



Возможности коррекции сосудистой жесткости с использованием двух режимов терапии

Дроздецкий С.И., Кучин К.В.*

ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России.
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1

Авторы:

Кучин Кирилл Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА.

Дроздецкий Сергей Ильич, д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ГБОУ ВПО НижГМА.

Резюме

Цель

Определить наиболее оптимальный режим антигипертензивной терапии, с точки зрения воздействия на состояние эластических свойств сосудистой стенки.

Материал и методы

Целевой группой исследования явились мужчины в возрасте 20–70 лет с артериальной гипертензией без тяжелой соматической патологии. В ходе исследования сравнивалась васкулопротективная активность режима терапии основанного на ретардированной форме метопролола тартрат vs режима терапии, основанном на фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла.

Результаты

Несмотря на сопоставимый антигипертензивный эффект двух схем лечения, наиболее благоприятный эффект на состояние сосудистой стенки оказывала фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла в качестве базисного препарата.

Заключение

Результаты исследования позволяют рекомендовать фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла как приоритетную при лечении пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, имеющих нарушения эластичности сосудистой стенки.

Ключевые слова

Артериальная гипертензия, индекс аугментации, скорость пульсовой волны в аорте, сосудистая стенка.

Possibilities of using two treatment regimen for vascular stiffness correction

Drozdetsky S.I., Kuchin K.V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Authors:

Kirill V. Kuchin, M.D. Ph.D., assistant of the department of hospital and outpatient therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Sergei I. Drozdetsky, M.D., Ph.D, professor of the department of hospital and outpatient therapy, Nizhny Novgorod State Medical Academy

Summary**Objective**

To find the optimal regimen of antihypertensive therapy with the most evident effect on elastic properties of blood vessels.

Materials and methods

This study involved male patients 20-70 years old with arterial hypertension without severe somatic diseases and compared vasculoprotective activity of two therapeutic regimens based either on long acting metoprolol tartrate or on fixed combination of amlodipine and lisinopril.

Results

Although both treatment regimen had comparable antihypertensive effect, using fixed combination of amlodipine and lisinopril as a basis therapy demonstrated better vasculoprotective activity.

Conclusion

The results of this study allow to recommend fixed drug combination of amlodipine and lisinopril as the preferable one for the treatment of male patients with arterial hypertension and abnormalities of vessel wall elasticity.

Keywords

Arterial hypertension, augmentation index, aortic pulse wave velocity, vessel wall

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия	ИА _{ао24}	— среднесуточное значение индекса аугментации в аорте
АД	— артериальное давление	ИАПФ	— ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
АК	— антагонисты кальция	ИБС	— ишемическая болезнь сердца
АРА	— антагонисты ангиотензиновых рецепторов 2 типа	ЛВП	— холестерин липопротеидов высокой плотности
β-АБ	— β-адреноблокаторы	ЛНП	— холестерин липопротеидов низкой плотности
ГЛЖ	— гипертрофия миокарда левого желудочка	ММР-9	— матриксная металлопротеиназа-9
ДАД	— диастолическое артериальное давление	ОНМК	— острое нарушение мозгового кровообращения
ДАД ₂₄	— среднесуточное диастолическое артериальное давление	ОХ	— общий холестерин
ДАДА _{ао24}	— среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте	ПАД ₂₄	— среднесуточное пульсовое артериальное давление
ИА	— индекс аугментации	ПАДА _{ао24}	— среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте
ИА ₂₄	— среднесуточное значение индекса аугментации		

Пульс₂₄ — среднесуточная частота пульса
САД — систолическое артериальное давление
САД₂₄ — среднесуточное систолическое артериальное давление
САДа₀₂₄ — среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМ АД — суточное мониторирование артериального давления

СПВа₀ — скорость распространения пульсовой волны в аорте
СПВа₀₂₄ — среднесуточная скорость распространения пульсовой волны в аорте
ТГ — триглицериды
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Замедление, а в лучшем случае обратное развитие, процесса увеличения сосудистой жесткости, как патологического процесса при артериальной гипертензии (АГ), представляет несомненный практический интерес. В различных исследованиях показано положительное влияние таких немедикаментозных методов воздействия, как физические упражнения, снижение массы тела, низкосолевая диета, умеренное употребление алкоголя, употребление в пищу чеснока, рыбьего жира и α -линолевой кислоты [1].

Среди лекарственных средств доказанным эффектом замедления ремоделирования сосудов обладают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты ангиотензиновых рецепторов 2 типа (АРА), антагонисты кальция (АК), некоторые β -адреноблокаторы (β -АБ), индапамид, нитраты и статины [2–4]. При этом, обязательным условием влияния терапии указанными классами препаратов на состояние эластических свойств сосудов является достижение целевого уровня артериального давления (АД) [3]. Тем не менее, в исследовании COMPLIOR (расшифровка д.б.) [5] впервые был поставлен вопрос о наличии дополнительных (плейотропных) эффектов различных классов антигипертензивных препаратов на жесткость сосудистой стенки, не связанных со снижением АД. Оказалось, что на фоне терапии ИАПФ в сочетании с индапамидом удалось снизить скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВа₀) на 9%, при этом не было выявлено корреляции между степенью снижения АД и СПВа₀. Эти данные позволяют судить о наличии дополнительных факторов, влияющих на эластичность сосудов, кроме степени снижения АД у пациентов с АГ на фоне терапии ИАПФ. В другом исследовании [6], несмотря на сопоставимое снижение АД в группах пациентов, принимавших ИАПФ, АК и АРА, значимого снижения СПВа₀ удалось достичь только в группе, принимавшей ИАПФ. Кроме того, еще в одном ис-

следовании [7], подтверждающем высокую васкулопротективную активность ИАПФ, проводилось сравнение четырех классов антигипертензивных препаратов (ИАПФ, АРА, β -АБ, АК). Оказалось, что пациенты, принимавшие ИАПФ и АРА, имели значительно лучшие показатели эластичности сосудов по истечении 4 мес. антигипертензивной терапии в сравнении с пациентами, получавшими β -АБ. При этом группа больных АГ, получавшая АК, занимала промежуточное положение.

Лизиноприл является одним из наиболее изученных представителей класса ИАПФ [8]. Его эффективность изучена в > 50 многоцентровых исследованиях с участием > 30 тыс. пациентов. В частности, было показано достоверное положительное влияние комбинированной терапии лизиноприл/симвастатин на СПВа₀ и индекс аугментации (ИА) [9]. Необходимо заметить, что целевые значения АД и показателей липидного спектра в этом исследовании были достигнуты у большинства пациентов в течение первых 2 мес. лечения, тогда как нормализация СПВа₀ и ИА отмечалась лишь к 6 или 12 мес. Эти данные доказывают необходимость проведения длительной терапии с целью замедления или обратного развития морфологической перестройки сосудистой стенки. В работе [10] назначение лизиноприла взамен любому другому ИАПФ в схеме лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ходе 6-месячной терапии приводило к достоверному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации, а также имелись положительные тенденции в отношении СПВа₀ и ИА.

АК при лечении пациентов с АГ также доказали свою эффективность в плане достижения целевых уровней АД и органопroteкции [11]. Васкулопротективный эффект препаратов этого класса, обусловлен прямым расслабляющим действием на сосуды, а также их способностью регулировать метаболизм коллагена в гладкомышечных клетках [12]. Наиболее применяемым в настоящее

время представителем дигидропиридиновых АК является амлодипин. Монотерапия амлодипином позволяет достигать целевых уровней АД у 75–87% пациентов [13]. В крупном исследовании [14] показано, что амлодипин наряду с ИАПФ обладает наилучшей способностью вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Исследование PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) [15] показало возможность амлодипина уменьшать толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. В небольшом исследовании [16] показана возможность амлодипина в ходе 6-месячной терапии значительно уменьшать СПВао.

Комбинация амлодипина и лизиноприла при лечении пациентов с АГ способствует потенцированию антигипертензивных и плейотропных эффектов, а также снижению риска развития нежелательных реакций. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [17] отмечено достоверное снижение общей смертности на 11%, сердечно-сосудистой смертности на 24%, риска развития мозгового инсульта на 23% у пациентов, получавших комбинацию ИАПФ/АК в сравнении с пациентами, получавшими β-АБ/тиазидный диуретик. В исследовании CAFÉ (The Conduit Artery Functional Endpoint Study) [18] было установлено, что причиной такого различия может служить меньшее снижение центрального давления у пациентов, получавших комбинацию β-АБ/тиазидный диуретик и отсутствие ее влияния на эластические свойства сосудов. Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [19] также продемонстрировало преимущество комбинации ИАПФ/АК над комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик. В группе ИАПФ/АК удалось снизить риск развития смешанной первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, процедуры по восстановлению проходимости коронарных артерий, на 19% в сопоставлении с комбинацией ИАПФ/тиазидный диуретик.

Фиксированная комбинация амлодипин + лизиноприл позволяет достичь целевого уровня АД у 77–99% пациентов с АГ 1–3 степеней по данным различных исследований [20–22]. Обсуждаемая комбинация продемонстрировала также и хорошую васкулопротективную активность. В ходе 6-месячной терапии [23] она превзошла комбинацию эна-

лаприл/гидрохлортиазид по способности снижать СПВао.

Несмотря на то, что β-АБ также являются препаратами первого ряда в лечении АГ, в настоящее время отсутствует однозначное мнение в отношении влияния β-АБ на жесткость сосудистой стенки. В некоторых исследованиях [24] было показано отсутствие влияния этого класса препаратов на показатели эластичности сосудов и центральное АД или даже их отрицательный эффект — увеличение ИА. Отдельные авторы [18, 25] ассоциировали с этим некоторое ухудшение прогноза у пациентов с АГ без коморбидной ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне применения β-АБ в сравнении с другими классами антигипертензивных средств. Тем не менее, в исследовании [26] с использованием метопролола ретардированного действия, показано достоверное снижение центрального АД и СПВао.

С учетом приведенных данных режим терапии пациентов с АГ, в основе которого лежит комбинация ИАПФ и АК представляется оптимальной для «сосудистой органопroteкции», однако это требует дальнейшего подтверждения, в частности в сопоставлении с метопрололом тартрат ретардированного действия.

Цель исследования — оценить васкулопротективную активность двух режимов терапии: фиксированная комбинация амлодипина/лизиноприла vs метопролола тартрат ретардированного действия, в качестве базисных схем лечения.

Материал и методы

В исследование включали пациентов мужского пола с АГ, подтвердивших свое добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исключали больных с обострением любых хронических или наличием острых заболеваний давностью < 3 мес.; острым коронарным синдром, декомпенсацией ХСН или острой сердечно-сосудистой недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) давностью < 1 года; сахарным диабетом; фибрилляцией предсердий; стабильной стенокардией напряжения III–IV функциональных классов; ХСН III–IV функциональных классов (NYHA).

Путем стратифицированной блоковой рандомизации пациенты, включенные в исследование, были распределены на 2 группы (n=30 в каждой). Первая группа («Группа 1») в качестве базисной антигипертензивной терапии получала фиксиро-



Рис. 1. Дизайн исследования

ванную комбинацию амлодипина/лизиноприла в стартовой дозе 5+10 мг соответственно. Режим терапии во второй группе («Группа 2») пациентов был основан на ретардированной форме метопролола тартрат в начальной дозе 50 мг 2 раза в сут. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Обследование и лечение пациентов осуществлялось согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [27]. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование (СМ) центрального артериального давления (АД) и оценка показателей ригидности сосудистой стенки осциллометрическим методом с помощью суточного монитора артериального давления МнСДП-2 и программного комплекса Vasotens, производства компании ВРLab (Нижний Новгород) [28]. В программу обследования также входило определение в крови уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), фермента, участвующего в расщеплении остатков коллагеновых и эластиновых волокон [29].

При статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики. Количественные данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей (М [25; 75]). Качественные и порядковые данные представлены как доля, выраженная в процентах. Для определения достоверности различий между двумя независимыми группами количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни, между тремя и более — критерий Крoскала-Уоллиса, меж-

ду группами качественных и порядковых признаков — критерий χ^2 . Достоверность различий между одной группой пациентов до и после лечения определялась в случае количественных признаков с помощью критерия Мак-Нимара, в случае качественных признаков — критерия χ^2 . При необходимости производилась поправка на множественное сравнение. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевая гипотеза отвергалась при значении $p < 0,05$. В качестве программного обеспечения статистического анализа использовался программный комплекс IBM SPSS Statistics 22.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика пациентов двух групп исследования до начала активной терапии представлена в табл. 1. Группы исследования оказались сопоставимы по возрасту пациентов, стажу АГ, окружности талии, индексу массы тела, систолическому АД (САД) и частоте пульса, количеству курящих респондентов и индексу курящего человека, распространенности у пациентов употребления алкоголя и малоподвижного образа жизни, а также частоте регистрации ГЛЖ, ИБС и ОНМК в анамнезе. При этом, в «Группе 2» диастолическое АД (ДАД) составило 98 [90; 102] мм рт. ст. (здесь и далее указана медиана, 25-й и 75-й квартили), а в «Группе 1» — 100 [93; 104] мм рт. ст. ($p=0,037$). Группы исследования оказались сопоставимы по всем изучаемым лабораторным показателям — об-

Таблица 1

Сравнение групп исследования (мужчины с АГ) по основным параметрам до начала активной терапии

Параметр	«Группа 1» (n=30)	«Группа 2» (n=30)	p
Возраст (лет)	50 [42;59]	50 [39;58]	0,359
Стаж АГ (лет)	8 [5;10]	5 [3;15]	0,386
Окружность талии (см)	105 [100;118]	106 [96;119]	0,882
Индекс массы тела	29,4 [28,4;34,7]	29,7 [26,3;34,5]	0,515
САД (мм рт. ст.)	154 [148;170]	152 [146;158]	0,358
ДАД (мм рт. ст.)	100 [93;104]	98 [90;102]	0,037
Пульс (уд/мин)	72 [62;75]	70 [65;78]	1,000
Частота курения	6 (20%)	10 (33%)*	0,191
Индекс курящего человека (пачка/лет)	22 [5;38,3]	30 [18,5;38,8]	0,408
Частота употребления алкоголя	24 (80%)	20 (67%)	0,191
Частота регулярных занятий физической культурой	0 (0%)	2 (7%)	0,246
Частота регистрации ГЛЖ	22 (73%)	16 (53%)	0,090
Частота регистрации ИБС	12 (40%)	14 (47%)	0,397
Частота регистрации ОНМК	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 [3,8;5,5]	4,9 [4,4;5,4]	0,614
ОХС (ммоль/л)	5,8 [4,9;6,7]	5,1 [3,9;6,3]	0,123
ЛВП (ммоль/л)	1 [0,9;1,3]	1,04 [0,9;1,4]	0,572
ЛНП (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,6]	2,8 [2,2;4,2]	0,836
ТГ (ммоль/л)	2,2 [1,6;3,2]	1,8 [1,47;2,6]	0,328
Креатинин (мкмоль/л)	92 [76;105]	85 [68;100]	0,076
СКФ (мл/мин)	77,5 [64,4;101,5]	89,7 [65;112,9]	0,391
ММР-9 (нг/мл)	93,2 [65,1;125,4]	64 [42,4;100]	0,051
САД ₂₄ (мм рт. ст.)	139 [132;156]	138 [128;145]	0,700
ДАД ₂₄ (мм рт. ст.)	92 [80;104]	87 [83;100]	0,745
ПАД ₂₄ (мм рт. ст.)	52 [46;63]	51 [44;57]	0,574
Пульс ₂₄ (уд/мин.)	67 [64;73]	72 [66;73]	0,389
ИА ₂₄ (%)	-13 [-20;7]	-16 [-37;-4]	0,110
САД _{ао24} (мм рт. ст.)	131 [124;146]	128 [119;134]	0,359
ДАД _{ао24} (мм рт. ст.)	94 [80;105]	88 [85;102]	0,813
ПАД _{ао24} (мм рт. ст.)	41 [35;47]	39 [32;45]	0,359
ИА _{ао24} (%)	22 [14;35]	25 [10;33]	0,407
СПВ _{ао24} (м/с)	9,44 [9,1;9,9]	9,34 [8,7;10,7]	0,953

* Здесь с абсолютным значением человек в скобках представлена доля в % от общего их числа в изучаемой группе.

щий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), ММР-9. Исходное СМ периферического и центрального АД, а также показателей ригидности сосудистой стенки не выявило различий в изучаемых группах пациентов.

Обращает на себя внимание отсутствие в схемах предшествующей терапии регулярного приема препаратов из группы АК, несмотря на высокую антигипертензивную активность и большую доказательную базу, имеющуюся у препаратов этого класса. В целом предшествующая антигипертензивная терапия не имела достоверных различий в группах исследования.

Пациентам из «Группы 1» назначалась стартовая доза 5+10 мг амлодипина и лизиноприла,

с возможностью увеличения до 10+20 мг, соответственно. Режим терапии «Группы 2» подразумевал назначение стартовой дозы ретардированного метопролола тартрат 50 мг 2 раза в сут. с дальнейшей титрацией дозы до 200 мг в сут. В течение первой недели терапии (стационарный период лечения) проводилась коррекция доз и добавление при необходимости других антигипертензивных средств. Характеристика назначенной терапии представлена в табл. 2. Как видно, достоверные различия между группами имеются только по базисной терапии, предусмотренной протоколом исследования.

В результате 6 мес. лечения в «Группе 2» удалось достоверно снизить уровень офисного САД со 152 [146; 158] мм рт. ст. до 138 [128; 144] мм рт. ст. (p=0,008). Уровень ДАД удалось снизить с 98 [90; 102] мм рт. ст. до 82 [80; 90] мм рт. ст. При этом достоверное изменение частоты пульса с 70 [65;

Таблица 2

Терапия, назначенная пациентам с АГ, включенным в исследование

Параметр	«Группа 1» (n=30), абс.	«Группа 2» (n=30), абс.	р
АК	30	0	0,000
В-АБ	0	30	0,000
Диуретики	6	8	0,753
ИАПФ	30	0	0,016
Статины	30	26	0,112
Препараты центрального действия	1	2	0,862

78] уд/мин до 64 [63; 74] уд/мин ($p=0,035$) наблюдалось только в течение первого месяца терапии. Наибольший антигипертензивный эффект отмечался через 1 мес. после начала активной терапии. Тогда как между третьим и четвертым визитами отмечалось некоторое уменьшение антигипертензивного эффекта, а именно уровень САД увеличился со 128 [120; 138] мм рт. ст. до 138 [128; 144] мм рт. ст. ($p=0,006$), но не превысил уровня САД в 140 мм рт. ст.

В «Группе 1» за 6 мес. терапии уровень САД снизился со 154 [148; 170] мм рт. ст. до 138 [126; 154] мм рт. ст. ($p=0,034$), уровень ДАД — со 100 [93; 104] мм рт. ст. до 82 [80; 96] мм рт. ст. Достоверного изменения частоты пульса не произошло. Как и в «Группе 2», использующей в качестве базисного антигипертензивного препарата ретардированную форму метопролола тартрат, максимальное снижение САД произошло от первого ко второму визиту. Однако от третьего к четвертому визиту отмечалась некоторая «потеря» антигипертензивного эффекта. В этот временной отрезок САД увеличилось со 120 [118; 136] мм рт. ст. до 138 [126; 154] мм рт. ст. Уровень ДАД в указанной группе достоверно снизился от первого ко второму визиту и в дальнейшем оставался стабильным в зоне нормотензии.

Частичная «потеря» антигипертензивного эффекта по САД от третьего к четвертому визиту в обеих группах исследования, может быть связана с нарушением режимов терапии и недостаточным соблюдением других немедикаментозных рекомендаций.

Необходимо отметить, что при сравнении степени снижения АД между визитами в группах исследования (табл. 3) достоверные различия отсутствовали, что говорит о сопоставимой эффективности ретардированной формы метопролола тартрат и комбинации амлодипин/лизиноприл в качестве базисных препаратов по влиянию на офисное АД в течение 6 мес. активной терапии.

Таблица 3

Сравнительная характеристика динамики антигипертензивного эффекта в изучаемых терапевтических группах

Параметр	«Группа 1» (n=30) (мм рт. ст.)	«Группа 2» (n=30) (мм рт. ст.)	р
Снижение САД между 1 и 2 визитом	27 [16;40]	28 [10;42]	0,554
Снижение САД между 2 и 3 визитом	0 [-4;10]	4 [0;8]	0,744
Снижение САД между 3 и 4 визитом	-12 [-28; -4]	-6 [-16;0]	0,103
Снижение САД между 1 и 4 визитом	16 [-4;38]	18 [4;24]	0,882
Снижение ДАД между 1 и 2 визитом	18 [14;24]	18 [12;24]	0,406
Снижение ДАД между 2 и 3 визитом	0 [-2;8]	2 [-8;10]	0,882
Снижение ДАД между 3 и 4 визитом	-4 [-17;0]	-4 [-10;4]	0,744
Снижение ДАД между 1 и 4 визитом	18 [10;23]	12 [8;20]	0,172

Результаты воздействия в течение 6 мес. избранного режима терапии в «Группе 2» на показатели СМ АД, состояние сосудистой стенки, центральное АД и некоторые лабораторные маркеры представлены в табл. 4. В этой группе удалось снизить среднесуточные значения САД и ДАД, как в плечевой артерии, так и в аорте. Уровень периферического среднесуточного АД достоверно снизился со 138 [128; 145] / 87 [83; 100] мм рт. ст. до 129 [125; 136]/

Таблица 4

Влияние 6-месячной терапии в «Группе 2» на результаты СМАД и некоторые лабораторные показатели (n=30)

Параметр	1-й визит	4-й визит	р
САД ₂₄ (мм рт. ст.)	138 [128;145]	129 [125;136]	0,000
ДАД ₂₄ (мм рт. ст.)	87 [83;100]	82 [79;93]	0,003
ПАД ₂₄ (мм рт. ст.)	51 [44;57]	47 [44;54]	0,243
Пульс ₂₄ (уд/мин)	72 [66;73]	68 [64;74]	0,041
ИА ₂₄ (%)	-16 [-37; -4]	-21 [-38; -6]	0,194
САДао ₂₄ (мм рт. ст.)	128 [119;134]	119 [116;128]	0,000
ДАДао ₂₄ (мм рт. ст.)	88 [85;102]	84 [81;94]	0,005
ПАДао ₂₄ (мм рт. ст.)	39 [32;45]	36 [33;40]	0,135
СПВао ₂₄ (м/с)	9,34 [8,7;10,7]	11,02 [9,7;11,4]	0,003
ИАао ₂₄ (%)	25 [10;33]	21 [10;28]	0,105
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 [4,4;5,4]	4,8 [4,5;5,4]	0,403
ОХС (ммоль/л)	5,1 [3,9;6,3]	4,8 [4,3;5,6]	0,873
ТГ (ммоль/л)	1,8 [1,5;2,6]	1,4 [1,2;3]	0,000
ЛВП (ммоль/л)	1,04 [0,9;1,4]	1,2 [1,1;1,9]	0,016
ЛНП (ммоль/л)	2,8 [2,2;4,2]	2,7 [2;3]	0,005
Креатинин (мкмоль/л)	87 [70;100]	98 [90;106]	0,096
СКФ (мл/мин)	89,7 [65;112,9]	76,5 [67,5;88,6]	0,289
ММР-9 (нг/мл)	64 [42,4;100]	72,76 [42,5;132,5]	0,232

Примечание: выраженность показателя ИА24 в отрицательном диапазоне свидетельствует о более благоприятном состоянии сосудистой стенки.

82 [79; 93] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Уровень центрального среднесуточного АД достоверно снизился со 128 [119; 134]/ 88 [85; 102] мм рт. ст. до 119 [116; 128]/ 84 [81; 94] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Также достоверно снизилась среднесуточная частота пульса с 72 [66; 73] уд/мин до 68 [64; 74] уд/мин ($p = 0,041$). Вместе с тем, в этой группе пациентов не удалось повлиять на такие показатели жесткости сосудистой стенки как пульсовое АД (ПАД₂₄), ИА₂₄ и ИА_{ао24}. Более того, СПВао₂₄ достоверно ($p = 0,003$) увеличилась с 9,34 [8,7; 10,7] м/с до 11,02 [9,7; 11,4] м/с (норма до 10 м/с). Таким образом, несмотря на достаточный антигипертензивный эффект 6-месячная терапия ретардированной формой метопролола тартрат в настоящем исследовании не оказала положительного влияния на состояние сосудистой стенки. Это подтверждают данные других авторов [24, 25] о недостаточной эффективности метопролола тартрат в коррекции артериальной ригидности по сравнению с другим классами антигипертензивных средств, в т.ч. β -АБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами [30].

В «Группе 1» в течение 6 мес. терапии удалось достичь достоверного снижения периферического и центрального АД (табл. 5). Уровень периферического среднесуточного АД достоверно снизился со 139 [132; 156]/ 92 [80; 104] мм рт. ст. до 133 [123; 141]/ 81 [79; 89] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Уровень

Таблица 5

Влияние 6-месячной терапии в «Группе 1» на результаты СМАД и некоторые лабораторные показатели (n=30)

Параметр	1-й визит	4-й визит	p
САД ₂₄ (мм рт. ст.)	139 [132;156]	133 [123;141]	0,000
ДАД ₂₄ (мм рт. ст.)	92 [80;104]	81 [79;89]	0,001
ПАД ₂₄ (мм рт. ст.)	52 [46;63]	47 [40;64]	0,038
Пульс ₂₄ (уд/мин)	67 [64;73]	63 [58;68]	0,212
ИА ₂₄ (%)	-13 [-20;7]	-16 [-20; -7]	0,006
САДао ₂₄ (мм рт. ст.)	131 [124;146]	126 [115;127]	0,001
ДАДао ₂₄ (мм рт. ст.)	94 [80;105]	83 [80;90]	0,001
ПАДао ₂₄ (мм рт. ст.)	41 [35;47]	37 [31;46]	0,042
СПВао ₂₄ (м/с)	9,44 [9,1;9,9]	9,69 [9,3;10,6]	0,094
ИАао ₂₄ (%)	22 [14;35]	20 [7;32]	0,001
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 [3,8;5,5]	5,4 [4,7;5,7]	0,101
ОХС (ммоль/л)	5,8 [4,9;6,7]	5,5 [4,7;6]	0,314
ТГ (ммоль/л)	2,2 [1,6;3,2]	2,2 [1,1;3,4]	0,584
ЛВП (ммоль/л)	1 [0,9;1,25]	1,6 [1,31;1,95]	0,000
ЛНП (ммоль/л)	3,2 [2,2;3,6]	2,9 [2,6;3,2]	0,112
Креатинин (мкмоль/л)	92 [76;105]	106 [91;122]	0,102
СКФ (мл/мин на 1,73 м ²)	77,5 [64,4;101,5]	68,5 [58,1;78,1]	0,110
ММР-9 (нг/мл)	93,2 [65,1;125,4]	54,79 [43,2;100,9]	0,015

Примечание: выраженность показателя ИА₂₄ в отрицательном диапазоне свидетельствует о более благоприятном состоянии сосудистой стенки.

центрального среднесуточного АД снизился со 131 [124; 146]/ 94 [80; 105] мм рт. ст. до 126 [115; 127]/ 83 [80; 90] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Достоверного влияния на частоту пульса терапия комбинацией лизиноприл/амлодипин не оказывала. В этой группе пациентов в лучшую сторону изменились показатели состояния сосудистой стенки. ПАД₂₄ снизилось с 52 [46; 63] мм рт. ст. до 47 [40; 64] мм рт. ст. ($p = 0,038$). ПАДао₂₄ снизилось с 41 [35; 47] мм рт. ст. до 37 [31; 46] мм рт. ст. ($p = 0,042$).

Достоверно снизился и среднесуточный ИА в аорте с 22 [14; 35]% до 20 [7; 32]% ($p = 0,001$). Среднесуточный ИА в плечевой артерии снизился с (минус) — 13 [-20; 7]% до (минус) — 16 [-20; -7]% ($p = 0,006$). Тем не менее, достоверного изменения СПВао достичь не удалось, что может быть связано с недостаточным сроком активной терапии (6 мес.). Таким образом, фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла в течение 6-месячной терапии способна приводить к достоверному снижению периферического и центрального среднесуточного АД и улучшению некоторых среднесуточных показателей состояния сосудистой стенки, а именно ПАД и ИА.

Сравнительное влияние 6 мес. терапии обоих режимов антигипертензивной терапии на показатели СМАД, в т.ч. показатели сосудистой жесткости, представлено на рис. 2.

За время лечения в обеих группах было зарегистрировано достоверное улучшение показателей липидного спектра (табл. 4 и 5). Следует отметить, что часть пациентов принимала по показаниям статины, что не запрещалось по протоколу исследования и рекомендовано клиническими руководствами [27].

Дополнительно необходимо отметить, что в группе пациентов, принимающих метопролола тартрат ретардированного действия («Группа 2»), достоверного изменения концентрации ММР-9 на фоне проводимой терапии не произошло, тогда как в «Группе 1» (амлодипин/лизиноприл) удалось достичь снижения уровня ММР-9 с 93,2 [65,1; 125,4] до 54,79 [43,2; 100,9] ($p = 0,015$). Что ассоциируется и с результатами положительного влияния указанной фиксированной комбинации на состояние сосудистой стенки (табл. 5 и рис. 2).

Немаловажно отсутствие зарегистрированных негативных метаболических эффектов в обеих группах исследования при 6-месячном лечении больных АГ избранными препаратами. В частности, не произошло достоверного негативного изме-

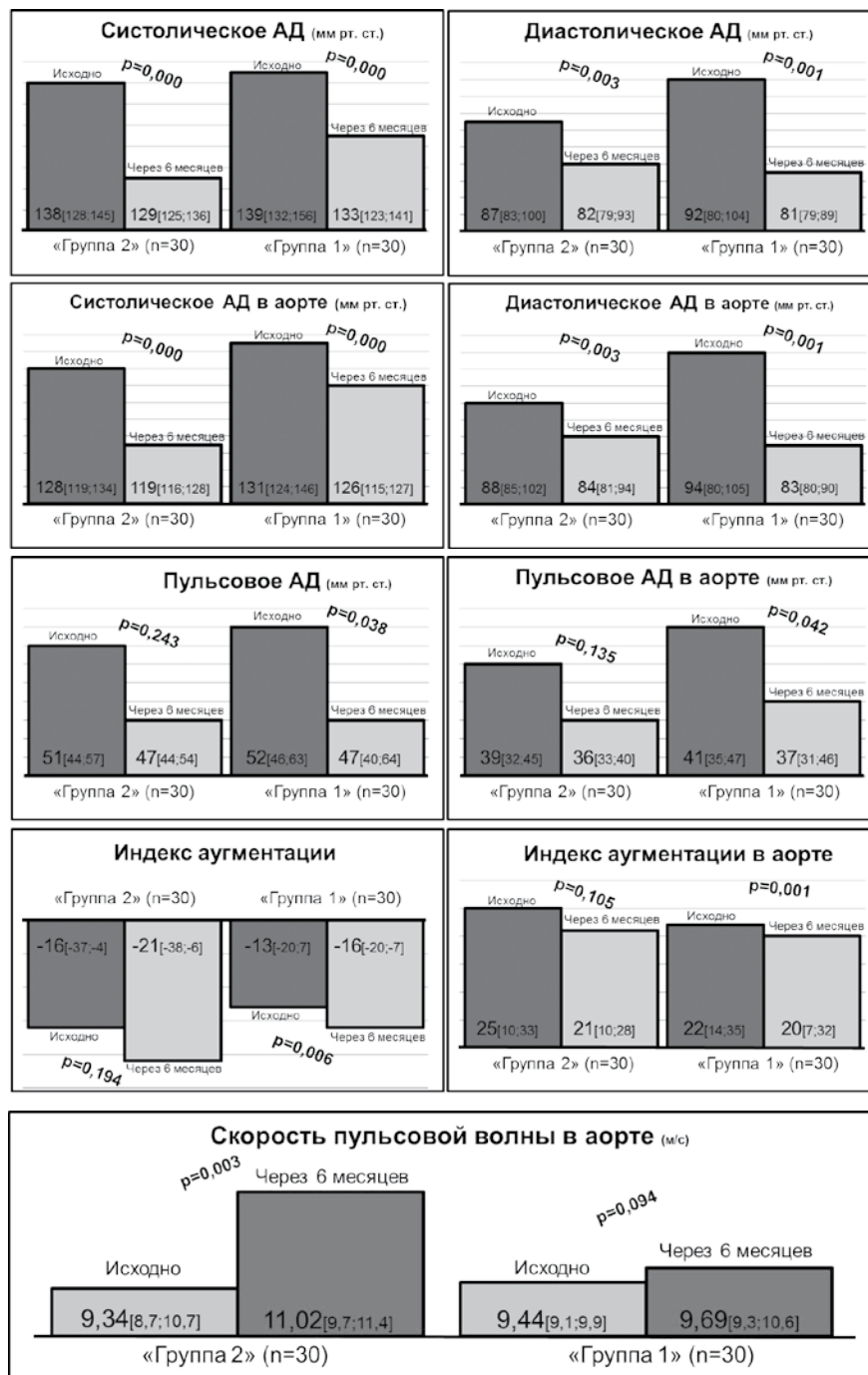


Рис. 2. Влияние 6-месячной терапии на показатели СМ центрального и периферического АД, а также показатели ригидности сосудистой стенки у больных АГ в обеих группах

нения концентраций глюкозы натощак, креатинина и СКФ (табл. 4 и 5).

При количественном сравнении зарегистрированных клинически значимых побочных эффектов, развившихся в результате терапии, оказалось, что в «Группе 1» они развивались чаще, чем в «Группе 2». В частности, у двух пациентов из «Группы 1» на фоне увеличения дозы фиксированной комбинации амлодипин+лизиноприл (до 10+20 мг/сут.) для достижения целевого уровня АД появились отеки голеней, потребовавшие снижения дозы до стар-

товой (5+10 мг/сут.). Один пациент из этой группы предъявлял жалобы на ощущение сердцебиения, которые, однако, прошли самостоятельно спустя 2 недели терапии без изменения дозы препарата. Еще один пациент отмечал появление дискомфорта в эпигастрии после приема препарата, эти явления также не потребовали отмены терапии и прошли самостоятельно. Тогда как в группе ретардированной формы метопролола тарترات неблагоприятных клинически значимых реакций за 6 мес. терапии не отмечено.

Фатальных исходов за полгода терапии не зафиксировано ни в одной из групп лечения. В то же время было зафиксировано 16 суррогатных конечных точек, которые по протоколу исследования включали в себя: госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний; смерть от сердечно-сосудистых причин; развитие острого коронарного синдрома, в т.ч. ОИМ, ОНМК, фибрилляции предсердий. Из них 15 случаев были связаны с так называемой «плановой» госпитализацией по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и в одном случае с развитием пароксизма фибрилляции предсердий (в «Группе 2»). Во второй группе за 6 мес. терапии были зафиксированы 12 конечных точек, тогда как в первой — только 4 ($p=0,020$).

Заключение

В целом проведенное исследование позволяет говорить о большей эффективности режима антигипертензивной терапии, основанной на фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина, в сравнении с монотерапией ретардированной формой метопролола тартрат в качестве базисного антигипертензивного средства, которая, наряду с сопоставимым достижением целевого уровня АД, проявилась в позитивном влиянии на эластические свойства сосудов и более редком развитии «суррогатных» конечных точек. В частности, в группе фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла отмечено положительное влияние на MMP-9, сопряженное со снижением ИА. Результаты нашего исследования, учитывая в т.ч. литературные данные, позволяют рекомендовать фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла как приоритетную при лечении пациентов мужского пола с АГ, имеющих нарушения эластичности сосудистой стенки.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

- Lopatin YM, Ilyukhin OV. Control of vascular stiffness. The clinical significance and methods of correction. *Heart*. 2007;6 (3): 128–32. Russian (Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце*. 2007;6 (3): 128–32).
- Nedogoda SV, Chalabi TA. Vascular stiffness and the propagation velocity of the pulse wave: emerging risk factors for cardiovascular disease and targets for drug therapy. *Current issues diseases of the heart and blood vessels*. 2006;4:33–49. Russian (Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2006;4:33–49).
- Ichihara A, Hayashi M, Koyra Y, et al. Long-term effects of intensive blood pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2003;16 (11): 959–65.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical application. *Eur Heart J*. 2006;27 (21): 2588–605.
- Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior study. *J Hypertens*. 2001;19 (4): 813–8.
- Rajzer M, Klocek M, Rawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (6): 439–44.
- Polonia J, Barbosa L, Silva JA, et al. Different influences on central and peripheral pulse pressure, aortic wave reflections and pulse wave velocity of three different types of antihypertensive drugs. *Rev Port Cardiol*. 2003;22 (12): 1485–92.
- Kutishenko NP, Martsevich SY. Lisinopril in cardiology practice: evidence-based data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2007;5:79–82. Russian (Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007;5:79–82).
- Isakova VN, Garbuzova OG, Klinkova EV, et al. Parameters of arterial stiffness in patients with medium/high risk for cardiovascular disease during therapy with lisinopril and simvastatin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;3:14–8. Russian (Исакова В.Н., Гарбузова О.Г., Клишкова Е.В. и др. Параметры артериальной ригидности у пациентов со средним/высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний на фоне терапии лизиноприлом и симвастатином. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;3:14–8).
- Kosheleva NA, Rebrov AP. Peculiarities of the processes of remodeling of heart and vessels in patients with heart failure on a background of 6-month therapy with lisinopril. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6 (3): 323–8. Russian (Кошелева Н.А., Ребров А.П. Особенности процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных сердечной недостаточностью на фоне 6-месячной терапии лизиноприлом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6 (3): 323–8).
- Shilova EV, Martsevich SY. Dihydropyridine calcium antagonists: their role in modern therapy of cardiovascular diseases. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2008;2:53–7. Russian

- (Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008;2:53–7).
12. Kharkevich DA. Pharmacology. Tutorial. The tenth edition. Moscow.: GEOTAR-Media; 2010. Russian [Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник. Издание десятое. Москва: Гэотар-Медиа; 2010].
 13. Runchina NK, Tkacheva ON. Amlodipine: the ability to reduce the risk of complications of hypertension. Systemic hypertension. 2009;4:15–20. Russian [Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Амлодипин: возможность снижения риска осложнений артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2009;4:15–20].
 14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981–97.
 15. Walter MF, Jacob RF, Bjork RE, et al. Circulating lipid hydroperoxides predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the PREVENT study. JACC. 2008;51 (12): 1196–202.
 16. Karoli NA, Rebrov AP, Roshchina AA. Efficacy and safety of amlodipine maleate in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma with concomitant arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6 (2): 173–8. Russian [Кароли Н.А., Ребров А.П., Рощина А.А. Эффективность и безопасность амлодипина малеата у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой с сопутствующей артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (2): 173–8].
 17. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895–906.
 18. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. Circulation. 2006;113 (9): 1213–25.
 19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417–28.
 20. Boytsov SA, Linchak RM. Combination antihypertensive therapy: ACE inhibitor plus calcium antagonist. New advantages of the known combination. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6 (1): 89–94. Russian [Бойцов С.А., Линчак Р.М. Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ плюс антагонист кальция. Новые преимущества известной комбинации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (1): 89–94].
 21. Zadionchenko VS, Shehan GG, Timofeeva NY, et al. Results of clinical studies of the drug Equator in the treatment of hypertension. Russian medical J. 2012;11:554–9. Russian [Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Результаты клинических исследований препарата Экватор в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский ж. 2012;11:554–9].
 22. Ostroumova OD, Smolyarchuk EA, Hvorostianaya IV. New approaches to the treatment of arterial hypertension: the choice of the optimal preparation to the selection of optimal combinations. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2010;6 (5): 709–16. Russian [Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Хворостяная И.В. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6 (5): 709–16].
 23. Kobalava JD, Kotovskaya JV, Troitskaya EA. Combination of the blocker Renin-Angiotensin system and of the dihydropyridine calcium antagonist in the treatment of hypertension. Russian medical J. 2010;18 (3): 123–6. Russian [Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Троицкая Е.А. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция в лечении артериальной гипертензии. Русский медицинский ж. 2010;18 (3): 123–6].
 24. Luca ND, Asmar RG, London JM, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflection with a very-low-dose perindopril/indapamide in hypertensive patients: a comparison with atenolol. Hypertension. 2001;38:922–6.
 25. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH, et al. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. JACC. 2008;52:1482–9.
 26. Oleynikov VE, Matrosova IB, Tomashevskaya YA, et al. Influence of treatment with metoprolol on arterial stiffness. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;7 (6): 685–9. Russian [Олейников В.Э., Матросова И.Б., Томашевская Ю.А. и др. Влияние терапии метопрололом на артериальную жесткость. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;7 (6): 685–9].
 27. Chazova IE, Oschepkova EV, Zhernakova Yu.V, et al. Diagnosis and treatment of hypertension (clinical practice guidelines). Kardiologicheskij vestnik. 2015;1:3–30. Russian [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лече-

- ние артериальной гипертонии (клинические рекомендации). Кардиологический вестник. 2015;1:3–30).
28. Rogoza AN, Kuznetsov AA. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2012;3:27–33.
29. Rogova LN, Shesternina NV, Zamecnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, and their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18 (2): 86–9. Russian (Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18 (2): 86–9).
30. Sirenko YN, Recovec OL, Kushnir SN, et al. Comparative efficacy of nebivolol and bisoprolol in terms of influence on Central blood pressure, and elastic-elastic properties of arteries in patients with mild and moderate arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2013;1 (27): 9–19. Russian (Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Кушнир С.Н. и др. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола в плане влияния на центральное артериальное давление и упруго-эластические свойства артерий у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Артериальная гипертония*. 2013;1 (27): 9–19).