

# Применение комбинации олмесартана с лерканидипином для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациента с гипертонической болезнью

**О. В. Зимницкая**, к.м.н., ассистент кафедры, врач-кардиолог профессорской клиники  
**М. М. Петрова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой, врач-кардиолог профессорской клиники

Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

## *Use of combination of olmesartan with lercanidipine for endothelial dysfunction correction in patient with essential hypertension*

O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

### Резюме

В статье описан клинический случай фармакотерапии пациента с гипертонической болезнью комбинацией лекарственных препаратов олмесартан и лерканидипин. Авторы оценивали влияние этой комбинации не только на степень снижения артериального давления (АД), но и на уровни таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как sPECAM-1 и копептин. Фармакотерапия данной комбинацией проводилась в течение 28 недель. Было установлено, что у данного пациента комбинация олмесартана с лерканидипином привела к достижению целевого уровня артериального давления и снижению уровня sPECAM-1 в 2,5, а уровня копептина — в 5,0 раза по сравнению с исходными уровнями до лечения. Авторы делают вывод о том, что комбинация олмесартана с лерканидипином приводит не только к нормализации АД, но и снижает выраженность эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе патогенеза гипертонической болезни.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, копептин, sPECAM-1, олмесартан, лерканидипин.

### Summary

The clinical case of essential hypertension patient pharmacotherapy using the combination of olmesartan with lercanidipine was described in the article. The authors evaluated the effect of this combination not only on the degree of lowering blood pressure, but also on the levels of markers of endothelial dysfunction such as sPECAM-1 and copeptin. Pharmacotherapy with this combination of medicines was carried out for 28 weeks. It was found that in this patient the combination of olmesartan with lercanidipine led to the achievement of the blood pressure target level and decrease the level of sPECAM-1 by 2.5 times, and the level of copeptin by 5 times compared with the initial levels before treatment. Thus, the authors concluded that the combination of olmesartan and lercanidipine not only leads to the normalization of blood pressure, but also reduces the severity of endothelial dysfunction, which underlies the pathogenesis of essential hypertension.

**Key words:** essential hypertension, endothelial dysfunction, copeptin, sPECAM-1, olmesartan, lercanidipine.

### Актуальность

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из важнейших проблем здравоохранения в России и во всем мире, что связано с высокой распространенностью, низкой приверженностью к лечению и наличием таких ее тяжелых осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. В России распространенность ГБ среди мужчин составляет 47,3%, а среди женщин — 39,6%. Несмотря на то что в последние годы в России отмечалось снижение смертности от ГБ и ее осложнений, тем не менее, по сравнению со странами Европы и США, общий коэффициент смертности на тысячу человек от ГБ остается высоким. В 2015 году общий показатель смертности от ГБ на 1 тысячу человек составил в России 12,9, в Финляндии — 9,5, а в США — 8,5 случая [10].

Главным звеном патогенеза ГБ является эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется снижением продукции вазодилататоров (оксида азота, простациклина), повышением биосинтеза вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоксан А2), экспрессией молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [5, 7]. Поэтому поиск высокоэффективных препаратов, которые будут не только снижать артериальное давление (АД) до целевого уровня, но и оказывать корректирующее влияние на патогенетические звенья ГБ, является актуальной задачей.

### Клинический случай

*Пациент М.*, 70 лет, обратился в поликлинику Краевой клинической

больницы г. Красноярска к врачу-кардиологу с жалобами на повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головными болями; нажимающие боли за грудиной, возникающие при подъеме на третий этаж и длящиеся 5 минут, купирующиеся в покое; на одышку при подъеме по лестнице на третий этаж.

### Из анамнеза заболевания

Пациент страдает гипертонической болезнью в течение 15 лет с максимальными цифрами артериального давления 180/100 мм рт. ст. Клиника стенокардии в течение 2 лет. В анамнезе инфаркта миокарда и инсульта у пациента не было. Пациент не курит, не употребляет алкоголь. До обращения к врачу-кардиологу пациент

регулярно принимал бисопролол 5 мг, кардиомагнил 75 мг, аторвастатин 10 мг, эналаприл 5 мг раз в день.

### **Результаты объективного обследования**

При объективном обследовании состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. Рост 166 см, вес 91 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 33 кг/м<sup>2</sup>. Таким образом, согласно действующим российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения [11], у пациента ожирение I степени. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Левая граница относительной сердечной тупости расширена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд./мин. Артериальное давление на правой руке 148/77, на левой — 152/89 мм рт. ст. Пульсовое давление (ПД) на правой руке 71 (повышено), на левой — 63 мм рт. ст. (повышено). Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет ожирения. Отеков нет.

### **Результаты инструментального и функционального обследования**

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с ЧСС 86 уд./мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

По данным эхокардиографии (Эхо-КГ), фракция выброса (ФВ) 69%. Склероз аорты с кальцинозом кольца и створок аортального клапана. Кальциноз кольца и створок митрального клапана. Расширена полость левого предсердия до 4,7 см (при норме до 4,0 см). Гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Митральная недостаточность I степени. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по первому типу. Участки гипокинезии и акинезии не выявлены. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Признаков легочной гипертензии нет.

Таким образом, данные ЭКГ и Эхо-КГ подтверждают наличие гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия.

Также у пациента рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки ЛЖ для уточнения вида гипертрофии миокарда. ММЛЖ рассчитывалась по следующей формуле, взятой из рекомендаций [8]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times \{(КДР + \text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})^3 - (КДР^3)\}) + 0,6,$$

где КДР — конечный диастолический размер (см); ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (см); ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см).

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ} \\ \text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Р}^{0,725} \times \text{В}^{0,425},$$

где Р — рост (см), В — вес (кг), ППТ — площадь поверхности тела.

Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) рассчитывалась по формуле, взятой из рекомендаций [8]:

$$\text{ОТС ЛЖ} = 2 \times \text{ТЗСЛ} / \text{КДР}.$$

У данного пациента ММЛЖ 286,9 г; ППТ 1,9886 м<sup>2</sup>, ИММЛЖ 144,3 г/м<sup>2</sup>, относительная толщина стенки левого желудочка — 0,45. За верхнюю границу нормальных значений ИММЛЖ, согласно актуальным российским рекомендациям [9], принималась величина 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин. В связи с тем, что у пациента ИММЛЖ и относительная толщина стенки левого желудочка превышают нормативные показатели, это указывает на наличие у него концентрической гипертрофии левого желудочка.

По биохимическому анализу крови: мочевины 7,8 ммоль/л (норма), креатинина 95 мкмоль/л (норма), общего холестерина (ХС) 5,85 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 4,27 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 0,64 ммоль/л (в норме), триглицериды 1,39 ммоль/л (норма), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 0,95 ммоль/л,

коэффициент атерогенности — 5,16. По данным биохимического анализа крови выявлено, что повышены уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и коэффициент атерогенности, а ХС ЛПВП снижен, что свидетельствует о наличии у пациента нарушения липидного обмена — дислипидемии. Согласно современным клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по нарушениям липидного обмена [1], у пациента гиперлипидемия типа Па.

По данным суточного мониторинга АД (СМАД), у пациента днем наблюдается мягкая систоло-диастолическая, а ночью — умеренная систоло-диастолическая гипертензия. Согласно данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, у пациента выявлены признаки атеросклеротического поражения сонных артерий (общей и внутренней сонной справа и слева) с незначительным стенозированием без гемодинамических нарушений. По данным ультразвукового исследования, со стороны почек патологии не выявлено, что исключает ренопаренхиматозную артериальную гипертензию.

Пациенту был поставлен диагноз «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ПФК, СН ПА (ФК II по NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Фон: ожирение I-й степени, гиперлипидемия типа Па. Атеросклероз брахиоцефальных артерий».

В дополнение к базовой терапии бета-блокаторами, дезагрегантами и статинами пациенту были назначены: 1) олмесартан (Кардосал), таблетки в дозе 20 мг, независимо от приема пищи, утром раз в день по одной таблетке; 2) лерканидипин (Леркамен) в дозе 10 мг по одной таблетке до еды днем раз в день.

Пациент получал комбинацию олмесартана с лерканидипином в течение 28 недель лечения. У пациента утром натошак производился забор венозной крови из локтевой вены. По стандартной методике выделялась плазма крови. Затем проводился иммуноферментный анализ с целью определения концентрации

копептина и sPECAM-1 в плазме крови пациента. Кровь забиралась два раза: до назначения комбинации препаратов олмесартана и лерканидипина и через 28 недель лечения данной комбинацией.

### Обсуждение

По современным российским клиническим рекомендациям [9], для лечения гипертонической болезни можно использовать пять классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики и В-адреноблокаторы или их рациональные комбинации. Так как ключевым звеном патогенеза артериальной гипертензии (АГ) является эндотелиальная дисфункция [2], фармакотерапия должна быть направлена не только на снижение АД, но и на клеточном уровне должна способствовать снижению выраженности эндотелиальной дисфункции.

Олмесартана медоксомил относится к блокаторам рецепторов ангиотензина II, избирательно блокирующим ангиотензиновые рецепторы первого типа. Ранее было установлено, что олмесартан не только снижает АД, но и уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и объем атеросклеротических бляшек [14]. Лерканидипин является дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, обладающим высокой липофильностью и вазоселективностью. Высокая липофильность лерканидипина позволяет этому препарату фиксироваться к липидному бислою мембран гладкомышечных клеток сосудов и вызывать длительную блокаду трансмембранных кальциевых каналов [6].

На фоне 28-недельного лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином самочувствие пациента улучшилось, уменьшились головные боли, реже стали возникать ангинозные приступы, уменьшилась одышка, АД снизилось до целевого уровня: с 152/89 до 118/70 мм рт. ст. (рис. 1). У данного пациента эндо-

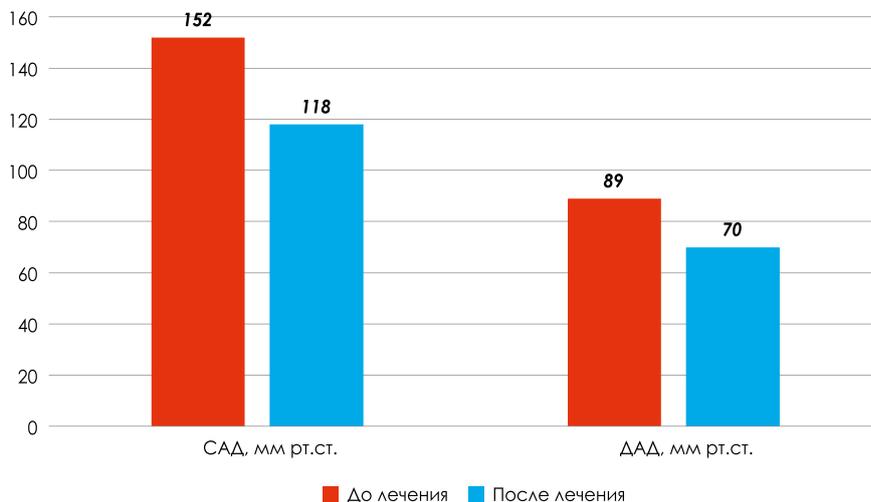


Рисунок 1. Снижение артериального давления на фоне терапии комбинацией олмесартана с лерканидипином.

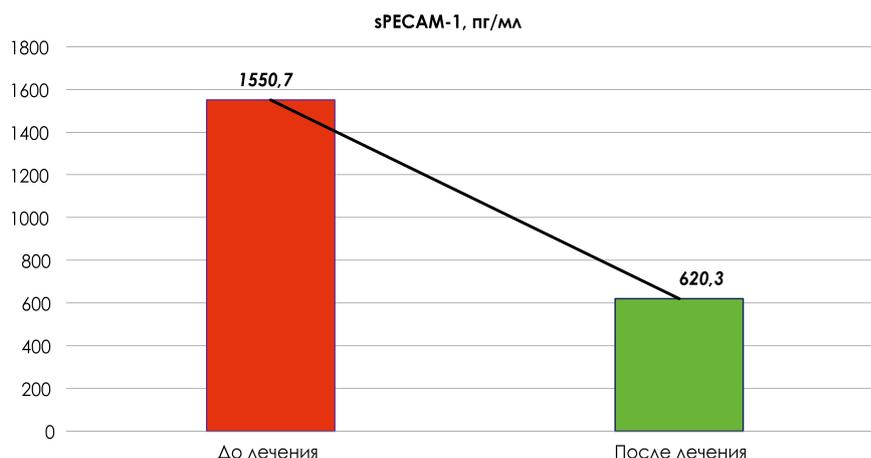


Рисунок 2. Уровень sPECAM-1 в плазме крови пациента до и после лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином.

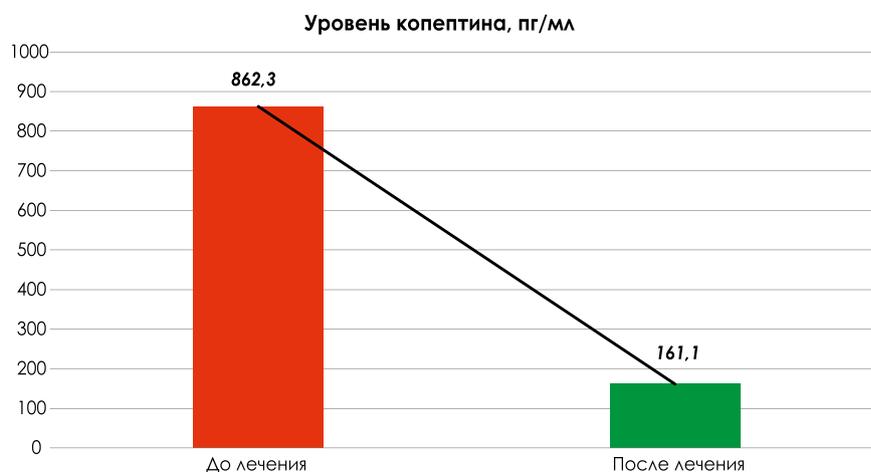


Рисунок 3. Уровень копептина в плазме крови пациента до и после лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином.

телиальная дисфункция оценивалась по уровню sPESAM-1 (растворимая форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа, soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1) и уровню копептина. Подробнее о sPESAM-1 и других маркерах эндотелиальной дисфункции описано в ранее опубликованной работе [3]. Нами было установлено, что уровень копептина статистически значимо повышается при эндотелиальной дисфункции и гипертонической болезни [4]. То есть копептин также является маркером эндотелиальной дисфункции. Снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови будет указывать на уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции.

У пациента на фоне лечения комбинацией ольмесартана с лерканидипином в течение 28 недель уровень sPESAM-1 снизился в 2,5 (рис. 2), а уровень копептина в 5,0 раза (рис. 3), что свидетельствует о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции на фоне лечения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что антигипертензивные препараты ольмесартан и лерканидипин обладают не только антигипертензивным эффектом, но и способствуют коррекции эндотелиальной дисфункции.

В 2007 году японский исследователь М. Науа с соавт. оценивали влияние ольмесартана и амлодипина на коронарный кровоток в миокарде и коронарное сосудистое сопротивление с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Ольмесартан и амлодипин назначались в течение 12 недель. Ольмесартан и лерканидипин одинаково снижали АД до целевого уровня. Японские исследователи установили, что в группе пациентов с ГБ, принимавших ольмесартан в течение 12 недель, коронарный кровоток в миокарде повысился, а коронарное сопротивление снизилось по сравнению с исходным уровнем. В группе амлодипина таких изменений не наблюдалось.

Поэтому исследователи сделали вывод о том, что ольмесартан, в отличие от амлодипина, улучшает эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий. Кроме того, в этом исследовании оценивался уровень супероксиддисмутазы до и после лечения в обеих группах. Только в группе пациентов, принимавших ольмесартан, уровень супероксиддисмутазы (СОД) повысился. Также была установлена взаимосвязь между увеличением уровня СОД и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации [13].

В исследовании, проведенном английскими учеными I. S. Mackenzie и соавт., установлено, что лерканидипин значительно снижает центральное пульсовое давление и индекс аугментации. Это указывает на улучшение состояния сосудистой стенки на фоне терапии лерканидипином [12].

#### Заключение

Описанный нами клинический случай демонстрирует способ патогенетического лечения гипертонической болезни с помощью комбинации ольмесартана с лерканидипином, направленный не только на снижение артериального давления до целевого уровня, но и на коррекцию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе гипертонической болезни.

Коррекция эндотелиальной дисфункции позволит предотвратить дальнейшее поражение органов-мишеней, что снизит риск возникновения таких опасных осложнений гипертонической болезни, как инсульт, инфаркт, расслаивающая аневризма аорты и тяжелая сердечная недостаточность. Авторы рекомендуют врачам использовать комбинацию ольмесартана с лерканидипином у пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии с целью достижения целевого уровня АД и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### Список литературы

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. [и др.] Диагностика и коррекция нарушенных липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22.
2. Загидуллин Н.Ш., Валеева К.Ф., Гассанов Н. [и др.] Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 50 (5): 54–60.
3. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). В мире научных открытий 2015; 4: 204–230.
4. Зимницкая О.В., Петрова М.М. Уровень копептина в плазме крови у пациентов с гипертонической болезнью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (1): 20–26.
5. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е. [и др.] Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 90 (2): 165–170.
6. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: особенности лерканидипина. Российский кардиологический журнал. 2015; 118 (2): 110–114.
7. Михно В.А. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. Забайкальский медицинский вестник. 2009; 1: 53–64.
8. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции сердца. Пер. с англ. под редакцией д.м.н., проф. Ю.А. Васюка. Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу 2012;95 (3): 1–28.
9. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. [и др.] Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015; 10 (1): 3–30.
10. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. [и др.]. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 17 (4): 53–60.
11. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 164 с.
12. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z. [et al.] Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension 2009; 54 (2): 409–413.
13. Naya M, Tsukamoto T, Morita K. [et al.] Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2007; 50 (12): 1144–1149.
14. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T. [et al.] Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. Therap. Adv. Cardiovasc. Dis. 2007; 1 (2): 97–106.

