

# Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид

О.Д.Остроумова<sup>1,2</sup>, А.И.Кочетков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Десятковская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Цель** – сравнить влияние фиксированных комбинаций (ФК) амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид (ГХТ) на уровень артериального давления (АД) и параметры жесткости общих сонных артерий (ОСА).

**Материал и методы.** Обследованы 60 нелеченых пациентов с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени (средний возраст 53,6±0,8 года, 31 мужчина), которые были рандомизированы на 2 группы по 30 человек. Больным 1-й группы (средний возраст 52,7±1,1 года, 16 мужчин) назначили ФК амлодипин/лизиноприл 5 мг/10 мг, пациентам 2-й группы (средний возраст 54,6±1,0 года, 15 мужчин) – ФК бисопролол/ГХТ 2,5 мг/6,25 мг. Дозы ФК титровали каждые 14 дней до достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании доз в течение 12 нед. Исходно и в конце периода наблюдения проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) ОСА с расчетом показателей жесткости.

**Результаты.** Все 60 пациентов достигли целевых показателей офисного АД. В группах амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ произошло достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение систолического АД – САД (-23,8±2,5 и -16,6±2,4 мм рт. ст. соответственно), диастолического АД – ДАД (-13,5±1,3 и -11,2±1,0 мм рт. ст. соответственно), пульсового давления – ПД (-10,4±2,0 и -5,4±1,9 мм рт. ст. соответственно). В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/ГХТ отмечено достоверно ( $p < 0,05$ ) большее снижение САД и ПД. В группах амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ произошло достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение среднедневного САД (-19,0±1,8 и -17,1±1,6 мм рт. ст.), ДАД (-12,5±1,2 и -11,2±1,2 мм рт. ст.), ПД (-6,5±1,2 и -6,0±1,0 мм рт. ст.), а также средненочного САД (-19,9±1,8 и -18,3±2,0 мм рт. ст.) и ДАД (-14,4±1,9 и -17,3±1,9 мм рт. ст. соответственно). Только в группе амлодипин/лизиноприл выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение средненочного ПД (-5,1±1,2 мм рт. ст.). В группе амлодипин/лизиноприл по сравнению с группой бисопролол/ГХТ целевых значений средненочного САД достигли достоверно ( $p < 0,01$ ) большее число пациентов (80 и 43,3% соответственно). На фоне терапии амлодипин/лизиноприл и бисопролол/ГХТ достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась вариабельность САД в дневное время (-2,7±0,7 и -0,9±0,3 мм рт. ст. соответственно), причем в группе амлодипин/лизиноприл в достоверно ( $p < 0,05$ ) большей степени. Только в группе амлодипин/лизиноприл отмечено достоверно ( $p < 0,05$ ) снижение вариабельности САД в ночные часы (-1,2±0,5 мм рт. ст.) и ДАД в дневное и ночное время (-0,7±0,3 и -1,4±0,6 мм рт. ст. соответственно). В конце периода наблюдения в группе амлодипин/лизиноприл выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение величины индекса жесткости (-15,2±3,8%) и модуля Юнга (-25,5±6,0%) ОСА, эластического модуля Петерсона (-19,2±6,0%), достоверное увеличение коэффициентов эластичности (30,3±7,5%) и растяжимости (52,9±9,3%) ОСА. Достоверных изменений показателей ригидности ОСА в группе бисопролол/ГХТ не обнаружено.

**Заключение.** У пациентов 45–65 лет с гипертонической болезнью II стадии 1–2-й степени ФК Экватор демонстрирует большую антигипертензивную эффективность по сравнению с ФК Лодоз. Улучшение упруго-эластических свойств ОСА отмечено только в группе ФК Экватор.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, сонные артерии, жесткость сосудов, фиксированные комбинации, амлодипин, лизиноприл, бисопролол, гидрохлоротиазид.

✉ ostroumova.olga@mail.ru

**Для цитирования:** Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–39.

## Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide

O.D.Ostroumova<sup>1,2</sup>, A.I.Kochetkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

**Aim** – to compare the effect of the fixed-dose combination (FDC) amlodipine/lisinopril (A/L) and bisoprolol/hydrochlorothiazide (B/H) on blood pressure (BP) and stiffness parameters of common carotid arteries (CCA).

**Methods.** The study involved 60 patients with hypertension stage II, grade 1–2 (31 men, 29 women, mean age 53.6±0.8 years). All participants were randomized into two groups of 30 individuals each. Patients of the first group (16 men, mean age 52.7±1.1 years) received FDC A/L in the start dose of 5/10 mg, the second group patients (15 men, mean age of 54.6±1.0 years) – received FDC B/H in the start dose of 2.5/6.25 mg. Medications' doses were titrated every 14 days to achieve a target BP below 140/90 mm Hg and after that the subsequent therapy in selected dose combination for 12 weeks was continued. At baseline and at the end of follow-up period ambulatory BP monitoring and triplex ultrasonic examination of the CCA were performed.

**Results.** All 60 patients had the target values of office BP. During antihypertensive therapy significant ( $p < 0,05$ ) reduction in office systolic BP – SBP (-23.8±2.5 and -16.6±2.4 mm Hg, respectively), diastolic BP – DBP (-13.5±1.3 and -11.2±1.0 mmHg, respectively), pulse pressure – PP (-10.4±2.0 and -5.4±1.9 mm Hg, respectively) was revealed in groups A/L and B/H. In the A/L group compared with the B/H group it was significantly ( $p < 0,05$ ) greater reduction in SBP and PP. In the A/L and B/H groups a significant ( $p < 0,001$ ) reduction in the daytime SBP (-19.0±1.8 and -17.1±1.6 mm Hg, respectively), daytime DBP (-12.5±1.2 and -11.2±1.2 mm Hg, respectively), daytime PP (-6.5±1.2 and -6.0±1.0 mm Hg, respectively), as well as nighttime SBP (-19.9±1.8 and -18.3±2.0 mm Hg, respectively) and nighttime DBP (-14.4±1.9 and -17.3±1.9 mm Hg, respectively) was observed. As opposed to the B/H, the A/L was showed a significant ( $p < 0,001$ ) reduction in the nighttime PP (-5.1±1.2 mm Hg). At the end of the follow-up more patients in A/L group had target values of nighttime SBP than in the B/H group (80% and 43.3%, respectively,  $p < 0,01$ ). Daytime SBP variability was significantly ( $p < 0,05$ ) decreased in both groups, and in the A/L group it was significantly ( $p < 0,05$ ) greater compared with B/H (-2.7±0.7 and -0.9±0.3 mm Hg, respectively). Also therapy with A/L, in contrast with B/H, have shown a significant ( $p < 0,05$ ) decrease in nighttime SBP variability (-1.2±0.5 mm Hg) and day- and nighttime DBP variability (-0.7±0.3 and -1.4±0.6 mm Hg, respectively). After 12 weeks of A/L treatment a significant ( $p < 0,01$ ) decrease in the value of the CCA stiffness index (-15.2±3.8%) and the Young's modulus (-25.5±6.0%) of the CCA and in the Peterson's elastic modulus of the CCA (-19.2±6.0%) have been noticed, and there was a significant increase in the CCA cross-sectional compliance (30.3±7.5%) and the CCA distensibility coefficient (52.9±9.3%). There were no significant changes in the CCA stiffness parameters in the B/H group.

**Conclusion.** In untreated patients with arterial hypertension aged 45 to 65 years 12-week therapy FDC A/L has greater antihypertensive efficacy compared with FDC B/H. FDC A/L, but not FDC B/H improved elastic properties of the CCA.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure monitoring, carotid artery, arterial stiffness, fixed-dose combinations, amlodipine, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

✉ ostroumova.olga@mail.ru

**For citation:** Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Antihypertensive and target-organ protective effects of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 31–39.

## Введение

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются во всем мире одной из ведущих причин инвалидности и смертности [1–3]. Распространенность мозгового инсульта (МИ), сосудистой деменции и когнитивных нарушений, а также депрессии существенно возросла в последние десятилетия и по прогнозам в дальнейшем будет только увеличиваться [3]. Таким образом, необходима разработка эффективных стратегий профилактики ЦВЗ, которая, в свою очередь, требует более глубокого изучения и понимания факторов риска (ФР) развития указанных состояний.

Согласно данным Европейского общества по изучению гипертонии (ESH) 2013 г. [4] и рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) 2010 г. [5] повышенное артериальное давление (АД) является главным ФР развития МИ, а также и инфаркта миокарда (ИМ) и других фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Необходимо отметить, что в настоящее время обнаружены и другие ФР ЦВЗ, к числу которых относятся повышенная жесткость сонных артерий [6]. T.T.van Solten и соавт. [6] показано, что нарушение упруго-эластических свойств сонных артерий является предиктором МИ, независимым от других сердечно-сосудистых ФР и жесткости аорты. Повышенная ригидность сонных артерий может приводить к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. Во-первых, она способствует росту пульсового давления (ПД) и росту нагрузки на сосудистую систему головного мозга [7–9], которая оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, поскольку имеет низкое сопротивление, позволяющее повышенному давлению напрямую воздействовать на микроциркуляторное ложе, что в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Кроме того, возрастающее ПД ведет к компенсаторному на начальных этапах процесса ремоделированию стенок церебральных сосудов, их утолщению для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления на микроциркуляторную сеть [7, 8]. Со временем этот защитный механизм трансформируется в патологический, способствуя нарушению сосудистой реактивности, развитию гипоперфузии и хронической ишемии. Во-вторых, повышение жесткости артерий эластического типа (к числу которых относятся и сонные) ведет к избыточной вариабельности АД [10, 11], что увеличивает чувствительность органов с высоких удельным кровотоком, в том числе головного мозга, к колебаниям давления на фоне измененной реактивности микроциркуляторного звена [7]. В-третьих, повышенная ригидность сонных артерий опосредует развитие ЦВЗ, потенцируя образование склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [9, 12].

Таким образом, улучшение упруго-эластических свойств сонных артерий может рассматриваться как один из методов профилактики неблагоприятных цереброваскулярных событий. Кроме того, контроль АД доказанно снижает риск МИ и служит высокоэффективным методом первичной и вторичной профилактики упомянутых состояний [5].

В настоящее время все приоритеты в лечении артериальной гипертонии (АГ) принадлежат фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов, в том числе и в качестве стартовой терапии у больных АГ высокого и очень высокого риска [5]. В то же время проведены лишь единичные сравнительные исследования эффективности ФК. Поэтому целями настоящей работы были:

1) сравнительный анализ антигипертензивного и органопротективного эффектов комбинированных препаратов Экватор (ФК амлодипин/лизиноприл) и Лодоз (ФК бисопролол/гидрохлортиазид – ГХТ) у нелеченых пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии

1–2-й степени в возрасте 45–65 лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;

2) сравнительная оценка влияния на параметры жесткости общих сонных артерий (ОСА) данных ФК у указанной категории пациентов.

## Материалы и методы

На базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О.Мухина» Департамента здравоохранения г. Москвы были обследованы 60 пациентов с ГБ II стадии 1–2-й степени в возрасте от 45 до 65 лет, не получавших ранее регулярную антигипертензивную терапию.

Критерии включения в исследование:

- пациенты с ГБ II стадии, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- офисное систолическое АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90–109 мм рт. ст.;
- отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием гипотензивных препаратов минимум 12 нед до включения в исследование.

Критерии исключения из исследования:

- ожирение 3-й степени по классификации Всемирной организации здравоохранения [13];
- возраст до 45 лет или старше 65 лет; беременность, лактация;
- уровень АД > 180/110 мм рт. ст.;
- клинически значимое заболевание сердца [в том числе кардиогенный шок и острая сердечная недостаточность, недавно перенесенный (менее 6 мес назад) ИМ с осложнениями, атриовентрикулярная блокада 2 и 3-й степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия], печени, почек [в том числе почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации – СКФ по СКД-EPI [14] менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, гемодиализ), анурия], органов дыхания (в том числе тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких);
- клинически значимое иммунологическое заболевание, в том числе системная красная волчанка;
- клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет и феохромоцитому;
- гиперурикемия с клиническими проявлениями;
- психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя;
- тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно;
- метаболический ацидоз;
- рефрактерная гипокалиемия;
- клинически значимые неврологические заболевания (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности);
- хирургическая операция в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций);
- повышенная чувствительность к лизиноприлу/амлодипину, бисопрололу/ГХТ, другим тиазидам, сульфонидами и/или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/производным дигидропиридина;
- повышенная чувствительность к другим компонентам препарата Экватор и/или Лодоз;
- отек Квинке в анамнезе, в том числе на фоне применения ИАПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов в группах Экватора и Лодоза

Показатели	Группа Экватора (n=30)	Группа Лодоза (n=30)
Пол, муж/жен (n, %)	16/14 (53,3/46,7)	15/15 (50,0/50,0)
Средний возраст, лет, M±m	52,7±1,1	54,6±1,0
Средняя длительность ГБ, годы, M±m	6,3±1,5	9,8±2,3
Курильщики, n (%)	12 (40,0)	10 (33,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m	29,8±0,8	32,2±0,7
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	5 (16,7)	0 (0,0)
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	11 (36,7)	12 (40,0)
Ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	12 (40,0)	11 (36,7)
Ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	2 (6,7)	7 (23,3)
Окружность талии у мужчин, см, M±m	111,9±1,9	106,7±2,1
Окружность талии у женщин, см, M±m	95,3±2,5	108,1±3,3*
1-я степень АГ, n (%)	16 (53,3)	17 (56,7)
2-я степень АГ, n (%)	14 (46,7)	13 (43,3)
Общий холестерин, ммоль/л, M±m	6,0±0,2	5,8±0,2
Холестерин ЛПВП, ммоль/л, M±m	1,4±0,1	1,1±0,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л, M±m	3,8±0,2	3,9±0,2
Триглицериды, ммоль/л, M±m	2,2±0,4	1,9±0,2
Глюкоза, ммоль/л, M±m	5,4±0,1	5,7±0,1
Креатинин, мкмоль/л, M±m	89,7±2,5	94,2±2,6
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , M±m	91,5±2,5	82,8±2,1*
СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n (%)	2 (6,7)	1 (3,3)

\*Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ). ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Таблица 2. Исходные цифры и динамика офисного АД и ЧСС на фоне терапии Экватором и Лодозом

Показатель	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
САД, мм рт. ст.	154,4±2,7	130,6±1,2*	-23,8±2,5	150,6±2,7	134,0±0,5*	-16,6±2,4†
ДАД, мм рт. ст.	96,5±1,3	83,0±0,6*	-13,5±1,3	95,8±1,1	84,6±0,4*	-11,2±1,0
ПД, мм рт. ст.	58,0±1,9	47,6±0,9*	-10,4±2,0	54,8±2,1	49,4±0,4*	-5,4±1,9†
ЧСС, уд/мин	72,5±1,6	72,0±1,6	-0,5±0,8	74,5±1,7	66,2±0,8*	-8,4±1,0†

\*Различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными; †различия достоверны ( $p < 0,05$ ) между группами. Здесь и далее в табл. 3, 5–7 данные представлены в виде M±m.

- применение сультоприда, а также каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования, в течение 12 нед до включения в исследование, на момент включения в исследование и до окончания исследования;
- отказ от участия в исследовании и отзыв информационного согласия.

На 1-м визите всем пациентам выполняли клинический осмотр с измерением офисного АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), роста, массы тела, окружности талии, расчетом индекса массы тела (ИМТ); суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 ч (монитор «Союз» – «ДМС», МДП-НС-02с, Россия) согласно рекомендациям по проведению СМАД ESH [15]; триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) ОСА (аппарат Vivid 7 Dimension, GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Норвегия), биохимический анализ крови (показатели липидного спектра, уровень глюкозы и креатинина).

УЗИ ОСА и регистрация параметров, характеризующих их упруго-эластические свойства, выполнялись в условиях рекомендованных согласительным документом Консенсуса экспертов по оценке артериальной жесткости [16]. Изображение ОСА получали в положении пациента лежа на спине в момент задержки дыхания на выдохе и синхронизации ультразвукового изображения с регистрацией

электрокардиограммы в одном отведении от конечностей в реальном времени. Измерение систолического и диастолического диаметра ОСА выполняли на продольном сечении сосуда в М-режиме в зуме высокого разрешения. Определение толщины комплекса интима-медиа ОСА производили по методу R.Pignoli и соавт. [17] билатерально на противоположной по отношению к датчику стенке в полуавтоматическом режиме, в участках, свободных от атеросклеротических бляшек. Атеросклеротические бляшки диагностировали на основании критериев Мангеймского консенсуса [18]. Рассчитывали индекс жесткости, коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, модуль Петерсона и модуль Юнга ОСА [19, 20].

В дальнейшем все обследованные были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в каждой. Все участники исследования исходно имели гипертрофию миокарда левого желудочка. Пациенты 1-й группы получали ФК амлодипин/лизиноприл (препарат Экватор, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в стартовой дозе 5 мг/10 мг, пациенты 2-й группы – ФК бисопролол/ГХТ (препарат Лодоз, «Мерк Сантэ с.а.с.», Франция) в стартовой дозе 2,5 мг/6,25 мг. Между группами отсутствовали достоверные различия по полу, возрасту, статусу курения (табл. 1). Дозу препаратов титровали через каждые 14 дней до достижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. [4] с последующим продолжением терапии в подобранном сочетании

Таблица 3. Динамика среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне лечения Экватором и Лодозом

Показатель, мм рт. ст.	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
Среднедневное САД	153,7±2,4	134,7±0,8*	-19,0±1,8	155,0±2,5	137,9±1,3*	-17,1±1,6
Среднедневное ДАД	96,9±1,3	84,4±0,5*	-12,5±1,2	96,5±1,5	85,3±0,6*	-11,2±1,2
Среднедневное ПД	56,8±1,7	50,3±0,8*	-6,5±1,2	58,6±1,6	52,6±1,0*	-6,0±1,0
Средненочное САД	139,3±2,6	119,4±1,2*	-19,9±1,8	143,9±3,0	125,7±1,6*	-18,3±2,0
Средненочное ДАД	85,1±1,7	70,7±1,1*	-14,4±1,9	86,5±1,9	69,1±1,3*	-17,3±1,9
Средненочное ПД	53,9±1,9	48,8±1,5*	-5,1±1,2	57,5±2,0	56,5±1,0	-1,0±1,5 <sup>†</sup>

\*Различия достоверны ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходными данными; <sup>†</sup>различия достоверны ( $p<0,05$ ) между группами.

Таблица 4. Число пациентов, достигших целевых значений АД по данным СМАД, на фоне терапии Экватором и Лодозом

Параметр, мм рт. ст.	Группа Экватора, n (%)		Группа Лодоза, n (%)	
	абс.	%	абс.	%
Среднедневное САД<135	22	73,0	18	60,0
Среднедневное ДАД<85	23	76,7	19	63,3
Среднедневное САД и ДАД<135/85	19	63,0	17	56,7
Средненочное САД<120	24	80,0	13*	43,3
Средненочное ДАД<70	22	73,0	18	60,0
Средненочное САД и ДАД<120/70	19	63,0	13	43,3

\*Различия достоверны ( $p<0,01$ ) между группами.

Таблица 5. Характеристика вариабельности САД и ДАД на фоне лечения Экватором и Лодозом

Показатель, мм рт. ст.	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	исходно	на фоне терапии	Δ
Вариабельность САД в дневное время	15,4±0,9	12,7±0,5*	-2,7±0,7	15,2±0,6	14,5±0,5*	-0,9±0,3 <sup>†</sup>
Вариабельность САД в ночное время	11,8±0,7	10,7±0,5*	-1,2±0,5	12,5±0,4	12,3±0,4	-0,1±0,3 <sup>†</sup>
Вариабельность ДАД в дневное время	11,0±0,6	10,3±0,5*	-0,7±0,3	11,9±0,5	11,9±0,6	0,1±0,4 <sup>†</sup>
Вариабельность ДАД в дневное время	9,4±0,6	8,0±0,4*	-1,4±0,6	10,1±0,4	10,3±0,4	0,1±0,3 <sup>†</sup>

\*Различия достоверны ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными данными; <sup>†</sup>различия достоверны ( $p<0,05$ ) между группами.

доз в течение 12 нед, после чего повторяли СМАД и УЗИ ОСА с расчетом указанных показателей жесткости.

Статистическая обработка данных выполнялась в программном пакете SPSS Statistics 20. Нормальность распределения полученных параметров оценивалась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) для категориальных переменных. Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий U Манна–Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Показатели приведены в виде средних величин (M) с соответствующими им стандартными ошибками среднего (m). Статистически значимыми считались результаты при  $p<0,05$ .

## Результаты

Все 60 (100%) пациентов достигли целевых показателей офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) в конце периода наблюдения (в группе Экватора 10 человек на дозе 5 мг/10 мг, 8 человек на дозе 5 мг/20 мг и 12 человек на дозе 10 мг/20 мг; в группе Лодоза – 13 человек на дозе 2,5 мг/6,25 мг, 11 человек на дозе 5 мг/6,25 мг, 6 человек на дозе 10 мг/6,25 мг). Динамика показателей офисного АД и ЧСС на фоне терапии представлена в табл. 2.

В обеих группах произошло достоверное ( $p<0,05$ ) снижение офисного САД, ДАД, ПД. В группе Лодоза также выявлено достоверное снижение уровня ЧСС. В группе Экватора отмечено достоверно ( $p<0,05$ ) большее снижение САД и ПД по сравнению с группой Лодоза.

Показатели по данным СМАД среднедневного и средненочного САД, ДАД и ПД на фоне терапии представлены в табл. 3.

В обеих группах произошло достоверное ( $p<0,001$ ) снижение среднедневного САД, ДАД, ПД, а также средненочного САД и ДАД. Кроме того, в группе Экватора, в отличие от группы Лодоза, выявлено достоверное ( $p<0,001$ ) снижение цифр средненочного ПД.

В группе Экватора по сравнению с группой Лодоза наблюдалась тенденция к более частому достижению целевых значений АД по данным СМАД [15], а целевых значений средненочного САД на фоне терапии Экватором достигло достоверно ( $p<0,01$ ) большее число пациентов, чем при лечении Лодозом (табл. 4).

В группе Экватора из 13 больных, исходно имевших тип суточного профиля АД «нон-диппер», у 9 отмечена его нормализация (тип «диппер») на фоне лечения, так же как и у 2 пациентов с исходным профилем типа «овер-диппер». В группе Лодоза исходно был 21 (70%) пациент с суточным профилем АД типа «нон-диппер», его нормализация зафиксирована на фоне лечения у 11 из них. Четверо больных (по 2 человека в каждой группе) были с суточным профилем АД типа «найт-пикер», все они на фоне лечения стали иметь суточный профиль типа «нон-диппер» (см. рисунок).

На фоне терапии Экватором и Лодозом достоверно ( $p<0,05$ ) снизилась вариабельность САД в дневное время, причем в группе Экватора в достоверно ( $p<0,05$ ) большей степени (табл. 5). Кроме того, в группе Экватора отмечено достоверное снижение вариабельности САД в ночные часы и вариабельности ДАД в дневное и ночное время.

Характеристика параметров утренней динамики АД на фоне лечения представлена в табл. 6. В обеих группах произошло достоверное снижение величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД.

Исходно в группе Экватора величина утреннего подъема САД  $\geq 55$  мм рт. ст. выявлена у 7 (23,3%) пациентов, у 5 больных на фоне лечения она уменьшилась до менее 55 мм рт. ст. В группе Лодоза исходно утренний подъем САД  $\geq 55$  мм рт. ст. отмечен у 15 (50%) пациентов, на фоне лечения у 10 из них оно уменьшилось до менее 55 мм рт. ст.

После 12 нед лечения Экватором отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение величины индекса жесткости и модуля Юнга ОСА, эластического модуля Петерсона ОСА, а также произошло достоверное увеличение коэффициента эластичности и коэффициента растяжимости ОСА (табл. 7). Достоверных изменений показателей ригидности ОСА в группе Лодоза выявлено не было.

## Обсуждение

На сегодняшний день важной проблемой здравоохранения является высокая частота развития ОНМК. Всемирная организация здравоохранения и Всемирная федерация инсульта констатируют [21], что в настоящее время ОНМК представляет собой глобальную эпидемию, угрожающую жизни и здоровью населения всей планеты. Рост числа ЦВЗ, и в частности МИ, привел к выдвиганию их на второе место среди причин смертности и на первое – среди причин инвалидизации населения [21]. Необходимо также отметить, что АГ является главным ФР развития ОНМК, так же как ИМ и других фатальных и нефатальных ССО [5], и, согласно данным 2013 г. ESH [4], контроль АД доказанно снижает этот риск и рассматривается как высокоэффективный метод первичной и вторичной профилактики возникновения указанных осложнений. В настоящее время согласно рекомендациям как РМОАГ (2010 г.), так и ESH (2013 г.) пациентам с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показано назначение ФК антигипертензивных препаратов [4, 5].

В нашем исследовании были обследованы 60 больных с ГБ II стадии 1–2-й степени (средний возраст  $53,6 \pm 0,8$  года), которые в последующем были рандомизированы на 2 группы по 30 человек в каждой: пациенты 1-й группы получали ФК Экватор, пациенты 2-й – ФК Лодоз. Оба препарата достоверно уменьшали офисное САД и ДАД, однако Экватор в достоверно большей степени по сравнению с Лодозом снижал офисное САД. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [22–24] продемонстрирован главенствующий вклад именно САД в риск развития МИ, ИМ и других ССО. Так, в масштабном исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) [25, 26] было продемонстрировано, что показатели относительного риска МИ почти в 2 раза выше для САД, чем для ДАД (8,2 и 4,4, соответственно). Высокая прогностическая значимость САД в развитии ОНМК подтверждена во Фремингемском исследовании [27–29]. Исходя из этих данных можно говорить о том, что благодаря более выраженному влиянию на снижение САД ФК Экватор по сравнению с ФК Лодоз эффективнее уменьшает риск возникновения МИ.

Также заслуживает внимания другое крупное многоцентровое исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [30], а конкретнее – его ветвь по снижению АД – ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA были включены 19 257 пациентов с АГ. Одна половина (9639 человек) получали комбинацию амлодипина с ИАПФ, а вторая половина (9618 человек) – комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметазилом. В обеих группах больных произошло достоверное снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным иссле-

дования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт. ст. в пользу группы больных «амлодипин/ИАПФ», т.е. отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагониста кальция/ИАПФ по сравнению с комбинацией  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ)/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации амлодипин/ИАПФ на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных МИ, а также ИМ и других ССО. Схожие результаты в отношении снижения уровня АД получены и нами, несмотря на то, что в отличие от ASCOT-BPLA, где изучался  $\beta$ -АБ атенолол, мы взяли эталонный высокоселективный лидер класса  $\beta$ -АБ [31, 32] – бисопролол.

Представляет интерес работа С.В.Недогоды и соавт. [33], в которой сравнивали клиническую эффективность, переносимость и влияние на регресс гипертрофии левого желудочка и эластичность артерий двух ФК – амлодипин/лизиноприл (Экватор) и эналаприл/ГХТ (Ко-ренитек) у пациентов с АГ 1–2-й степени высокого и очень высокого риска. Исследование было рандомизированным с параллельными группами (по 27 пациентов в каждой группе, средний возраст  $60,6 \pm 8,2$  и  $63,7 \pm 5,2$  года соответственно). По данным офисного измерения АД Экватор снижал САД и ДАД на -19,5 и -18,8%, Ко-ренитек – на -16,9 и -12,2% соответственно. Целевой уровень АД ( $< 140/90$  мм рт. ст.) был достигнут у 78% пациентов, принимавших Экватор, и у 73% пациентов, принимавших Ко-ренитек.

В нашей работе также было выявлено, что в группе Экватора, в отличие от группы Лодоза, в достоверно ( $p < 0,05$ ) большей степени произошло снижение офисного и средненочного АД. Эти данные хорошо согласуются с результатами САФГ (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA) – крупнейшего исследования у пациентов с АГ, в котором оценивали снижение центрального (аортального) кровяного давления [34]. Всего в САФГ были включены 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам указанного субисследования САД и АД в аорте было высокодостоверно ниже в группе больных, получавших амлодипин и ИАПФ [34]. У пациентов, принимавших  $\beta$ -АБ/диуретик, амплитуда отраженной пульсовой волны и, соответственно, индекс аугментации за счет того, что у больных сохранялась более высокая периферическое сосудистое сопротивление, были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и ИАПФ. Последний фактор и обусловил в конечном итоге более высокий уровень САД в аорте на фоне приема  $\beta$ -АБ и диуретика, поскольку вклад усиленной и преждевременно возвращающейся пульсовой волны в формирование величины САД оказался более существенным, чем снижение прямой пульсовой волны. Одновременно по причине преждевременного возвращения отраженной пульсовой волны на фоне терапии атенололом и бендрофлуметазилом происходило снижение ее вклада в формирование величины ДАД. Это, в свою очередь, способствовало увеличению АД в аорте [35].

Важно отметить, что АД обладает высокой прогностической значимостью в отношении развития как МИ, так и ИМ, и других ССО. Так, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у пациентов пожилого возраста с изолированной систолической АГ риск развития МИ был связан с исходно повышенным уровнем АД независимо от уровня среднего АД [36]. О взаимосвязи АД с риском развития геморрагического МИ сообщали H.Selker и соавт. [37]. В исследовании EPICARDIAN величина АД у пожилых людей ассоциировалась с наличием МИ при многовариантном анализе [38]. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) у женщин с высшим квартилем АД риск МИ или транзиторной ишеми-

Таблица 6. Утренняя динамика АД на фоне лечения Экватором и Лодозом.

Показатель	Группа Экватора (n=30)			Группа Лодоза (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ	Исходно	На фоне терапии	Δ
Величина утреннего подъема САД, мм рт. ст.	47,2±3,01	39,5±1,6*	-7,8±1,8	52,0±2,2	45,3±1,7*	-6,8±1,9
Величина утреннего подъема ДАД, мм рт. ст.	32,8±2,3	27,3±1,4*	-5,6±1,4	39,1±1,62	34,6±1,3*	-4,5±1,2
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./ч	11,4±1,2	7,9±0,3*	-3,5±1,0	11,7±0,3	9,6±0,3*	-2,1±0,4
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./ч	7,3±0,6	5,4±0,2*	-1,9±0,5	9,1±0,5	7,2±0,4*	-1,9±0,3

\*Различия достоверны ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными.

Таблица 7. Динамика параметров ригидности ОСА на фоне лечения Экватором и Лодозом

Показатель	Экватор (n=30)			Лодоз (n=30)		
	исходно	на фоне терапии	Δ%	исходно	на фоне терапии	Δ%
Индекс жесткости β	4,7±0,3	3,9±0,2*	-15,2±3,8	4,0±0,2	4,3±0,3	6,0±5,3†
Коэффициент эластичности, мм <sup>2</sup> /мм рт. ст. ( $\times 10^{-1}$ )	1,3±0,1	1,6±0,1*	30,3±7,5	1,6±0,1	1,4±0,1	-10,7±4,1†
Коэффициент растяжимости, мм рт. ст. <sup>-1</sup> ( $\times 10^{-3}$ )	4,0±0,3	5,6±0,3*	52,9±9,3	5,4±0,3	5,6±0,4	9,5±6,1†
Эластический модуль Петерсона, мм рт. ст.	598,5±39,8	452,5±33,2*	-19,2±6,0	494,4±24,2	503,4±38,7	2,1±5,1†
Модуль Юнга, мм рт. ст./мм	839,6±54,1	580,7±42,3*	-25,5±6,0	671,6±33,3	667,7±46,2	0,7±4,9†

\*Различия достоверны ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными; †различия достоверны ( $p < 0,01$ ) между группами.

ческой атаки был повышен более чем в 2 раза [39]. После поправок на наличие других ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний высокое ПД ассоциировалось с 30% увеличением риска МИ или транзиторной ишемической атаки ( $p < 0,01$ ) [39]. В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПД и развитием новых случаев деменции [40].

Таким образом, опираясь на указанные факты и полученные нами результаты, можно говорить о том, что благодаря более выраженному влиянию на снижение ПД ФК Экватор по сравнению с ФК Лодоз эффективнее уменьшает риск возникновения МИ.

По данным нашего исследования, обе изучаемые ФК хорошо снижают как среднесуточное, так и среднедневное и средненочное САД и ДАД и позволяют достичь целевых значений АД у значительной части пациентов. Однако ФК амлодипин/лизиноприл в сравнении с ФК бисопролол/ЛХТ приводит к снижению средненочного САД у достоверно ( $p < 0,01$ ) большего числа пациентов. В этой связи заслуживает внимания субанализ ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [41], в котором сравнивали данные СМАД у 1905 пациентов из тех, кто был включен в исследование ASCOT (средний период наблюдения составил 5,5 года). Важным результатом данного субанализа явился тот факт, что комбинация амлодипин/ИАПФ достоверно превосходила комбинацию сравнения (атенолол/диуретик) в уменьшении уровня средненочного САД (на 2,2 мм рт. ст.).

Также в ASCOT ABP substudy было подтверждено прогностическое значение уровня ночного САД (но не дневного САД) как дополнительного (помимо уровня САД, согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного ФР МИ и других ССО.

Кроме того, было показано, что лучшие уровни выживаемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/ИАПФ, в основном исследовании ASCOT связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития ССО, ИМ и особенно МИ [41]. Различия по уровням ночного АД коррелируют с достоверным снижением риска МИ, а также коронарных событий [41].

Следует также отметить, что, по данным другого крупного исследования, повышенное ночное АД является самостоятельным прогностически неблагоприятным ФР раз-

вития ССО независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным «рутинного» измерения и уровня среднедневного АД по СМАД [42].

С учетом перечисленных фактов применение препарата Экватор может способствовать снижению риска развития ОНМК и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

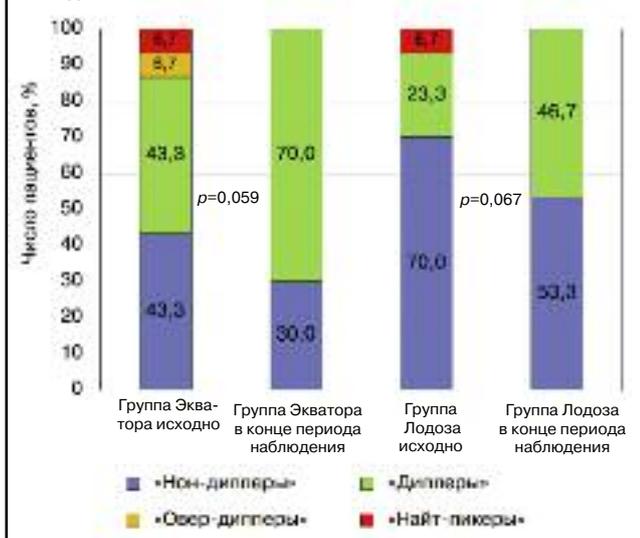
В нашей работе в обеих группах, особенно в группе Экватора, отмечена тенденция к нормализации суточного профиля АД: пациенты с типами суточного профиля АД «нон-диппер» и «найт-пикер» в конце периода наблюдения стали иметь тип суточного профиля «диппер». Такая динамика суточного индекса способствует снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с АГ, поскольку в ряде работ [43–45] показано, что коэффициент ночное САД/дневное САД связан с риском общей, несердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 1,12, 1,14 и 1,10 соответственно;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Т.Оhkubo и соавт. [46] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. Кроме того, величина ночного снижения АД, по данным этого исследования, является прогностическим фактором развития ССО и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД [46].

К.Kario и соавт. [47] исследовали частоту возникновения МИ у 575 взрослых пациентов с АГ в зависимости от суточного профиля АД, период наблюдения составил 41 мес. Было установлено, что типы суточного профиля АД «найт-пикер» и «овер-диппер» являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «найт-пикеров». Наибольшая частота развития МИ была зафиксирована также у «найт-пикеров». В этой связи важно отметить, что в нашем исследовании в группе Экватора у 2 пациентов исходно с типом «овер-диппер» и 2 пациентов с типом «найт-пикер» суточного профиля АД произошла его нормализация (тип «диппер»).

Среди «нон-дипперов» выше распространенность когнитивных нарушений [48], утолщения комплекса интима-медиа [49], гипертрофии левого желудочка [50], эпизодов ишемии миокарда [51], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [52].

Высокая частота встречаемости типа «нон-диппер» суточного профиля АД (около 50%), его большая прогности-

**Тип суточного профиля АД у обследованных пациентов исходно и на фоне антигипертензивной терапии Экватором и Лодозом.**



ческая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, церебральных, коронарных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать антигипертензивные препараты, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Исходя из полученных нами результатов к таким препаратам можно отнести и исследуемые нами ФК, в первую очередь Экватор.

В настоящем исследовании было установлено, что препарат Экватор достоверно лучше по сравнению с Лодозом влияет на параметры variability АД как в дневное, так и в ночное время. Здесь следует отметить, что исходя из данных ASCOT [30] variability АД (в частности САД) служит сильным достоверным предиктором развития как МИ, так и ИМ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов.

В ряде работ [53, 54] была выявлена значимость влияния повышенной variability АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ при АГ. Обнаружено, что variability среднедневного САД и ДАД, средненочного САД является независимым предиктором развития как цереброваскулярных, так и коронарных событий [55]. Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The NatriX SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [56], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его variability в течение суток по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 мес. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид достоверно уменьшали variability АД в течение суток. Существует и ряд других исследований [57–59], в которых также установлена способность антагонистов кальция достоверно снижать variability АД.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препарата Экватор способствует также снижению риска развития МИ и ИМ через механизмы снижения variability АД в дневные и ночные часы.

В нашей работе установлено, что обе ФК, Экватор и Лодоз, эффективно влияли на утреннюю динамику АД – уменьшали величину и скорость утреннего подъема САД и ДАД. Важно отметить, что общепризнанным фактом является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения неблагоприятных церебро-

васкулярных и сердечно-сосудистых событий. Так, K.Kario и соавт. [60] при длительном наблюдении за больными АГ обнаружили положительную корреляционную связь между частотой МИ и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений. На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие МИ, является избыточное повышение САД в утренние часы [60, 61]. Показано, что утренний подъем АД на 10 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития МИ на 22% [62].

В нашей работе исследовался также ряд параметров ригидности ОСА – индекс жесткости, коэффициент эластичности, коэффициент растяжимости, эластический модуль Петерсона и модуль Юнга. Было выявлено, что в группе Экватора все указанные показатели достоверно ( $p < 0,01$ ) улучшились – уменьшился индекс жесткости, модуль Юнга и Петерсона, возросли коэффициенты эластичности и растяжимости. В группе Лодоза показатели ригидности ОСА достоверно не изменились.

Важно подчеркнуть, что в настоящее время повышенная ригидность сонных артерий признана новым ФР развития прежде всего МИ, а также сосудистой деменции и депрессии [6]. В метаанализе, проведенном T.van Solten и соавт. [6], показано, что жесткость сонных артерий является предиктором МИ, независимым от других сердечно-сосудистых ФР и жесткости аорты. Таким образом, улучшение упруго-эластических свойств сонных артерий может рассматриваться как один из методов профилактики неблагоприятных цереброваскулярных событий.

На сегодняшний день имеется ограниченное число сравнительных исследований, посвященных влиянию комбинированной антигипертензивной терапии на параметры жесткости артерий в общем и ОСА в частности.

Так, в цитируемом выше исследовании С.В.Недогоды и соавт. [33] было выявлено, что более выраженное снижение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) происходило на фоне терапии препаратом Экватор по сравнению с препаратом Ко-ренитек (30,5% vs 9,2% соответственно). Таким образом, по способности улучшать эластичность артерий ФК амлодипин/лизиноприл превосходила комбинацию эналаприл/ГХТ.

В работе Г.В.Дзяк и соавт. [63] оценивался эффект 12-недельной терапии ФК Экватор на показатели жесткости артерий у пациентов с ГБ II стадии. Параметры ригидности артерий определяли методом артериографии с расчетом брахиального и аортального индекса аугментации (ИА), а также СРПВ в аорте. Применение препарата Экватор позволило достоверно снизить СРПВ, брахиальный и аортальный ИА и тем самым улучшить упруго-эластические свойства артериальной стенки. Следует отметить, что согласно данным S.Laurent и соавт. [64] повышенная жесткость аорты служит независимым предиктором развития фатального МИ. Таким образом, снижение ригидности аорты является еще одним дополнительным механизмом, благодаря которому ФК Экватор уменьшает риск развития данного грозного цереброваскулярного осложнения.

В исследовании ELVERA изучали эффективность комбинации амлодипина и лизиноприла у пациентов пожилого возраста с ГБ. Показаны высокая эффективность данной комбинации, регресс гипертрофии миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка, при этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) [65].

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании R.Asmag и соавт. [66] сравнивали гипотензивный

эффект и влияние на аортальную СРПВ и степень выраженности отраженной пульсовой волны (методика аппланационной тонометрии) низкодозной комбинации ИАПФ (периндоприл)/диуретик (индапамид) с монотерапией β-АБ (атенолол). В работу был включен 471 пациент, период наблюдения составил 12 мес. По результатам исследования выявлено, что комбинация ИАПФ/диуретик достоверно лучше снижает офисное САД и ПД. У комбинации ИАПФ/диуретик было обнаружено благоприятное влияние на состояние сонных артерий в виде достоверного уменьшения скорости отраженной каротидной пульсовой волны, чего не отмечалось при лечении атенололом.

Так, J.Ferguson и соавт. [67] сравнивали влияние 8-недельной терапии ФК фозиноприл/ГХТ, монотерапии амлодипином и монотерапии индапамидом на параметры АД и ИА, рассчитанный по данным аппланационной тонометрии, у пациентов с изолированной систолической АГ. Более выраженное снижение ИА, центрального аортального давления и среднесуточного и средненочного САД наблюдалось в группе пациентов, получавших ФК фозиноприл/ГХТ, в отличие от пациентов, получавших монотерапию.

Возможные механизмы позитивного влияния на параметры жесткости артерий у ИАПФ включают снижение окислительного стресса, воспаления, улучшение эндотелиальной функции и положительное влияние на процессы вазодилатации за счет ингибирования ангиотензина II, что вызывает расслабление гладких мышц и регресс ремоделирования сосудистой стенки [68]. Важным аспектом органопротекторного действия комбинации блокатора кальциевых каналов и ИАПФ является предупреждение или замедление ремоделирования сосудов (с изменением их структуры и эндотелиальной дисфункцией) [63]. Сочетанное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелийзависимой вазодилатации за счет возрастания продукции оксида азота [69].

Таким образом, ФК амлодипин/лизиноприл обладает рядом преимуществ перед комбинацией β-АБ/диуретик: более выраженный антигипертензивный эффект, особенно в отношении САД и ПД, в том числе на протяжении всех суток и в ночное время, снижение вариабельности АД, улучшение параметров растяжимости сонных артерий. Все эти преимущества обеспечивают ФК амлодипин/лизиноприл более выраженное церебропротективное действие и позволяют рассматривать ее в качестве комбинации первого выбора при лечении пациентов с АГ.

#### Литература/References

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–54.
2. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 743–800.
3. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee and Stroke Council. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 2361–75.
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
5. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii (Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
6. Van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016; 4 (1): 24–7.
7. Mitchell GE. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652–60.
8. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200–4.

9. Tzourio C, Laurent S, DeBette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894–903.
10. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938–48.
11. Schillaci G, Bilò G, Pucci G et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012; 60: 369–77.
12. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FU et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaque hemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 927–32.
13. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; 894: 1–253.
14. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
15. O'Brien E, Parati G, Stergiou G et al on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertension* 2013; 31: 1731–68.
16. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
17. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–406.
18. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc* 2012; 34: 290–6.
19. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 554–66.
20. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. Под ред. В.П.Куликова. М.: СТРОМ, 2007. / Ul'trazvukovaiia diagnostika sosudistykh zabolevani. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. V.P.Kulikova. M.: STROM, 2007. [in Russian]
21. Геморрагический инсульт. Практическое руководство. Под ред. В.И.Скворцовой, В.В.Крылова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. / Gemorragicheskii insul't. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. V.I.Skvortsovoi, V.V.Krylova. M.: GEOTAR-Media, 2005. [in Russian]
22. Кобалава ЖД. Роль систолического артериального давления в развитии органичных нарушений. *Рус. мед. журн.* 2001; 10: 415–8. / Kobalava Zh.D. Rol' sistolicheskogo arterial'nogo davleniia v razvitiu organnykh narushenii. *Rus. med. zhurn.* 2001; 10: 415–8. [in Russian]
23. Stamper J, Stamper R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598–615.
24. Petrovich H, Curb J, Bloom-Marcus E. Isolated systolic hypertension and risk of stroke in Japanese-American men. *Stroke* 1995; 26: 25–9.
25. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med* 1986; 15: 254–73.
26. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
27. Kannel W, Gordon T, Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335–46.
28. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hyper* 2000; 13 (Pt. 2): S3–S10.
29. Stokes J 3rd, Kannel WB, Wolf PA et al. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 113–118.
30. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al; ASCOT Investigators. 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
31. Луккина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 103–7. / Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii.* 2010; 6 (1): 103–7. [in Russian]
32. Оганезова Л.Г. Бисопролол – оптимальный бета-адреноблокатор для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Рус. мед. журн.* 2012; 11: 560–2. / Oganezova L.G. Bisoprolol – optimal'nyi beta-adrenoblokator dlia lecheniia serdechno-sosudistykh zabolevani. *Rus. med. zhurn.* 2012; 11: 560–2. [in Russian]
33. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с аmlодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (2): 25–9. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledieva A.A. i dr. Sravnitel'naiia effektivnost' fiksirovannykh kombinatsii lizinopriila s amlodipinom i enalapriila s gidrokhlortiazidom. *Kardiovask. terapiia i profilaktika.* 2013; 12 (2): 25–9. [in Russian]
34. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9): 1213–25.
35. Бойцов С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей». *Consilium Medicum.* 2006; 8 (11): 5–11. / Boitsov S.A. Issledovanie ASCOT kak argument v bor'be «novogo» so «starym» i shag k pereotsenke «sistemy tsnnostei». *Consilium Medicum.* 2006; 8 (11): 5–11. [in Russian]
36. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999; 34: 375–80.
37. Selker HP, Beshansky J, Schmid CH. Presenting pulse pressure predicts thrombolytic therapy-related intracranial hemorrhage. Thrombolytic predictive instrument (TPI) project result. *Circulation* 1994; 90: 1657–61.
38. Fernández-Escribano Hernández M, Suárez Fernández C, Sáez Vaquero T et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp* 2007; 207 (6): 284–90.
39. Nair GV, Chaput LA, Vittinghoff E, Herrington DM. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1498–506.
40. Peters R, Beckett N, Fagard R et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial – HYVET. *J Hypertens* 2013; 31 (9): 1868–75.
41. Dolan E, Stanton AV, Thom S et al; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens* 2009; 27 (4): 876–85.
42. Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156–61.
43. Boggia J, Li Y, Thijs L et al; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29.
44. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13: 325–32.
45. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 645–53.
46. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertension* 2002; 20: 2183–9.
47. Kario K, Pickering TG, Matsuo T et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38 (4): 852–7.
48. Guo H, Tabara Y, Igase M et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res* 2010; 33 (1): 32–6.
49. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; 19: 1539–45.
50. Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Human Hypertens* 2003; 17: 245–51.
51. Pierdomenico S, Bucci A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (7): 1627–34.
52. Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43 (6): 382–7.
53. Frattola A, Parati G, Cuspidi C et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133–7.
54. Parati G, Ulian L, Santucci C et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13 (Suppl. 4): S27–S34.
55. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–61.
56. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension* 2011; 58 (2): 155–60.
57. Pringle E, Phillips C, Thijs L et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21: 2251–7.
58. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 787–94.
59. Mancia G, Parati G, Bilò G et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 2007; 25: 1087–94.
60. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–6.
61. Stergiou GS, Vemmos KN, Pliarchopoulou KM et al. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002; 33: 1480–6.
62. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29 (5): 992–6.
63. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Колесник Э.Л. Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Украинский мед. журн.* 2011; 5 (85): 57–9. / Dzyak G.V., Kolesnik T.V., Kolesnik E.L. Dinamika pokazatelei zhestkosti arterial'noi stenki na fone kombinirovannoi antipertenzivnoi terapii. *Ukrainskii med. zhurn.* 2011; 5 (85): 57–9. [in Russian]
64. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–36.
65. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19 (2): 303–9.
66. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38 (4): 922–6.
67. Ferguson JM, Minas J, Siapantzas S et al. Effects of a fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination on ambulatory blood pressure and arterial properties in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51 (6): 590–5.
68. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 272–89.
69. Muijsan ML, Salvetti M, Monteduro C et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt. 2): 575–80.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Кочетков Алексей Иванович** – ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: [ak\\_info@list.ru](mailto:ak_info@list.ru)