД) рассчитывали аналогично [10,11].

Таблица 1

Динамика показателей функции эндотелия через 24 нед. АГТ в общей группе пациентов, М±м

Группа	ЭЗВД, %			ЭНЗВД, %			ПРГ, %		
	Исходно	24 нед.	Δ%	Исходно	24 нед.	Δ%	Исходно	24 нед.	Δ%
ПФК n=15	7±0,83	10,6 ±0,78*	80,7 ±16,89*	22,2 ±2,33	19 ±0,86	-0,6 ±9,16	85 ±11,05	66,4 ±8,93*	-26 ±4,29*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; Δ – изменение показателя (%).

После обследования пациенты получили ПФК 1 табл. 1 раз в сут утром. Эффективность терапии оценивали путем измерения АД по методу Короткова через 4 нед. от начала лечения. В случае недостижения целевого АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) дозу препарата увеличивали до 2 табл. 1 раз в сут утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата анализировали на 8 нед. лечения: в случае недостижения целевого АД пациента исключали из исследования.

У 31 больного, получавшего ПФК на протяжении 24 нед., было достигнуто целевое АД по рутинному измерению. Нежелательные явления при приеме ПФК не зарегистрированы. Через 8 нед. лечения целевые цифры АД зарегистрированы у 31 (79,5%) больного, причем 1 табл. препарата принимал 21 (67,7%) пациент – 9 (42,9%) с АГ II ст. и 12 (57,1%) больных АГ III ст.; 2 табл. принимали 10 (32,3%) пациентов – 3 (30,0%) с АГ II ст. и 7 (70%) с АГ III ст. АД не достигло целевого уровня у 8 (20,5%) пациентов из 39, из них у 4 чел (50,0%) с АГ II ст. и 4 (50,0%) с АГ III ст. Таким образом, группа пациентов, которые получали ПФК на протяжении 48 нед. составила 31 человек.

При статистической обработке данных использовали приложения Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Гипотезу о равенстве средних оценивали по t-критерию Стьюдента или по F-критерию (дисперсионный анализ). Для изучения распределения дискретных признаков в различных группах применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности χ^2 по Пирсону. Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика АД на фоне лечения ПФК. На фоне АГТ в течение 24 нед. отмечено достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей офисного АД как САД, так и диастолического (ДАД). САД снизилось на $36,3 \pm 1,94$ мм рт.ст., а ДАД – на $24,4 \pm 2,54$ мм рт.ст. Целевое АД по данным рутинного измерения было достигнуто у 31 (79,5%) из 39 первоначально обследованных пациентов.

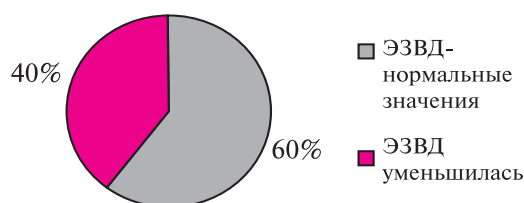


Рис. 1 Динамика показателей ЭЗВД на фоне 24 нед. АГТ ПФК.

Динамика показателей СМАД на фоне лечения ПФК. У больных через 24 нед. достоверно снизились показатели: среднего САД (САДср.) за сут. – со $142,8 \pm 1,62$ до $126,3 \pm 0,84$ мм рт.ст. (Δ : $-16,5 \pm 1,44$ мм рт.ст.); среднего ДАД (ДАДср.) за сут. – с $86,0 \pm 1,27$ до $77,3 \pm 0,85$ мм рт.ст. (Δ : $-8,7 \pm 1,12$ мм рт.ст.); частоты сердечных сокращений (ЧСС) средней за сутки – с $75,9 \pm 1,83$ до $77,7 \pm 1,54$ уд/мин (Δ : $-2,1 \pm 0,90$ уд/мин).

Динамика показателей целевого АД по данным СМАД на фоне лечения ПФК. На фоне терапии через 24 нед. целевых цифр среднесуточного АД ($\leq 125/80$ мм рт.ст.) по данным СМАД и по САД, и по ДАД достигли 16 (51,6%) пациентов.

Динамика показателей функции эндотелия через 24 нед. лечения ПФК. Из 31 больного ДЭ обнаружена у 15 пациентов (48,4%), из них 4 мужчин (26,7%) и 11 (73,3%) женщин, пациентов с АГ II ст. – 5 (33,3%), АГ III ст. – 10 (66,7%), больных < 60 лет – 4 (26,7%), ≥ 60 лет – 11 (73,3%) человек.

На фоне 24 нед. КАГТ выявлено достоверное улучшение показателей ЭЗВД (таблица 1). Показатели ПРГ также значимо изменялись. Достоверные изменения ЭНЗВД отсутствовали (таблица 1).

Через 24 нед. терапии в группе ПФК ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) больных из 15 (рисунок 1). Из них 1 мужчина (11,1%) и 8 женщин (88,9%); пациентов < 60 лет – 2 (22,2%), ≥ 60 лет – 7 (77,8%), больных АГ II ст. – 3 (33,3%), АГ III ст. – 6 (68,7%). Из 9 пациентов АД по данным среднесуточных показателей СМАД достигли целевых значений у 6 (66,7%) и не достигли – у 3 (33,3%) пациентов.

ЭЗВД улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%) пациентов. Из них 3 (50,0%) мужчин, 3 (50,0%) женщины, < 60 лет – 2 (33,3%), ≥ 60 лет – 4 (66,7%), больных АГ II ст. – 2 (33,3%), АГ III ст. – 4 (66,7%). У 2 (33,3%) пациентов АД по данным среднесуточных показателей СМАД целе-

Таблица 2

Динамика ЭЗВД и РГ в зависимости от достижения целевых значений АД по данным СМАД при лечении ПФК

$\Delta\%$	n	Пациенты, достигшие целевого АД	n	Пациенты, не достигшие целевого АД
ЭЗВД	8	82,84±17*	7	80,7±16,87*
ПРГ	8	-28,09±3,07*	7	-24,13±5,07*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

вые уровни АД достигнуты, у 4 (66,7%) — не достигнуты.

Через 24 нед. АГТ ПФК у больных, достигших целевых значений АД по данным СМАД, достоверно снизились показатели ПРГ и увеличилась ЭЗВД; у больных, не достигших целевых значений АД, достоверно снизились показатели ПРГ и увеличилась ЭЗВД (таблица 2).

Обсуждение

На фоне АГТ ПФК в течение 24 нед. отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения АД, как САД, так и ДАД (ΔСАД: $-36,3 \pm 1,94$ мм рт.ст., ΔДАД: $-24,4 \pm 2,54$ мм рт.ст.).

Антигипертензивная эффективность комбинации верапамил/трандолаприл доказана во многих исследованиях. Относительно недавно завершилось проспективное, рандомизированное исследование на параллельных группах INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study), в котором участвовали 22576 пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) > 50 лет [12]. На фоне лечения в группе пациентов, получавших на 3 этапе исследования ПФК, уровни САД и ДАД достоверно снизились. Снижение САД через 24 мес. от начала наблюдения составило $18,7 \pm 22,2$ мм рт.ст.; ДАД — $10,0 \pm 12,4$ мм рт.ст.

На фоне терапии фиксированной комбинацией трандолаприл 2 мг/верапамил 180 мг на протяжении 24 нед. получено более выраженное снижение САД и ДАД — $36,3 \pm 1,94$ мм рт.ст. и $24,4 \pm 2,54$ мм рт.ст., соответственно; пациенты не отличались по полу, возрасту. Однако в настоящем исследовании пациенты сразу начинали терапию с фиксированной комбинации антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с увеличением дозы в 2 раза при необходимости. В исследовании INVEST только на 3 этапе пациенты получали 2 табл. ПФК, но была возможность добавлять препараты из других классов. Несмотря на это настоящее исследование, также как и INVEST, показало эффективное снижение САД и ДАД на фоне комбинированной терапии, включающей АК и ИАПФ.

В исследовании ТЕАМ [13] сравнивали антигипертензивный эффект МАГТ трандолаприлом и КАГТ ПФК. В исследовании 163 пациента на протяжении 4 нед. получали МАГТ трандолаприлом 2 мг/сут., при недостижении целевых значений АД пациентов переводили на ПФК, который они получали следующие 4 нед. У пациентов, получавших 4 нед. ПФК, отмечено достоверное снижение офисного САД (Δ 19,5%) и ДАД (Δ 19,5%). Эти показатели ниже тех, которые были получены, однако, в данном исследовании пациенты принимали ПФК 4 нед., доза препарата не увеличивалась до 2 табл. в сут, что имело место у 32,3% пациентов в настоящей работе.

Эффективность ПФК изначально оценивали у 39 больных. Через 8 нед. лечения целевые цифры АД согласно “офисного” АД зарегистрированы у 31 (79,5%) больного, причем 1 табл. препарата получал 21 (67,7%) пациент и 2 табл. — 10 (32,3%) пациентов, АД не достигло целевого уровня у 8 (20,5%) пациентов из 39.

В исследовании INVEST [12] также оценивали процент достижения целевого АД на фоне терапии с применением ПФК. К концу периода наблюдения целевой уровень САД удалось достичь у 65% больных, ДАД контролировалось у 88,5%. Эти данные отличаются от тех, которые получены в этой работе, однако следует отметить, что в INVEST пациенты наблюдались 96 нед. и лишь на 3 этапе принимали 2 табл. ПФК; сохранялась возможность добавлять препараты других классов.

В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tensión Arterial) [14] сравнивали антигипертензивную активность препарата ПФК с МАГТ любыми препаратами у больных СД 2 типа (СД-2). В открытое, рандомизированное исследование были включены 775 больных СД-2 с АД > 140/90 мм рт.ст. У пациентов основной группы (n=381), получавших комбинацию трандолаприла (2 мг) и верапамила SR (180 мг) в течение 8 нед. ДАД снизилось на 5,6 мм по сравнению с 2,9 мм в контрольной группе. У 82% больных, получавших комбинированную терапию, ДАД достигло уровня < 90 мм рт.ст., что было достоверно больше, чем в группе больных, принимавших один препарат (74%). За 8 нед. ПФК снизил АД до целевых значений у 79,5% пациентов, однако при этом оценивались как САД, так и ДАД. Известно, добиться целевого значения САД сложнее, чем ДАД. В исследованиях NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) и HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) продемонстрировано, что частота достижения целевых значения САД в 1,5-3 раза меньше, чем ДАД независимо от пола и возраста больных [15,16].

Проведено исследование [17], целью которого было изучение влияние комбинированной терапии ПФК на АД и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных гипертонической болезнью (ГБ) и нефрогенной формой АГ. В исследовании также определяли процент достижения целевого АД по данным офисного измерения. В него были включены 20 больных мягкой и умеренной АГ; 16 завершили исследование. У 9 диагностирована ГБ, у 7 — вторичная АГ на фоне хронического пиелонефрита. Исходно и через 8 нед. лечения помимо других исследований измерялось клиническое АД, проводилось СМАД. По данным “офисного” АД целевые уровни АД зарегистрировали у 62,5% пациентов. По данным авторов за 8 нед. ПФК

снизил АД до целевых значений у 79,5% пациентов, однако в настоящем исследовании принимали участие пациенты с АГ без патологии почек.

Известно влияние на ДЭ практически всех классов АГП [18-22]. Эффективность фиксированных комбинаций АГП в отношении ДЭ требует дальнейшего изучения. В исследовании проанализировано влияние на ДЭ одной фиксированной комбинации АГП.

На фоне 24 нед. терапии ПФК ЭЗВД увеличилась на $80,7 \pm 16,89\%$. Через 24 нед. ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15, улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%). Исследований влияния изучаемого ПФК на ЭЗВД у больных АГ в доступной литературе не найдено.

В состав ПФК входят АК недигидропиридинового ряда верапамил и ИАПФ трандолаприл. В отношении этих препаратов в доступной литературе не найдено публикаций о влиянии на ДЭ. Однако можно предположить позитивное влияние такого ПФК на ЭЗВД за счет входящего в его состав ИАПФ трандолаприла. Существуют многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что применение этого класса препаратов улучшает эндотелиальную функцию и тормозит процессы атерогенеза [2,18,19,23-26].

Известно, что существуют два основных механизма влияния ИАПФ на эндотелиальную функцию. Во-первых, ИАПФ предотвращают расщепление брадикинина, являющегося одним из самых мощных стимуляторов выработки эндотелиоцитами NO — эндотелиального фактора гиперполяризации и, во-вторых, блокируют образование ангиотензина-II [1,2,29]. Важная роль брадикининового механизма действия ИАПФ была продемонстрирована в исследовании, проведенном в 1997г на 10 волонтерах [1,30]. Инфузия добровольцам ИАПФ квинаприла сопровождалась увеличением D лучевой артерии в ответ на ПРГ; сочетанное применение квинаприла с икатибантом (НОЕ 104) — блокатором B_2 -брадикининовых рецепторов — полностью нивелировало эту дилатирующую реакцию [1,30].

Были получены экспериментальные и клинические данные о том, что АК дигидропиридинового ряда длительного действия, такие как нифедипин GITS, амлодипин, фелодипин, пранидипин, лацидипин улучшают ЭЗВД за счет снижения разрушения NO [2,28,29,31]. Считают, что основным меха-

низмом увеличения NO на фоне применения АК служит их антиокислительное действие, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO [2,29]. АК препятствуют действию ангиотензина-II и эндотелина-1 на уровне гладкомышечных клеток [32].

Следует отметить, что через 24 нед. терапии ПФК ЭЗВД пришла в норму у 9 (60,0%) пациентов из 15, из них у 2/3 достигнуты целевые значения АД, у 1/3 не достигнуты. ЭЗВД улучшилась, но не пришла к нормальным значениям, у 6 (40,0%) пациентов, из них целевое АД было достигнуто у 1/3 больных, у 2/3 оно не достигнуто. Достоверные различия в степени снижения РГ и степени увеличения ЭЗВД между пациентами, достигшими и не достигшими целевых значений АД по данным СМАД, отсутствовали. Таким образом, отмечена связь между достижением целевых значений АД и коррекцией изменений функции эндотелия. Однако у больных, не достигших целевого АД, также отмечается достоверное улучшение функции эндотелия.

С одной стороны, эти результаты согласуются с рядом работ, авторы которых указывают на улучшение функции эндотелия при нормализации значений АД [3,6,27,28]. С другой стороны, отсутствовали указания на целенаправленное изучение динамики состояния эндотелия у больных АГ, у которых целевое АД не было достигнуто, в т.ч. по данным СМАД, несмотря на проведение лечения. Полученные результаты позволяют предположить, что снижение АД на фоне лечения, даже если не удастся достигнуть его целевого уровня по данным СМАД, приводит к улучшению эндотелиальной функции. При этом нельзя исключать и негемодинамические механизмы коррекции ДЭ на фоне терапии ПФК.

Положительное влияние ПФК на показатели функции эндотелия, по-видимому, реализуется главным образом, через трандолаприл, входящий в его состав. Однако нельзя исключить возможность положительного влияния верапамила на ДЭ.

Таким образом, у больных АГ II-III лечение фиксированной комбинацией (трандолаприл 2 мг/верапамил 120 мг) в дозе 1-2 табл. 1 раз в сут. обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, в т.ч. по результатам СМАД, улучшает функцию эндотелия. Более широкое использование этой фиксированной комбинации в реальной практике в качестве терапии первой линии позволит повысить эффективность лечения АГ и, следовательно, снизить частоту ССО и смертность.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). Москва 2001.
2. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1), (145): 11-5.

3. Kaplan N-M. The endothelium as prognostic factor and therapeutic target: what criteria should we apply? J-Cardiovasc-Pharmacol 1998; 32(Suppl 3): S78-80.
4. Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. Clin Cardiol 1997; 20(5): 426-32.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение №2 к ж "Кардиоваск тер профил" 2008; 7(6): 11-32.
6. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Кобылянский А.Г. и др. Влияние антагониста кальция лацидипина на суточный профиль артериального давления и уровень NO у больных гипертонической болезнью. Практик врач 2000; 2(18): 50-2.
7. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. Тер архив 2000; 72(1): 40-4.
8. Maeso R, Rodrigo E, Munozgarcia R, et al. Chronic treatment with losartan ameliorates vascular dysfunction induced by aging in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1998; 16: 665-72.
9. Tzemos N, Lim P-O, MacDonald T-M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation 2001; 104(5): 511-4.
10. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Тер архив 1998; 4: 15-9.
11. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997; 7: 41-5.
12. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). JACC 1998; 32: 1228-37.
13. Widimsky J, Dzurik R. The TEAM study of the effectiveness and tolerance of treatment of essential hypertension with a fixed combination of trandolapril and verapamil. Vnitr Lek 1998; 44(6): 326-31.
14. Ruilope LM, de la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutic attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomised trial: the EDICTA study. J Hypert 1999; 17: 1917-23.
15. 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) randomized trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
16. US Department of Health and Human Services (DHHS); National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1991, NHANES III data files.
17. Чихладзе М., Самедова Х.Ф., Блинова Е.В. и др. Эффективность применения комбинации трандолаприла и верапамила SR у больных артериальной гипертензией. Кардиоваск тер профил 2007; 2: 8-12.
18. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. Тер архив 2000; 72(1): 40-4.
19. Alderman MH, Cohen H, Roque, et al. Effect of long-acting and short-acting calcium antagonists on cardiovascular outcomes in hypertensive patients. Lancet 1997; 349: 594-8.
20. Pauletto P, Scannapieco G, Pessina AC. Sympathetic drive and vascular damage in hyper tension and atherosclerosis. Hypertension 1991; 17 (Suppl III): III75-81.
21. Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De Hoff R, et al. A calcium antagonist vs a non - calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. JAMA 2003; 290: 2805-16.
22. Tzemos N, Lim P-O, MacDonald T-M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. Circulation 2001; 104 (5): 511-4.
23. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10(1) (145): 11-5.
24. Метелица В.И. Гипертоническое сердце (гипертоническая болезнь сердца) и вторичная медикаментозная профилактика. Тер архив 1992; 64: 112-6.
25. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. J Hypertens 1998; 16(4): 447-56.
26. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. Can J Cardiol 1996; 12: 127-37.
27. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза (обзор литературы). Тер архив 1997; 69(9): 80-3.
28. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000. Ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Москва 2001.
29. Задонченко В.С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндотелия и оксид азота при сердечной недостаточности. РМЖ 2005; 80-7.
30. Horing B, Drexler H. Endothelial function and bradykinin in humans. Drugs 1997; 54(Suppl): 542-7.
31. Kiowski W, Lüscher TF, Linder L, Buhler FR. Endothelin-1-induced vasoconstriction in humans. Reversal by calcium channel blockade but not by nitrovasodilators or endothelium-derived relaxing factor. Circulation 1991; 83: 469-75.
32. Ruschitzka F, Corti R, Noll G, Luscher T-F. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens 1999; 17(Suppl 1): S25-35.

Поступила 22/09-2009